

April 2018

Orphan Diseases

Besonderheiten von Nischenindikationen

Dr. med. Guido Würth

Head of Clinical Development and Medical Affairs

MorphoSys AG

1 von 17 Menschen in der EU
leidet an einer seltenen
Erkrankung



- D.h. ungefähr 30 Millionen von aktuell 510 Millionen Menschen in der EU leiden wahrscheinlich an einem seltenen Leiden
- Dies bedeutet einen erheblichen, unerfüllten medizinischen Bedarf
- Wenn ein Arzneimittel für eine seltene Erkrankung indiziert ist, bedeutet dies keineswegs, dass es automatisch Orphan Drug Status besitzt

Seltene Erkrankungen

Anerkennung von Orphan Drugs

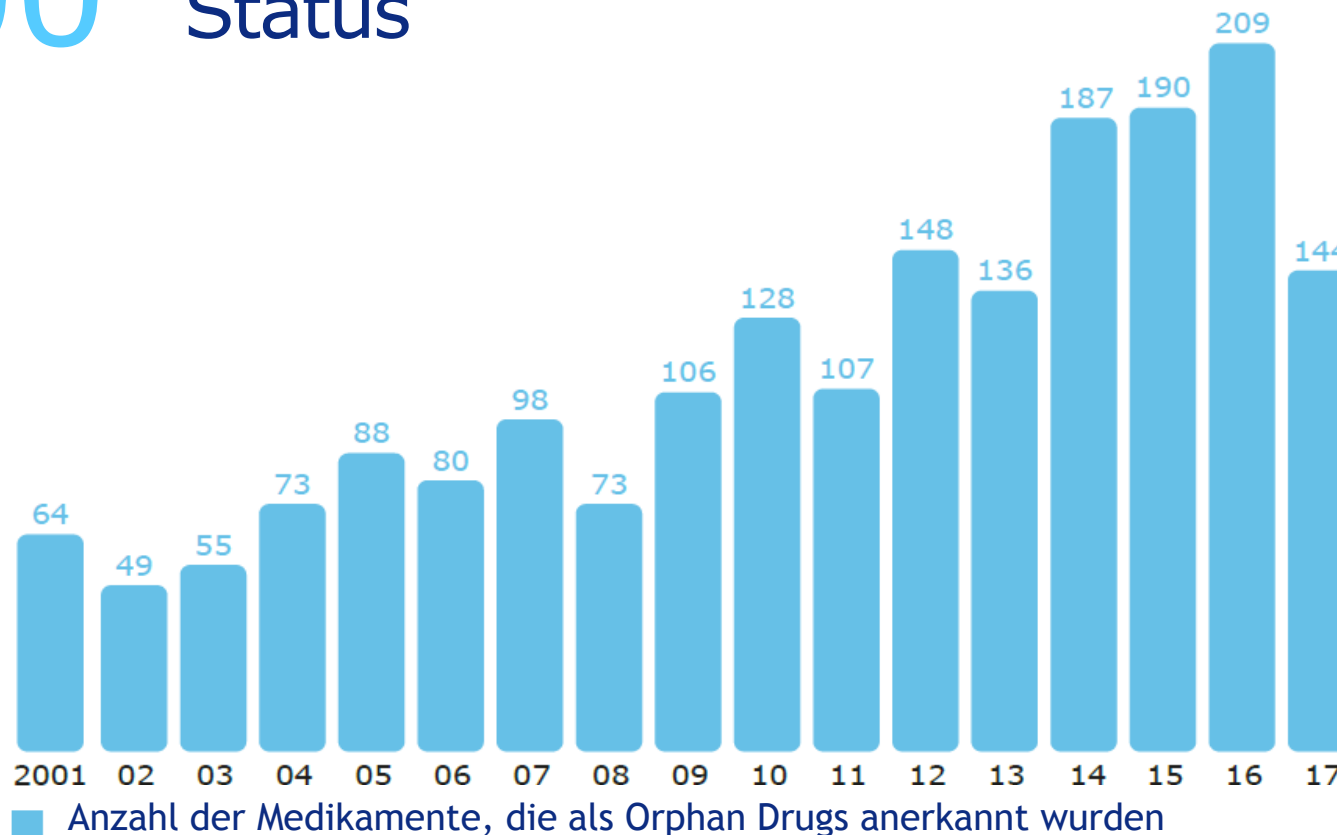
6000

seltene Krankheiten
sind bekannt



1900

Arzneimittel besitzen Orphan Drug
Status



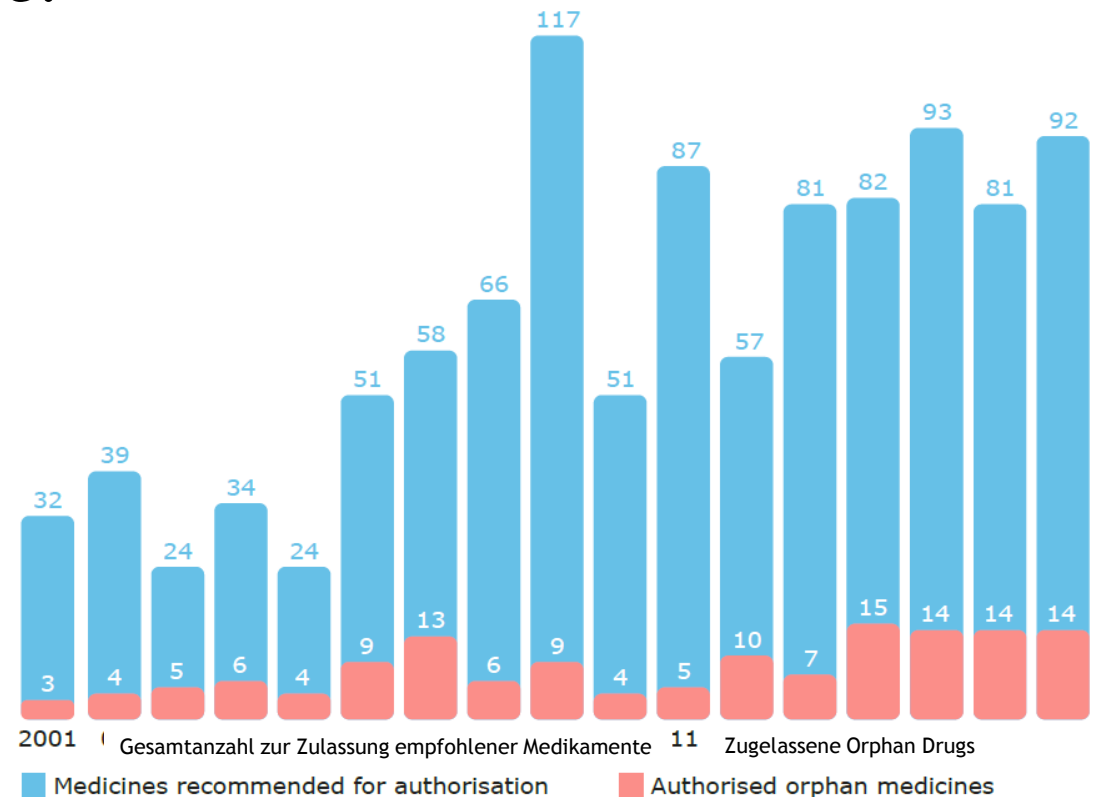
Seltene Erkrankungen

Zugelassene Orphan Drugs



Nur ca. 140 aktuelle oder frühere Orphan-Medikamente für 116 seltene Erkrankungen haben die auch sonst üblichen strengen EU Zulassungsbedingungen erfüllt und sind in der EU zugelassen. Gründe:

- die Rekrutierung von Patienten in Zulassungsstudien gestaltet sich schwierig, da global Teilnehmer gesucht werden müssen
- es ist u. U. wenig wahrscheinlich, die Gesamtwicklungs- und Zulassungskosten für entsprechende Medikamente zu erwirtschaften





- Um Anreize für die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen zu setzen, setzte die EU 1999 eine entsprechende Richtlinie in Kraft: Die Orphan Drug Regulation



- In der Dekade vor dem Orphan Drug Act wurde nur etwa 1 Arzneimittel pro Jahr für seltene Erkrankungen zugelassen
- Um Abhilfe zu schaffen, wurde 1983 der Orphan Drug Act beschlossen

Orphan Drug Status

Wer erteilt diesen Status und unter welchen Bedingungen?



