

ERHEBUNG KLINISCHER DATEN BEI ORPHAN DRUGS

Ein Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Therapie Seltene Erkrankungen (ATSE)

- Es besteht ein hoher Bedarf an neuen Therapien für Menschen mit seltenen Erkrankungen. ([S. 2](#))
- Aus Sicht der ATSE hat die Europäische Union (EU) mit der Verordnung 141/2000 ein effektives Instrument für die Förderung von Arzneimitteln zur Behandlung von Menschen mit seltenen Erkrankungen (sog. Orphan Drugs) geschaffen. ([S. 2](#) & [S. 4-5](#))
- Es gibt per se keine vereinfachten Zulassungsbedingungen für Orphan Drugs. ([S. 2](#))
- Der Preis von Orphan Drugs in Deutschland ist – identisch zu nicht-Orphan Drugs – das Ergebnis der Verhandlung zwischen dem GKV-Spitzenverband (GKV-SV) und dem Hersteller. ([S. 2](#))
- Aufgrund der Charakteristika von seltenen Erkrankungen kommt es bei der Erhebung klinischer Daten zu Orphan Drugs zu kennzeichnenden Herausforderungen, welche zu Limitierungen der Machbarkeit führen können. ([S. 3-4](#))
- Die ATSE plädiert dafür, dass vorliegende Limitierungen der Machbarkeit in der Generierung klinischer Daten zu Orphan Drugs bei deren Bewertung Berücksichtigung finden. ([S. 2-4](#))
- Neben der reinen Bewertung der klinischen Daten spielt auch die Abwägung zwischen dem Risiko, einem Orphan Drug fälschlicherweise einen Zusatznutzen zuzusprechen (Fehler 1. Art), und einen bestehenden Zusatznutzen zu übersehen (Fehler 2. Art), eine Rolle. Die ATSE spricht sich dabei für eine ausgewogene Betrachtung aus. ([S. 4](#))
- Um gehaltvolle klinische Daten zu einem Orphan Drug erheben zu können, hält die ATSE einen möglichst frühzeitigen Abstimmungsprozess zwischen allen beteiligten Akteuren für wichtig. ([S. 6-7](#))
- Register sind ein wertvolles Instrument, um weitere Erkenntnisse über Orphan Drugs zu gewinnen. Allerdings gilt es auch hier, Limitationen zu berücksichtigen und den Umgang damit zu Beginn der Planung klinischer Studien zu diskutieren. ([S. 7](#))

I. Ein zugelassenes Orphan Drug bringt den Betroffenen der seltenen Erkrankung einen medizinischen Vorteil

Arzneimittel für die Behandlungen von seltenen Erkrankungen werden Orphan Drugs genannt.

Aktuell sind auf dem deutschen Markt 156 Orphan Drugs verfügbar (Stand September 2018).^{*1} Es gibt rund 8.000 seltene Erkrankungen².

Der Orphan Drug-Status

Das mit der EU-Verordnung 141/2000 geschaffene Anreizsystem für die Entwicklung von Orphan Drugs ist aus Sicht der ATSE ein Erfolg. Die Entwicklung neuer Orphan Drugs ist als Folge der Einführung deutlich gestiegen.

Der Bedarf an neuen Orphan Drugs bleibt dabei nach wie vor hoch.

Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) prüft auf Antrag des Herstellers die Vergabe des Orphan Drug-Status an ein Arzneimittel für die Behandlung eines seltenen Leidens anhand von 4 Kriterien:

- I. Das Leiden ist lebensbedrohlich oder führt zu chronischer Invalidität,
- II. es sind nicht mehr als 5 von 10.000 Bürgern in der EU davon betroffen,
- III. eine zufriedenstellende Behandlungsmethode ist noch nicht zugelassen oder
- IV. gegenüber bestehenden Behandlungsmethoden wurde ein erheblicher Nutzen („significant benefit“) nachgewiesen.³

Die Erteilung des Orphan-Drug-Status ist keine Zulassung. Vielmehr unterliegen Orphan Drugs denselben Zulassungsbedingungen wie alle anderen Arzneimittel auch.

Aufgrund des Nachweises der genannten Vergabekriterien III und IV kommen Orphan Drugs mit einem behördlich bestätigten Zusatznutzen auf den Markt.

Der deutsche Gesetzgeber erkennt diesen Umstand und somit den belegten Zusatznutzen in §35a Abs. 1 SGB V an.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens von Orphan Drugs für die gemäß SGB V regulären Preisverhandlungen zwischen dem Hersteller und dem GKV-SV.

