

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

### 2 Rahmenbedingungen und Markt für Orphan-Drugs – Regulierungen und Einflüsse aus der EU

Dr. Alexander Natz und RA Dr. Christian Grüner<sup>1</sup>

„Orphan-Drugs“ are medicinal products to diagnose, prevent or treat rare diseases. Rare diseases are a life-threatening or chronically debilitating diseases which affect EU-wide not more than 5 in 10.000 people. In order to give incentives for the research, development and marketing of Orphan-Drugs the EU enacted Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products. The benefits of an Orphan-Drug status granted by the European Commission range from a 10-year market exclusivity to scientific assistance for marketing authorizations, reduced fees, and access to a centralized procedure at the European Medicines Agency (EMA). The success of orphan medicinal product legislation in the EU has resulted in an increasing number of authorized medicines for rare diseases and yet many more unlicensed products have received orphan designation<sup>2</sup> The EMA and its Committee on Orphan Medicinal Products (COMP) play a crucial role for the authorization and designation of medicines for rare diseases. The COMP conducts the scientific examination of applications for an orphan designation. After the positive opinion of the COMP the European Commission may grant the orphan status for an individual product. For an orphan medicinal product an application for marketing authorization is the next step which has to be taken on the EU level before the medicinal product can be placed on the market in all EU member states. While the abovementioned incentives for pharmaceutical companies to develop medicines against rare and ultra rare diseases have been successful the focus of policy makers in EU Member States increasingly shifts to issues such as patient access and affordability.

---

<sup>1</sup> Die Verfasser bedanken sich bei Frau Rechtsreferendarin Antonia Brüning für ihre Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts.

<sup>2</sup> Vgl. für einen generellen Überblick und zu Details hinsichtlich der geschätzten Kostenentwicklung im Bereich von Orphan-Drugs: Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 – 2020, Carina Schey, Tsveta Milanova, Adam Hutchings, Orphanet Journal of Rare Diseases 6:62.

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

### 2.1 Einführung

Orphan-Drugs sind Arzneimittel zur Diagnose, Verhütung oder Behandlung seltener Leiden. Gemäß der VO (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden<sup>3</sup> werden Krankheiten, von denen nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen in der EU betroffen sind, als seltene Krankheiten qualifiziert.<sup>4</sup> Dies entspricht einer Gesamtanzahl von etwa 253 000 Menschen in den 27 EU-Mitgliedstaaten.<sup>5</sup> Nach Schätzungen existieren 5 000 bis 8.000 seltene Krankheiten, so dass geschätzte 29 Millionen Menschen in der EU betroffen sind.<sup>6</sup> Die Gruppe der seltenen Leiden ist dabei sehr heterogen zusammengesetzt, insbesondere mit Blick auf die jeweilige Prävalenz.<sup>7</sup> So gibt es nur wenige Krankheiten, die tatsächlich fünf von 10 000 Menschen in der EU betreffen. Oder anders ausgedrückt: Nur bis zu 150 seltene Leiden betreffen mehr als eine Person von 10.000.<sup>8</sup> Unter der großen Anzahl von Krankheit mit sehr geringer Prävalenz gibt es beispielsweise Krankheiten wie etwa Osteoporosis–pseudoglioma, die statistisch gerade einmal 0,005 Personen von 10.000 betrifft.<sup>9</sup> Die immense Spannweite der Prävalenz bedingt auch Unterschiede hinsichtlich der verfügbaren wissenschaftlichen und klinischen Datenlage, der Patientenidentifikation oder etwa des Marktzugangs für die entsprechenden Produkte.<sup>10</sup>

Vor diesem Hintergrund wird im Vereinigten Königreich zwischen seltenen Erkrankungen und äußerst seltenen Erkrankungen differenziert. Letztere liegen vor, wenn eine Erkrankung eine Prävalenz von höchstens 1 von 50.000 Personen hat.<sup>11</sup> Das entspricht derzeit einer Anzahl von insgesamt ca. 253 000 Menschen

3 Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden, ABl. 2000, L 18/1 (im Folgenden kurz: VO (EG) Nr. 141/2000). Vgl. den europäischen Rechtsetzungsprozess betreffend auch: European Foundation for the Advancement of Medicine in cooperation with the European Commission, Workshop on "Rare Diseases and Orphan-Drugs European Perspective", 05.05.1998, abrufbar: [http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/proc5598\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/proc5598_en.pdf); Commission - Proposal for a European Parliament and Council Regulation (EC) on orphan medicinal products, COM(1998) 450; Commission - Amended proposal for a European Parliament and Council Regulation on orphan medicinal products, COM(1999) 298, ABl. 2000, C 177 E/1. Vgl. auch zur Gesetzgebung für Orphan-Drugs in den USA: Sec. 227 und bes. Sec. 525-528 des Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, sowie die unter [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?lng=DE](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=DE) bei Orphanet abrufbaren weitergehenden Information für Australien, Japan und Singapur.