- Das *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) prüft Anträge auf Orphan Drug Designation innerhalb von 90 Tagen
- Orphan Drug Status wird erteilt für die Behandlung, Verhütung oder Diagnose einer Erkrankung, die lebensbedrohlich oder chronisch beeinträchtigend ist
- Die EU-weite Häufigkeit der Erkrankung liegt nicht höher als bei 5 pro 10.000/1 pro 2000 Einwohnern (\cong 0,05% der EU Bevölkerung, 510 Mio.)
- Alternative: Es muss unwahrscheinlich sein, dass eine Vermarktung genügend Rendite erwirtschaften würde
- Falls Behandlungsmethoden für solche Erkrankungen bereits existieren, muss für die neue Methode ein signifikanter Zusatznutzen feststellbar sein



- Das *Office of Orphan Products Development* erteilt innerhalb von 90 Tagen Orphan Drug Status für Methoden zur Prävention, Behandlung oder Diagnose von seltenen Erkrankungen
- Das Vorkommen der zu verhütenden, behandelnden oder diagnostizierenden Erkrankung muss bei $<$ 200.000 Menschen US-weit liegen (\cong 0,061% der US Bevölkerung, 326 Mio.)
- Der Antrag auf Orphan Drug Designation kann lediglich auf präklinischen Daten basieren

Orphan Drug Status

Vorteile für den Sponsor



- Zugang zum zentralen Zulassungsprozess für alle Orphan Drugs
- Erlass der EMA-Zulassungsgebühren
- Gebührenerlass für wissenschaftliche Beratung, z.B. zu Prüfplänen
- Gebührenerlass für Inspektionen der Arzneimittelfertigung vor Zulassung
- 10 Jahre Marktexklusivität in der Nischenindikation unabhängig vom Patentschutz
- 2 weitere Jahre Marktexklusivität bei Erfüllung des „Paediatric Investigation Plan“

- Cave: Das Recht auf Exklusivität erlischt, wenn ein anderer Hersteller ein überlegenes Arzneimittel in puncto Wirksamkeit oder Sicherheit zulassen kann



- Keine simultane Antragstellung notwendig
- Steuergutschriften für 50% der Kosten der notwendigen klinischen Studien
- Erlass der Zulassungsgebühren - über 2 Mio. US-Dollar
- 7 Jahre Marktexklusivität

Inhalt eines Antrags auf Orphan Drug Status



- Antragsteller
- Beschreibung der seltenen Erkrankung, für die das zu entwickelnde Arzneimittel Nutzen bringen soll
- Prävalenz- oder Inzidenzzahlen, um die Seltenheit zu validieren
- Detaillierte Beschreibung des Arzneimittels
- Wissenschaftliche Begründung, warum das Arzneimittel die betreffende Krankheit behandeln, diagnostizieren oder verhüten wird

Verpflichtungen nach erfolgreicher Antragstellung:



- Jährlicher Bericht, der Folgendes beinhaltet:
 - Eine Übersicht laufender klinischer Studien
 - Eine Beschreibung des Entwicklungsplans für das kommende Jahr
 - Potentielle oder tatsächliche Probleme im Entwicklungsprozess, Schwierigkeiten bei der Testung, oder mögliche Änderungen, die einen Einfluss auf den Orphan Drug Status haben könnten
 - Ein einziger Bericht ist ausreichend, wenn sowohl in den USA als auch in der EU Orphan Drug Status besteht