Insgesamt werden alle 4 Vergabekriterien dreimal geprüft: 1.) Bei Vergabe des Orphan Drug-Status; 2.) bei der Zulassung und 3.) 5 Jahre nach Markteinführung.

Wird das Anwendungsgebiet eines Orphan Drugs erweitert, gibt es 2 Fälle:

1. Ist die Indikation nicht selten, verliert das Arzneimittel den Orphan Drug-Status.
2. Ist das neue Leiden selten, wird dafür ein neuer, eigenständiger Prozess für die Vergabe des Orphan Drug-Status eingeleitet.

Das Vorliegen des Zusatznutzens von Orphan Drugs wird durch die EMA auf der Grundlage europäischen Rechts bewertet und nicht nach der Verfahrensordnung des G-BA.

Bei einem Orphan Drug handelt es sich entweder um die erste wirksame Therapie für ein seltenes Leiden, oder um eine Therapie, die gegenüber bestehenden Therapien einen erheblichen Nutzen nachgewiesen hat.

Deshalb erfahren Patienten durch neu zugelassene Orphan Drugs einen für sie relevanten therapeutisch höheren Effekt – einen Zusatznutzen.

Entsprechend ist es aus Sicht der ATSE verfehlt, inhaltlich von einem „fiktionalen Zusatznutzen“ zu sprechen.

II. Die Erhebung klinischer Daten bei Orphan Drugs unterscheidet sich von nicht-Orphan Drugs

Bei Orphan Drugs treten kennzeichnende Herausforderungen auf, die sich direkt oder indirekt auf die Charakteristika von seltenen Erkrankungen zurückführen lassen.

Die kennzeichnenden Herausforderungen sind allgemein anerkannt – auch durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)⁴ oder die EMA⁵.

* 45 dieser Medikamente gegen seltene Erkrankungen besitzen den Orphan Drug-Status formal nicht mehr, weil er verordnungsgemäß nach zehn Jahren abgelaufen ist oder von der Firma zurückgegeben wurde.

Für sich genommen treten sie nicht ausschließlich bei Orphan Drugs auf, die Häufigkeit, Systematik und Kombination gibt es jedoch nur bei Orphan Drugs. Daraus ergeben sich bei Orphan Drugs häufig Limitierungen des Machbaren bei der Erhebung klinischer Daten. Die Limitierungen variieren in ihrem Vorkommen und Ausmaß.

Die Rekrutierung geeigneter Teilnehmer für klinische Studien mit seltenen Erkrankungen ist erschwert und die Teilnehmerzahlen sind in der Regel kleiner als bei nicht-seltenen Erkrankungen.

- Bei seltenen Erkrankungen sind die Patientenpopulationen klein, heterogen und oft räumlich weit verteilt. Viele seltene Erkrankungen betreffen europaweit nur eine Handvoll Patienten.⁶
- Auch werden viele Patienten mit seltenen Erkrankungen erst spät diagnostiziert. Die Dokumentation ist oft mangelhaft und es fehlt an Registern.⁷
- Deshalb ist es nicht nur kompliziert, eine relevante Anzahl von Studienteilnehmern zu identifizieren und diese in Studien einzuschließen, um klinisch bedeutungsvolle Daten zur Wirksamkeit der Therapie zu erheben, sondern auch, einen Vergleich mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung anzustellen.
- Studienteilnehmerzahlen wie bei häufigeren Krankheiten sind in der Regel auch bei weltweiter Suche nicht möglich. Pro Studienteilnehmer ist die Rekrutierung mit höherem Aufwand verbunden und dauert länger.⁸

Das Studiendesign muss sich nach der Schwere und Komplexität der Erkrankung richten.

- Per EU-Definition sind seltene Erkrankungen lebensbedrohlich oder führen zu chronischer Invalidität.
- Die Betroffenen leiden schwer und oft sind geistige sowie körperliche Schäden bereits in jungen Jahren weit vorangeschritten, da rund 80% der seltenen Erkrankungen genetisch bedingt sind.⁹
- Teilweise stellt schon die Anreise an weit entfernte Studienzentren für schwer erkrankte Patienten bereits eine Hürde dar.¹⁰
- Um die Belastung minimal zu halten, ist in diesen Fällen ein adaptives und flexibles Studiendesign notwendig.¹¹ Damit ist die vorgeplante Möglichkeit gemeint, im Verlauf der Studie Anpassungen vorzunehmen (bspw. Auflösen von Studienarmen, Anpassung der Studienpopulation, Teilverblindung); dies erfolgt in der Regel auf Grundlage von Zwischendaten.¹²

Das Wissen über seltene Erkrankungen und speziell deren natürlichen Verlauf ist unzureichend.¹³

- Die Dokumentation des natürlichen Verlaufs der Erkrankung ist oft mangelhaft und es fehlt an Registern.¹⁴
- Häufig gibt es keine oder unzureichend validierte Endpunkte, weshalb auf Surrogatparameter zurückgegriffen werden muss.
- Es existieren wenige Einrichtungen mit Erfahrung und Expertise pro seltener Erkrankung.