4 Erwägungsgrund 5 und Art. 3 Abs. 1 lit. a) der VO (EG) Nr. 141/2000.

5 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000034.jsp&murl=menus/special\\_topics/special\\_topics.jsp&mid=WC0b01ac58002d4eb](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp&murl=menus/special_topics/special_topics.jsp&mid=WC0b01ac58002d4eb).

6 Carina Schey, Tsveta Milanova, Adam Hutchings, Orphanet Journal of Rare Diseases 6:62, Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 – 2020, Seite 2.

7 Final Cavod Study Report, S. 18 – dort auch zu den verschiedenen therapeutischen Bereichen in denen Orphan-Drug zum Einsatz kommen. Den mit Abstand größten Bereich nimmt hier die Onkologie mit 45,2 Prozent ein.

8 Final Cavod Study Report, S. 18.

9 Final Cavod Study Report, S. 18.

10 Final Cavod Study Report, S. 18.

11 Vgl. NICE, 2004, Citizen Council Report on Ultra-Orphan-Drugs: [http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/Citizens\\_Council\\_Ultraorphan.pdf](http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/Citizens_Council_Ultraorphan.pdf); ebenso: King Baudouin Foundation, 2010. "Recommendations and proposed measures for the Belgian Plan for Rare Diseases." [http://www.kbs-frb.be/uploadedFiles/KBS-FRB/05%29\\_Pictures\\_documents\\_and\\_external\\_sites/09%29\\_Publications/PUB\\_2025\\_BelgianPlanForRareDiseases\\_EN\\_02\\_DEF.pdf](http://www.kbs-frb.be/uploadedFiles/KBS-FRB/05%29_Pictures_documents_and_external_sites/09%29_Publications/PUB_2025_BelgianPlanForRareDiseases_EN_02_DEF.pdf); EMINET. 2011. Initial investigation to assess the feasibility of a coordinated system to access orphan medicines: [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/access\\_orphans\\_initialinvest\\_052011\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/access_orphans_initialinvest_052011_en.pdf); EUCERD. 2011. Health Indicators for Rare Diseases- II Conceptual Framework for the use of health indicators for monitoring: <http://nestor.orpha.net/EUCERD/upload/file/EUCERDIndicators2011.pdf>

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

in den 27 Mitgliedstaaten der Europäischen Union. Seltene und äußerst seltene Erkrankungen sind eine große Herausforderung für das öffentliche Gesundheitswesen. Durch den generellen Mangel an wissenschaftlichen Erkenntnissen über diese Krankheiten sowie die begrenzte Anzahl von klinischen Experten, kommt es häufig zu Fehldiagnosen, verspäteten Diagnosen und falschen Behandlungsmethoden. Zusätzlich sind diese Erkrankungen in aller Regel lebensbedrohlich und haben oft gravierende Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien.

Der europäische Gesetzgeber hat sich beim Erlass der o.g. Verordnung von dem Gesichtspunkt leiten lassen, dass Orphan-Drugs unter normalen Marktbedingungen häufig nicht entwickelt würden, da der relativ kleine Absatzmarkt und der damit zu erwartende geringe Umsatz des Arzneimittels die Entwicklungskosten der pharmazeutischen Industrie nicht abdecken würde.<sup>12</sup> Mit dem Ziel die Erforschung, Entwicklung und Vermarktung von Arzneimitteln für seltene Leiden zu fördern, verabschiedete der europäische Regelungsgeber daher im Jahr 1999 die VO (EG) Nr. 141/2000.<sup>13</sup> Diese Verordnung, welche durch ergänzende Verordnungen und Leitlinien konkretisiert wird, regelt die Verfahren und die Kriterien für die Ausweisung eines Arzneimittels als Orphan-Drug durch die Europäische Kommission ("orphan designation"). Zudem setzt die Verordnung zahlreiche Anreize für deren Entwicklung, wie ein zehnjähriges alleiniges Vertriebsrecht. Das Verfahren in Bezug auf Orphan-Drugs ist dabei zweistufig aufgebaut. Die erste Stufe betrifft die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden, während die zweite Stufe die Marktzulassung des Arzneimittels und das damit verknüpfte Marktexklusivitätsrecht erfasst. Von April 2000, dem Zeitpunkt des Inkrafttretens der o.g. Verordnung, bis Oktober 2010 haben 720 Arzneimittel eine Ausweisung als Orphan-Drug erhalten, von denen 63 eine Zulassung der Europäischen Kommission erhalten haben, wobei einige dieser Arzneimittel eine Zulassung für mehr als eine Indikation haben.<sup>14</sup>

### 2.2 Kriterien der Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden

Art. 3 der VO (EG) Nr. 141/2000 bestimmt die Kriterien, die ein Antragsteller wissenschaftlich nachweisen muss, damit sein Arzneimittel als Orphan-Drug in der Europäischen Union anerkannt und ausgewiesen wird.