Indikationsgebiete

Gegen 116 Krankheiten wurden in der EU Orphan Drugs zugelassen
 Insgesamt wurden 140 Medikamenete zugelassen¹



Quelle: vfa
 Stand 13. Februar 2018
¹ darin enthalten 39 Medikamente, die keinen Orphan Drug-Status mehr haben; ohne Generika
² z. B. Lungenfibrose; keine Krebs- oder Infektionskrankheiten

vfa. Die forschenden
 Pharma-Unternehmen

(© vfa)

- Rund ein Fünftel der Arzneimittel, die jährlich zugelassen werden, sind Orphan Drugs
- AMNOG Verfahren: Beim Überschreiten der Umsatzschwelle von 50 Mio. Euro im Jahr müssen Orphan Drugs die reguläre Nutzenbewertung



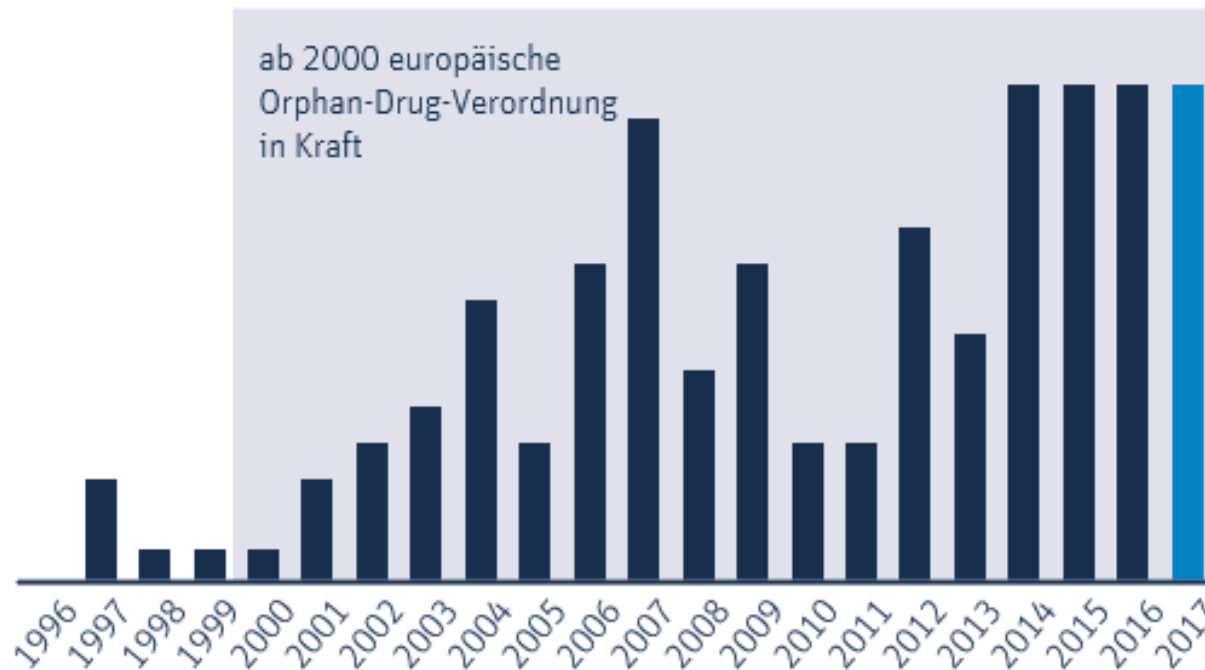
Orphan Diseases

Entwicklung der Zulassungen nach Schaffung der Orphan Drug Regulierung