Studien bei Kindern stehen besonderen Herausforderungen gegenüber.

- Rund 75% aller seltenen Erkrankungen betreffen Kinder.
- Etwa 30% der betroffenen Kinder versterben vor dem fünften Lebensjahr. Weltweit sind seltene Erkrankungen für ca. 35% der Todesfälle innerhalb des ersten Lebensjahres verantwortlich.¹⁵
- Die An- und Abreise zu weit entfernten Studienzentren und die Betreuung der Kinder vor Ort ist eine hohe Belastung für die gesamte Familie und kann eine Hürde für die Teilnahme an einer Studie darstellen.
- Für Kinder – speziell bei fortgeschrittener Erkrankung – ist es schwieriger, ihre Empfindungen und ihr Erleben zu kommunizieren und gesundheitliche Veränderungen einzuschätzen.¹⁶

Vergleichende Studien sind bei Orphan Drugs oft nicht möglich.

- Die überwiegende Mehrheit der seltenen Erkrankungen ist bislang nicht kausal therapierbar und in diesen Fällen sind keine Vergleichsmedikamente verfügbar. Deshalb ist der Anteil nicht-vergleichender Studien bei Orphan Drugs größer als bei nicht-Orphan Drugs.¹⁷
- Es ist unethisch, Patienten bei lebensbedrohlichen oder zu chronischer Invalidität führenden Erkrankungen eine Behandlung vorzuenthalten, sobald die Behörde den Nutzen einer in der Erprobung befindlichen Therapie höher einstuft als die Risiken. Deshalb kommt es bei Orphan Drugs häufig zu einer frühzeitigen Auflösung der Vergleichsarme.

- Sind die Belege für Wirksamkeit und Sicherheit ausreichend, stehen Hersteller bei Orphan Drugs oftmals vor der Abwägung, das Medikament verfügbar zu machen oder der Erhebung weiterer Daten („Access vs. Evidence-Trade-off“) Vorrang zu geben. Der Bedarf an neuen Therapien ist hoch und Patienten suchen nach einem raschen Zugang zu potentiellen Behandlungen.**¹⁸

III. Die bestehenden Orphan Drug-Regelungen haben sich bewährt

Die Limitierungen des Machbaren bei Orphan Drugs sind kein Grund, nicht methodische Anforderungen zu stellen oder die Medikamente keinem systematischen Bewertungsverfahren zu unterziehen. Das ist im Rahmen der bestehenden Regelungen auch nicht der Fall.

Auch bei Orphan Drugs können randomisierte kontrollierte Studien (RCT) – der Goldstandard bei klinischen Forschungsdesigns – durchgeführt werden.

In manchen Fällen allerdings auch nicht, oder nur eingeschränkt und das aufgrund der ausgeführten Limitierungen wie z.B.

- der ethischen Unvertretbarkeit,
- der Freiwilligkeit der Studienteilnahme,
- der schwierigen Rekrutierung insbesondere von Kindern,
- der Einschlusskriterien oder
- dem Fehlen von Kontrollarzneimitteln für vergleichende Studien.

Einfache Schlüsse von der Prävalenz auf die einschließbaren Patienten verbieten sich daher.

Sind die Limitierungen begründet, sollten sie nach Meinung der ATSE Berücksichtigung im AMNOG-Verfahren finden. Die Bewertung der klinischen Ergebnisse sollte relativ erfolgen, gemessen am Machbaren; nicht absolut, unter Verwendung von Maßstäben für nicht-Orphan Drugs.

Pauschalisierungen in die eine oder andere Richtung, was generell möglich oder nicht möglich ist, sind abzulehnen. Zweckdienlich ist eine Bewertung des Einzelfalls.

Es geht bei der systematischen Bewertung von Arzneimitteln wie bspw. bei der frühen Nutzenbewertung nicht nur um die Ergebnisse klinischer Studien, sondern auch um normative Wertungsfragen. Dazu gehört die Abwägung zwischen den Risiken eines Fehler 1. Art oder 2. Art.