<sup>12</sup> Erwägungsgrund 1 der VO (EG) Nr. 141/2000.

<sup>13</sup> Erwägungsgründe 1 f. und Art. 1 der VO (EG) Nr. 141/2000.

<sup>14</sup> Carina Schey, Tsveta Milanova, Adam Hutchings, *Orphanet Journal of Rare Diseases* 6:62, Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 – 2020, Seite 2.

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

Dabei muss es sich die Indikation des Arzneimittels zunächst auf eine lebensbedrohende oder zu einer chronischen Invalidität führende Erkrankung beziehen, die bei der Antragsstellung nicht mehr als fünf von 10 000 Personen betrifft (Prävalenzkriterium).<sup>15</sup> Im Ausweisungsantrag kann die geforderte Prävalenz mittels einschlägiger Fachliteratur und unter Rückgriff auf spezielle Datenbanken belegt werden.<sup>16</sup> Aber auch bei Überschreiten der Prävalenzzahlen kann ein Arzneimittel für ein lebensbedrohendes, ein zu schwerer Invalidität führendes oder ein schweres und chronisches Leiden ausnahmsweise eine Ausweisung erhalten. Dies ist der Fall, wenn mit ihm keine ausreichende Rendite erwirtschaftet werden kann (Wirtschaftlichkeitskriterium).<sup>17</sup>

Zweitens darf zum Zeitpunkt der Antragstellung noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung der betreffenden Erkrankung zugelassen sein („no satisfactory method“) oder das Arzneimittel ist für die Betroffenen von erheblichem Nutzen („significant benefit“).<sup>18</sup> Dieser „erhebliche Nutzen“ ist definiert als klinisch relevanter Vorteil oder bedeutender Beitrag zur Behandlung der Patienten.<sup>19</sup> Er kann in verbesserter Wirksamkeit, größerer Sicherheit oder auch in einer verbesserten Patientenversorgung bestehen<sup>20</sup> und ist dabei im Vergleich mit anderen bereits zugelassenen Behandlungsmethoden festzustellen.<sup>21</sup>

### 2.3 Der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Krankheiten (COMP)

Als wissenschaftlichem Ausschuss der EMA obliegt dem COMP vor allem die Prüfung von Anträgen auf Ausweisung als Orphan-Drug. Daneben berät das COMP die Kommission und unterstützt diese bei internationalen Beratungen oder der Erarbeitung der einschlägigen Leitlinien.<sup>22</sup>

<sup>15</sup> Art. 3 Abs. 1 lit. a) UAbs. 1 der VO (EG) Nr. 141/2000;

<sup>16</sup> Vgl. Art. 2 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 der Kommission vom 27. April 2000 zur Festlegung von Bestimmungen für die Anwendung der Kriterien für die Ausweisung eines Arzneimittels für seltene Leiden und von Definitionen für die Begriffe „ähnliches Arzneimittel“ und „klinische Überlegenheit“, ABl. 2000, L 103/5 (Folgenden kurz: VO (EG) Nr. 847/2000). Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) gibt auf ihrer Internetseite eine wertvolle Orientierung. Siehe *Points to consider on the calculation and reporting of the prevalence of a condition for orphan designation*, 26.03.2002, COMP, EMA, (COMP/436/01), abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/09/WC500003773.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/09/WC500003773.pdf). Zahlreiche Informationen sind ferner beispielsweise auf dem Portal „Orphanet“. Siehe *Prevalence of rare diseases: Bibliographic data*, Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, May 2011, abrufbar: [http://www.orphanet.org/orphancom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orphanet.org/orphancom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf).

<sup>17</sup> Art. 3 Abs. 1 lit. a) UAbs. 2 der VO (EG) Nr. 141/2000. Vgl. ferner Art. 2 Abs. 2 der VO (EG) Nr. 847/2000 zum Nachweis der möglichen Erträge von Investitionen.

<sup>18</sup> Art. 3 Abs. 1 lit. b) der VO (EG) Nr. 141/2000. Vgl. zum Nachweis Art. 2 Abs. 3 der VO (EG) Nr. 847/2000.

<sup>19</sup> Art. 3 Abs. 2 der VO (EG) Nr. 847/2000.

<sup>20</sup> COMP – EMA: *Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation*, 02.03.2010 (EMA/COMP/15893/2009 Final), bes. S. 5 ff., abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2010/07/WC500095341.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/07/WC500095341.pdf). Vgl. auch Mitteilung der Kommission über Arzneimittel für seltene Leiden, 29.07. 2003, ABl. 2003, C 178/2, Punkt A. 4. – dort auf mit illustrativen Orientierungsbeispielen.