Zulassung für Medikamente mit Orphan-Drug Status¹



Anzahl in der Europäischen Union



Quelle: vfa

¹ bzw. vor 2000: Medikamente, die für den Status qualifiziert gewesen wären

Orphan Drugs

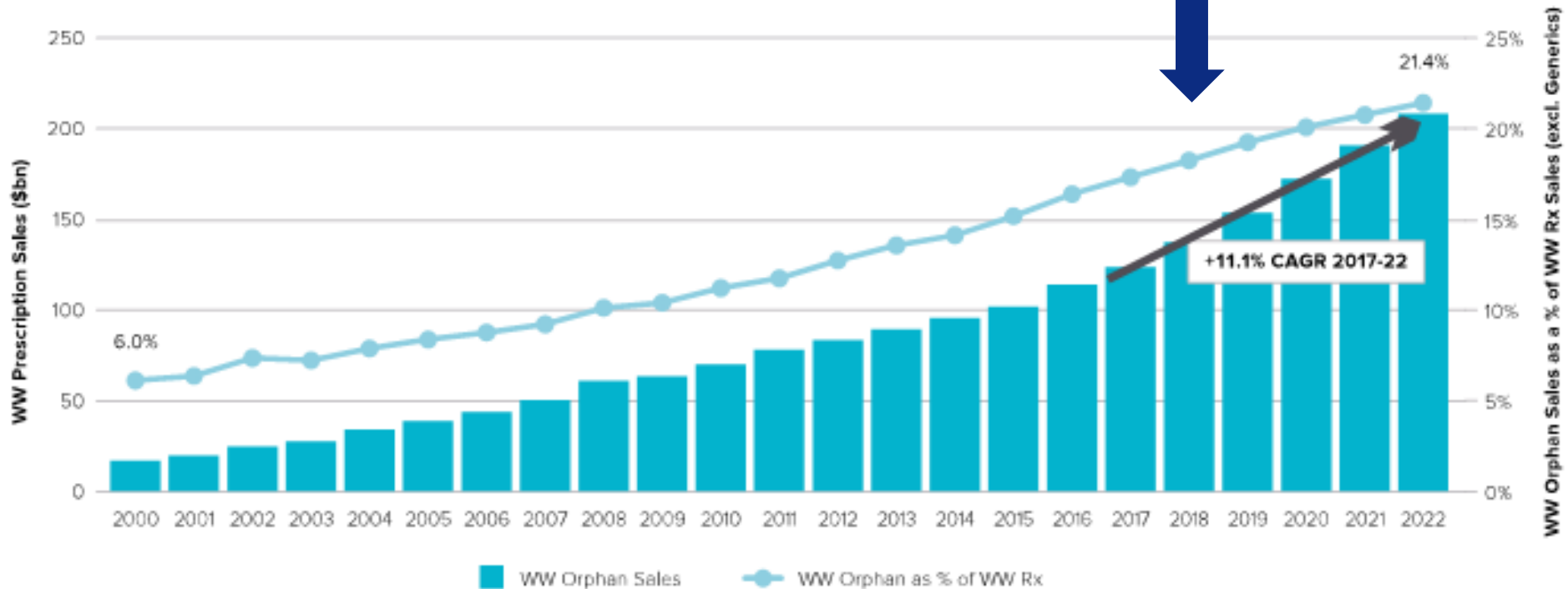
Verschreibungskosten

Der Anteil der Orphan Drugs an den allgemeinen Verschreibungskosten 2018 liegt weltweit bei ca. 13%



Worldwide Orphan Drug Sales & Share of Prescription Drug Market (2000-2022)

Source: EvaluatePharma[®] February 2017





- Der „Big Pharma“-Anteil an der Entwicklung von Orphan Drugs ist stetig gestiegen - mittlerweile ein lukrativer Markt
- Top 10 Orphan Drugs - Tatsächliche Umsätze 2016 und erwartete Umsätze 2022 in Europa in Mio. US-Dollar:

Europe: Top 10 Selling Orphan Drugs in 2022

Source: EvaluatePharma[®] February 2017

| Rank | Product | Generic Name | Company | Phase (Current) | Pharmacological Class | Europe Product Sales (\$m) | | |
|------|------------------|----------------------------|-------------------------|-----------------|--|----------------------------|---------------|-------|
| | | | | | | 2016 | 2022 | CAGR |
| 1. | Opdivo | nivolumab | Bristol-Myers Squibb | Marketed | Anti-programmed death-1 (PD-1) MAb | 523 | 2,435 | +29% |
| 2. | Revlimid | lenalidomide | Celgene | Marketed | Immunomodulator | 1,254 | 1,990 | +8% |
| 3. | Soliris | eculizumab | Alexion Pharmaceuticals | Marketed | Anti-complement factor C5 MAb | 898 | 1,466 | +9% |
| 4. | Keytruda | pembrolizumab | Merck & Co | Marketed | Anti-programmed death-1 (PD-1) MAb | 161 | 1,425 | +44% |
| 5. | Imbruvica | ibrutinib | Johnson & Johnson | Marketed | Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor | 348 | 1,258 | +24% |
| 6. | Advate | factor VIII (procoagulant) | Shire | Marketed | Factor VIII | 789 | 1,084 | +5% |
| 7. | Darzalex | daratumumab | Johnson & Johnson | Marketed | Anti-CD38 MAb | 6 | 944 | +133% |
| 8. | Jakavi | ruxolitinib phosphate | Novartis | Marketed | Janus kinase (JAK)-1/2 inhibitor | 504 | 917 | +10% |
| 9. | Yervoy | ipilimumab | Bristol-Myers Squibb | Marketed | Anti-cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 (CTLA4) MAb | 206 | 911 | +28% |
| 10. | Rituxan | rituximab | Roche | Marketed | Anti-CD20 MAb | 2,113 | 818 | -15% |
| | Other | | | | | 17,510 | 27,250 | +8% |
| | Total | | | | | 24,312 | 40,496 | +8.9% |

Orphan Drugs

Jahrestherapiekosten Deutschland vs. USA

- Die deutschen Jahrestherapiekosten liegen bei etwa:
 - 100.000 Euro für Lenalidomid
 - 84.000 Euro für Ibrutinib
 - 20.000 Euro für Rituximab
- Übersteigt der GKV Jahresumsatz für ein Orphan Drug 50 Mio. Euro, muss ein komplettes Dossier beim GBA zwecks Nutzenbewertung eingereicht werden



USA Top 10 Selling Orphan Drugs in 2016 by Sales

Source: EvaluatePharma* February 2017

| Rank | Product | Generic Name | Company | USA Sales (\$m) 2016 | Revenues per Patient 2016* | No. of Patients 2016 |
|------|-----------|--------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| 1. | Revlimid | lenalidomide | Celgene | 4,417 | 113,887 | 38,301 |
| 2. | Rituxan | rituximab | Roche | 3,970 | 61,009 | 65,286 |
| 3. | Copaxone | glatiramer acetate | Teva Pharmaceutical Industries | 3,257 | 56,427 | 57,728 |
| 4. | Opdivo | nivolumab | Bristol-Myers Squibb | 2,664 | 43,083 | 60,579 |
| 5. | Avonex | Interferon beta-1a | Biogen | 1,675 | 71,752 | 23,425 |
| 6. | Imbruvica | ibrutinib | AbbVie | 1,580 | 126,040 | 12,775 |
| 7. | Sensipar | cinacalcet hydrochloride | Amgen | 1,240 | 6,196 | 198,130 |
| 8. | Gleevec | imatinib mesylate | Novartis | 1,214 | 110,202 | 10,486 |
| 9. | Velcade | bortezomib | Takeda | 1,133 | 55,691 | 20,353 |
| 10. | Xyrem | sodium oxybate | Jazz Pharmaceuticals | 1,114 | 73,899 | 15,074 |



Orphan Drugs

Quellen für diesen Vortrag, soweit nicht direkt angegeben

- Evaluate Pharma: Orphan Drug Report
- James H. Reese, FDA Orphan Drug Designation 101
- Informationsseiten der EMA
- vfa-/vfa bio-Positionspapier Orphan Drugs und weitere Informationen des vfa
- Informationen des BPI, u.a. AMNOG-Daten 2017
- GBA Berichte