1. Art = falsch-positive Bewertung; einem Medikament wird fälschlicherweise ein Zusatznutzen zuerkannt.

2. Art = falsch-negative Bewertung; einem Medikament wird fälschlicherweise ein Zusatznutzen nicht zuerkannt.

Die Forderung nach mehr Evidenz bzw. strengeren Bewertungskriterien für Orphan Drugs liegt hauptsächlich in der Zielsetzung begründet, den Fehler 1. Art zu minimieren.

Die Vermeidung des Fehlers 1. Art erhöht jedoch – unter sonst gleichen Bedingungen – die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art, was das Nichterkennen eines vorliegenden Zusatznutzens bedeutet.

Wird hieraus die Konsequenz gezogen, aufwändigere und längerer Studien zu fordern, kann das für Patienten mit seltenen Erkrankungen eine Verzögerung des Zugangs zu einem Medikament bedeuten, das die erste verfügbare Therapieoption für ihre Krankheit darstellt oder ihnen einen erheblichen Nutzen gegenüber der bisherigen Therapie bringt. Zudem werden so die Anreize in die F&E von Orphan Drugs zu investieren reduziert.

Eine nur auf den Fehler 1. Art bezogene Risikovermeidung lehnt die ATSE aus diesem Grund ab.

Zwar ist unter volkswirtschaftlichen Gesichtspunkten nachteilig, einem Medikament fälschlicherweise einen Zusatznutzen zuzuschreiben. Gerade bei tödlichen oder zu chronischer Invalidität führenden Erkrankungen ist es jedoch mindestens genauso negativ, meist jedoch noch viel schlimmer, wenn Patienten mit einer seltenen Erkrankung eine vorteilhafte Therapie verzögert oder überhaupt nicht erhalten.

Es gilt daher, beide Fehler gleichzeitig zu betrachten und zwischen ihnen abzuwägen.



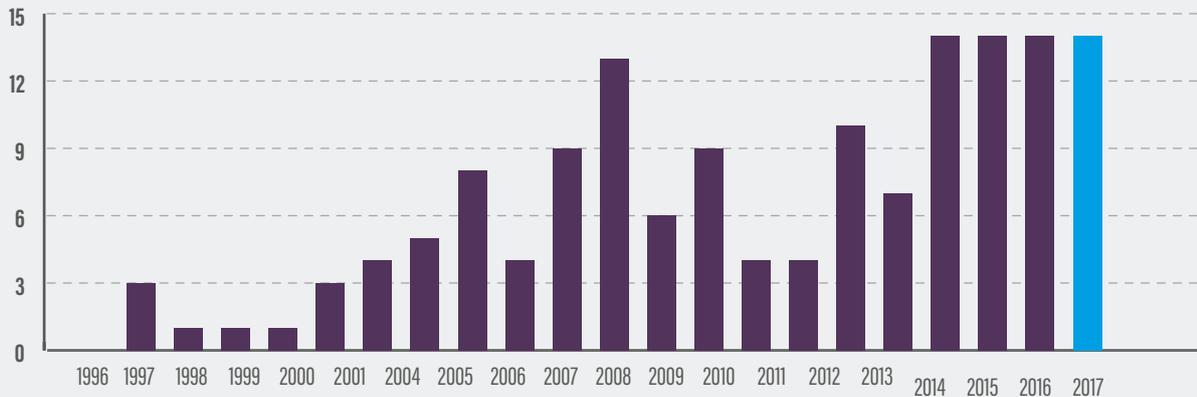
Die zugrunde liegende Intention der bestehenden Orphan Drug-Regelungen war und ist, Menschen mit seltenen Erkrankungen neue Therapien zur Verfügung zu stellen, die über die unspezifische Linderung von Symptomen hinausgehen.

Unterstützung findet dieses Bestreben durch die nationale und die europäische Dachorganisation für Menschen mit seltenen Erkrankungen, die Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE)¹⁹, sowie die Europäische Organisation für Seltene Erkrankungen (EURORDIS)²⁰.

** Das darin begründete ethische Dilemma ist beispielhaft in dem Artikel „Wer rettet Klara“ der Wochenzeitung „Die Zeit“ beschrieben; <https://www.zeit.de/2016/39/medikamenten-zulassung-heilung-ethikfrage/komplettansicht>; eingesehen am 4.9.18

Aus Sicht der ATSE haben sich die bestehenden Orphan Drug-Regelungen aufgrund der folgenden drei Punkte bewährt.

1. Die Zahl neuer Therapien für Menschen mit seltenen Erkrankungen ist seit Umsetzung der EU-Verordnung im Vergleich zu den Zeiten davor deutlich gestiegen.

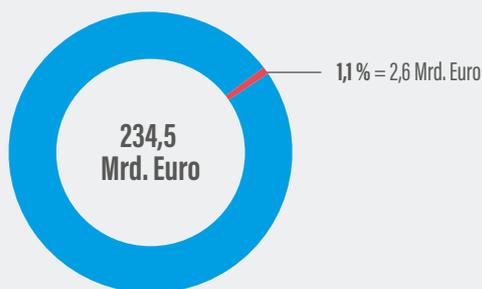


Quelle: Webseite des vfa; <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/orphan-drugs-medikamente-gegen-seltene-erkrankungen.html>; eingesehen am 4.9.18

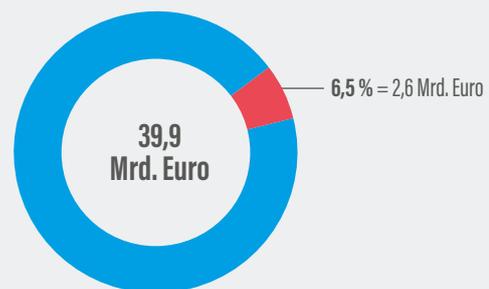
2. Orphan Drugs, die in der EU eine Zulassung erhalten, haben genauso wie nicht-Orphan Drugs ihre Wirksamkeit und ihr positives Nutzen-Risiko-Profil nachgewiesen.
3. Die nachhaltige Finanzierung des deutschen Gesundheitswesens wird durch die GKV-Ausgaben für Orphan Drugs nicht gefährdet.

Die Ausgaben beliefen sich 2017 auf 2,6 Mrd. Euro²¹, was ca. 6,5% der GKV-Arzneimittelausgaben und 1,1%²² der gesamten GKV-Ausgaben sind.

Anteil von Orphan Drugs an den GKV Gesamtausgaben 2017



Anteil von Orphan Drugs am Bruttoumsatz des Gesamtmarktes für Arzneimittel in Deutschland 2017



Wie Christoph Nachtigäller (Ehrenvorsitzender der ACHSE) sieht die ATSE nicht die steigende Zahl an Orphan Drugs als das Problem, sondern die noch immer für viele seltene Erkrankungen fehlenden therapeutischen Möglichkeiten.²³

Mit den bestehenden Orphan Drug-Regelungen der EU und im SGB V wurde ein effektives Instrument zur Förderung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen geschaffen.

Deshalb spricht sich die ATSE dafür aus, dass diese unverändert Bestand haben.

IV. Wie lässt sich der Erkenntnisgewinn bei Orphan Drugs steigern?

Die ATSE plädiert für einen abgestimmten Ansatz, der alle beteiligten Akteure frühzeitig einbezieht.

Scoping-Prozess

Patienten, medizinische Fachgesellschaften, beteiligte Behörden – Zulassungs- und HTA-Behörden – und Hersteller sollten so früh wie möglich im Entwicklungsprozess neuer Orphan Drugs gemeinsam Voraussetzungen schaffen, um möglichst aussagekräftige Daten zu gewinnen.

Wichtig ist es, in diesem Prozess von Fall zu Fall eine gemeinsame Einschätzung zu entwickeln:

- Welche Herausforderungen liegen hinsichtlich der Erhebung klinischer Daten vor?
- Was ist in der Durchführung ethisch, zeitlich und ökonomisch machbar?
- Lässt sich bspw. eine klinische Studie mit einem Orphan Drug mit 200 statt mit 100 Teilnehmern durchführen, dauert die Rekrutierung bei seltenen Erkrankungen in der Regel deutlich länger. Dadurch verzögert sich der Zugang für die Betroffenen, wobei diese meist ohne Alternativtherapie sind.
- Es gilt deshalb, gemeinsam einen Erwartungshorizont bezüglich der Ergebnisse und deren Aussagekraft zu definieren und welche Zielsetzung mit der Erhebung der klinischen Daten verfolgt wird.

Zur Strukturierung des Scoping-Prozesses kann eine interdisziplinäre Gruppe – u.a. bestehend aus medizinischen Experten, Ethikern und Gesundheitsökonominnen – einen Frage-/ Kriterienkatalog für diese Prozesse erarbeiten, der bspw. die zuvor genannten Punkte aufgreift. Dieser Katalog soll fallindividuell den Scoping-Prozess und die Entwicklung einer gemeinsamen Einschätzung bei der Planung klinischer Studien unterstützen.

Datenerhebung nach Zulassung

Nach der Zulassung besteht die Möglichkeit der Erhebung weiterer Daten und Gewinnung von Informationen zu Arzneimitteln.

Die meisten Orphan Drugs werden durch die EMA bereits mit der Auflage zugelassen, dass der Hersteller weitere Untersuchungen durchführen und die Daten nachreichen muss.

Das kann bedeuten, Patientenregister einzurichten, weitere klinische Studien oder Anwendungsbeobachtung durchzuführen.***

Das Ziel der EMA ist, die neuen Therapien schnellst möglich in die Versorgung zu bringen und weitere bedeutungsvolle Daten in der Versorgung zu erheben („Wissensgenerierende Versorgung“).

Register können hierbei ein wertvolles Instrument sein, um:

- das Wissen über seltene Erkrankungen zu erweitern (u.a. natürlicher Verlauf der Krankheit, Krankheitsbelastung und Lebensqualität von Patienten).
- Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit eines Orphan Drug zu sammeln und
- die Planung weiterer klinischer Studien zu verbessern (bspw. Definition messbarer patientenbezogener Endpunkte).

Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass Registerdaten, insbesondere nach der Zulassung eines Orphan Drugs, einigen Limitationen unterliegen:

- Es ist mit einer geringen Fallzahl zu rechnen. Die Teilnahme von Patienten und Ärzten an Registern ist freiwillig und für alle Parteien mit zusätzlichen, ungedeckten Kosten und Aufwand verbunden.
- Verzerrende Faktoren wie z.B. Komorbiditäten, Einnahme weiterer Medikamente, unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten, Fälle, die im Rahmen der Nachbeobachtung verloren gehen (Lost to follow-up), etc. können bei der Auswertung oft nicht ausgeschlossen werden.
- Die Daten zum natürlichen, unbehandelten Verlauf der Erkrankung, die eine Einordnung des Therapieeffekts eines Orphan Drugs ermöglichen würden, bleiben eingeschränkt.

Im Nationalen Aktionsplan für Menschen mit Seltene Erkrankungen ist Registern ein gesamtes Handlungsfeld gewidmet.

Die darin aufgeführten Maßnahmen sollen helfen, den Zugang zu bereits vorhandenen Registern zu erleichtern – bspw. durch ein Web-Portal – und den Aufbau und das Führen von krankheitsspezifischen Registern für seltene Erkrankungen unterstützen – z.B. durch Entwicklung eines Modellregisters.²⁴

Es gilt daher, präparatebezogen eine Reihe von Fragen zu beantworten, um das Instrument Register sinnvoll nutzen zu können:

- Was ist die Zielsetzung bzw. was ist von den Registerdaten zu erwarten?
- Wer finanziert die Register?

*** Die Nachzulassungsunterlagen sind im Risikomanagementplan zusammengefasst und öffentlich zugänglich. Werden die Auflagen nicht, oder nur unzureichend erfüllt, wird die Zulassung durch die EMA zurückgezogen. Das war bislang nur bei einem Orphan Drug der Fall (Stand September 2018).

- Stehen Aufwand und Nutzen – auch unter Beachtung der Limitationen – in einem vernünftigen Verhältnis?
- Wie erfolgen die Umsetzung bzw. der Aufbau?
- Wie kann die Interoperabilität zwischen Registern verbessert werden, zur Bündelung und zum Austausch von Daten?
- Wie erfolgen der Erhalt und die Regulierung?
- Wie können Anreize für Patienten und Ärzte geschaffen werden, sich an Registern zu beteiligen?

Fazit der ATSE

Vor diesem Hintergrund und der Beachtung der oben skizzierten, möglichen Limitationen, ist die ATSE gegenüber der Sammlung von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten nach Zulassung über Patientenregister grundsätzlich aufgeschlossen. Die Entscheidung für oder gegen Register sollte immer fall- und kontextbezogen erfolgen. Mit der EMA getroffene Entscheidungen sind durch nationale Behörden anzuerkennen.

Die ATSE plädiert, wenn immer möglich, für die Nutzung europäischer Registerplattformen unter Einbeziehung deutscher Zentren. So können der langjährige Erfahrungsschatz der europäischen Anbieter genutzt, eine Doppelerfassung von Patientendaten in nationalen und europäischen Registern vermieden, um im Ergebnis höhere Rücklaufquoten und damit eine gesteigerte Datenqualität erreicht werden.

Die Anforderungen an Register müssen realistisch und den Besonderheiten der jeweiligen seltenen Erkrankung angepasst sein. Die aus solchen gemeinsam abgestimmten Registerlösungen generierten Daten müssen in AMNOG-Bewertungen dann auch angemessen Berücksichtigung finden, trotz der unvermeidlichen Limitationen.

Die Beantwortung obiger Fragen und die Anforderungen an das jeweilige Register sollten möglichst frühzeitig in Abstimmungsprozessen und Beratungen mit möglichst vielen Akteuren wie der EMA sowie dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), dem G-BA und weiteren europäischen HTA-Behörden, Fachgesellschaften, Patientenorganisationen und dem Hersteller möglichst einvernehmlich geklärt werden.

V. Quellenverzeichnis

- EMA. (2006). „Guideline on Clinical Trials in small Populations“; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf; eingesehen 4.9.18
- EUCERD. (2013). „EUCERD Core Recommendations on Rare Diseases Patient Registration and Data Collection“; http://www.eucerd.eu/wp-content/uploads/2013/06/EUCERD_Recommendations_RDRegistryDataCollection_adopted.pdf; eingesehen am 4.9.18
- EURORDIS-Faktenblatt. (2007). „What is a Rare Diseases?“; https://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf; eingesehen 4.9.18
- European Medicines Agency „Guideline on clinical trials in small populations“; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf; eingesehen am 4.9.18
- ICON Plc Publikation „Overcoming the Challenges of Rare Diseases Drug Development“ (2017); https://study-volunteers.iconplc.com/_uuid/35914204-fbff-4622-8455-eae2a916a2d9/Rare-Disease-Brochure.pdf; eingesehen 4.9.18
- IQWiG Rapid Report. (2014). „Studien bei seltenen Erkrankungen“; <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/medizinische-biometrie/mb13-01-bewertung-und-auswertung-von-studien-bei-seltenen-erkrankungen-rapid-report.3685.html>; eingesehen am 4.9.18
- Kishore, Prof. Raj. (2013). Die klinische Entwicklung von Orphan Drugs. In: Bertram Häussler & Klaus-Jürgen Preuß (Hrsg.): Seltene Helden – Orphan Drugs in Deutschland. Fachverlag der Verlagsgruppe Handelsblatt GmbH 2013, S. 209-219.
- Kulig, Dr. Michael. (2016). Orphan Drugs: Gerechtfertigte Unterschiede bei Studiendesigns und Endpunkten? In: Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung; Heft 2.
- Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltene Erkrankungen; http://www.namse.de/images/stories/Dokumente/nationaler_aktionsplan.pdf; eingesehen am 4.9.18
- Politische Forderungen der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen; https://www.achse-online.de/de/was_tut_ACHSE/ACHSE-Forderungen_an_die_Politik.php; eingesehen am 4.9.18
- Rath, Ana et al. (2017). A systematic literature review of evidence-based clinical practice for rare diseases: what are perceived and real barriers for improving the evidence and how can they be overcome? In: Trials, 18:556.
- Reportage „Pharmaindustrie: Seltene Krankheiten als Geldquelle“ aus dem ARD-Wirtschaftsmagazin Plusminus; https://kipdf.com/die-recherche-vom-plusminus-und-handelsblatt-team-im-detail_5ab6348b1723dd369cf8b46d.html; eingesehen am 4.9.18
- Vortrag „Thematik aus Sicht der Regulierung des Gesundheitswesens“ von Dr. Antje Behring beim Forum Bioethik „Gar nicht so selten – Herausforderungen im Umgang mit seltenen Erkrankungen“ (25.4.2018); <https://www.ethikrat.org/fileadmin/PDF-Dateien/Veranstaltungen/fb-25-04-2018-tagungsmappe.pdf>; eingesehen am 4.9.18
- Webseite EURORDIS; <https://www.eurordis.org/de/seltene-krankheiten>; eingesehen 4.9.18
- Website Europäische Kommission; https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_en; eingesehen am 4.9.18
- Website Europäische Patientenakademie EUPATI; <https://www.eupati.eu/de/>; eingesehen 4.9.18

VI. Endnoten

- 1 Website des vfa; <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/orphan-drugs-list>; eingesehen am 4.9.18
- 2 Website Europäische Kommission; https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_en; eingesehen am 4.9.18
- 3 Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden; https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07_de.pdf; eingesehen am 4.9.18
- 4 IQWiG Rapid Report. (2014) „Studien bei seltenen Erkrankungen“; <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/medizinische-biometrie/mb13-01-bewertung-und-auswertung-von-studien-bei-seltenen-erkrankungen-rapid-report.3685.html>; eingesehen am 4.9.18
- 5 EMA. (2006). „Guideline on Clinical Trials in small Populations“; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf; eingesehen 4.9.18
- 6 Webseite EURORDIS; <https://www.eurordis.org/de/seltene-krankheiten>; eingesehen 4.9.18
- 7 Rath, Ana et al. (2017). A systematic literature review of evidence-based clinical practice for rare diseases: what are perceived and real barriers for improving the evidence and how can they be overcome? In: *Trials*, 18:556.
- 8 Reportage „Pharmaindustrie: Seltene Krankheiten als Geldquelle“ aus dem ARD-Wirtschaftsmagazin Plusminus; https://kipdf.com/die-recherche-vom-plusminus-und-handelsblatt-team-im-detail_5ab6348b1723dd369cf8b46d.html; eingesehen am 4.9.18
- 9 ICON Plc Publikation „Overcoming the Challenges of Rare Diseases Drug Development“ (2017); https://study-volunteers.iconplc.com/_uuid/35914204-fbff-4622-8455-eae2a916a2d9/Rare-Disease-Brochure.pdf; eingesehen 4.9.18
- 10 Rath, Ana et al. (2017). A systematic literature review of evidence-based clinical practice for rare diseases: what are perceived and real barriers for improving the evidence and how can they be overcome? In: *Trials*, 18:556.
- 11 ICON Plc Publikation „Overcoming the Challenges of Rare Diseases Drug Development“ (2017); https://study-volunteers.iconplc.com/_uuid/35914204-fbff-4622-8455-eae2a916a2d9/Rare-Disease-Brochure.pdf; eingesehen 4.9.18
- 12 Website Europäische Patientenakademie EUPATI; <https://www.eupati.eu/de/klinische-entwicklung-und-studien/neue-anstze-in-klinischen-prfungen-adaptive-designs/>; eingesehen 4.9.18
- 13 Rath, Ana et al. (2017). A systematic literature review of evidence-based clinical practice for rare diseases: what are perceived and real barriers for improving the evidence and how can they be overcome? In: *Trials*, 18:556.
- 14 Rath, Ana et al. (2017). A systematic literature review of evidence-based clinical practice for rare diseases: what are perceived and real barriers for improving the evidence and how can they be overcome? In: *Trials*, 18:556.
- 15 ICON Plc Publikation „Overcoming the Challenges of Rare Diseases Drug Development“ (2017); https://study-volunteers.iconplc.com/_uuid/35914204-fbff-4622-8455-eae2a916a2d9/Rare-Disease-Brochure.pdf; eingesehen 4.9.18
- 16 ICON Plc Publikation „Overcoming the Challenges of Rare Diseases Drug Development“ (2017); https://study-volunteers.iconplc.com/_uuid/35914204-fbff-4622-8455-eae2a916a2d9/Rare-Disease-Brochure.pdf; eingesehen 4.9.18
- 17 Kishore, Prof. Raj. (2013). Die klinische Entwicklung von Orphan Drugs. In: Bertram Häussler & Klaus-Jürgen Preuß (Hrsg.): *Seltene Helden – Orphan Drugs in Deutschland*. Fachverlag der Verlagsgruppe Handelsblatt GmbH 2013, S. 209-219.
- 18 Kishore, Prof. Raj. (2013). Die klinische Entwicklung von Orphan Drugs. In: Bertram Häussler & Klaus-Jürgen Preuß (Hrsg.): *Seltene Helden – Orphan Drugs in Deutschland*. Fachverlag der Verlagsgruppe Handelsblatt GmbH 2013, S. 209-219.
- 19 Politische Forderungen der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen; https://www.achse-online.de/de/was_tut_ACHSE/ACHSE-Forderungen_an_die_Politik.php; eingesehen am 4.9.18
- 20 Webseite EURORDIS; <https://www.eurordis.org/content/promoting-orphan-drug-development>; eingesehen 4.9.18
- 21 Schwabe U., Paffrath D., Ludwig W.-D., Klauber J. (2018). *Arzneiverordnungs-Report 2018*.
- 22 Webseite des Bundesministeriums für Gesundheit https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Finanzergebnisse/KV45_1-4_Quartal_2017_2.pdf; eingesehen am 4.9.18
- 23 Aussage von Christoph Nachtigäller auf der Veranstaltung „Mythos Orphanisierung“ (5.11.2014) der ACHSE und des vfa bio; https://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/arzneimittel-politik/article/873237/orphan-drugs-wir-wissen-verdammt-diese-arzneimittel.html; eingesehen am 4.9.18
- 24 Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltene Erkrankungen; http://www.namse.de/images/stories/Dokumente/nationaler_aktionsplan.pdf; S. 43-48; eingesehen am 4.9.18