<sup>21</sup> EuG, Urteil vom 9.9.2010, Rs. T-74/08, juris, Rn. 43 ff.

<sup>22</sup> Art. 4 Abs. 2 der VO (EG) Nr. 141/2000.

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

Der Ausschuss besteht aus insgesamt 33 stimmberechtigten Mitgliedern, die – wann immer möglich – eine einheitliche Beschlussfassung herbeiführen sollen. Vertreter der Länder Island, Lichtenstein und Norwegen sind ebenfalls Ausschussmitglieder, haben jedoch kein Stimmrecht. Die Ausschussmitglieder werden für drei Jahre ernannt<sup>23</sup> und treten regelmäßig einmal im Monat zu zweitägigen Beratungen zusammen. Das COMP wird von einem Netzwerk aus 350 Experten für seltene Krankheiten und Patientenvertretern unterstützt.<sup>24</sup>

### 2.3.1 Verfahren der Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden

Das Ausweisungsverfahren ist in Art. 5 der VO (EG) Nr. 141/2000 geregelt. Ein Antragsteller kann in einem beliebigen Stadium der Entwicklung seines Arzneimittels einen Antrag auf Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden bei der EMA einreichen.<sup>25</sup> Die Ausweisung ist jedoch zwingend vor Stellung des Zulassungsantrags zu beantragen.<sup>26</sup> Art. 5 Abs. 1 der Verordnung Nr. 141/2000 verwehrt indes nicht, dass für ein bereits zugelassenes Arzneimittel für ein neues therapeutisches Anwendungsgebiet ein Antrag auf Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden gestellt wird.<sup>27</sup>

Der Antrag kann nur von einem Antragsteller gestellt werden, der als natürliche oder juristische Person in der Europäischen Union niedergelassen ist.<sup>28</sup> Dazu zählen auch juristische Personen des öffentlichen Rechts, wie universitäre oder andere öffentliche Forschungseinrichtungen.<sup>29</sup> Neben Name beziehungsweise Firma sowie die ständige Anschrift des Antragstellers sind im Antrag die Wirkstoffe

<sup>23</sup> Art. 4 Abs. 3 S. 2 der VO (EG) Nr. 141/2000.

<sup>24</sup> Art. 4 Abs. 3 S. 3 der VO (EG) Nr. 141/2000; Deadlines for Submission of Applications for Orphan Medicinal Product Designation to the EMA 2011/2012" (EMA/343570/2010), abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2011/04/WC500104684.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2011/04/WC500104684.pdf); 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, 20.06.2006 (SEC(2006) 832), S. 11, abrufbar: [http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/orphan\\_en\\_06-2006\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/orphan_en_06-2006_en.pdf). Westermark, The Regulation of Orphan Medicines in the EU: Objectives reached and main challenges when facing the future, in: Pharmaceutical Policy and Law, Vol. 9 (3-4), 2007, S. 327 ff. (329), spricht sogar von einem Experten Netzwerk von 3000-4000 Spezialisten, welches die EMA unterstützt.

<sup>25</sup> Art. 5 Abs. 1 i. V. m. Art. 2 lit. c) der VO (EG) Nr. 141/2000. Vgl. auch Broschüre EMA, Orphan medicinal product designation, 29.03.2011, S. 2, abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Brochure/2011/03/WC500104234.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2011/03/WC500104234.pdf). Hinsichtlich des Zeitpunkts der Antragstellung ist freilich zu beachten, dass die Investoren aufgefordert sind, ihre Antragstellung mindestens zwei Monate vorab der EMA zur Kenntnis zu bringen, damit diese die Koordinatoren bestimmen und einen Prüfungstermin festlegen kann. Vgl. hierzu Final Cavod Study Report, S. 22. Beachte ferner: Im November 2007 hat sich EMA mit der US Federal Food and Drug Administration (FDA) sich dahingehend geeinigt, nunmehr ein gemeinsames Antragsformular auf Ausweisung zu verwenden, was eine zeitgleiche Beantragung beschleunigt. Die eigentliche Begutachtung erfolgt jedoch getrennt. Das entsprechende Formular ist abrufbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Template\\_or\\_form/2009/09/WC500003830.doc](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2009/09/WC500003830.doc).

<sup>26</sup> EuG, Urteil vom 9.9.2010, Rs. T-264/07, juris, Rn. 50 ff.

<sup>27</sup> EuG, Urteil vom 9.9.2010, Rs. T-264/07, juris, Rn. 55.

<sup>28</sup> Art. 4 Abs. 3 S. 3. der VO (EG) Nr. 141/2000.

<sup>29</sup> Kamann, Die neuen EG-Regeln über Arzneimittel für seltene Leiden, FDA 2000, S. 66, 68.

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

und das vorgeschlagene therapeutische Anwendungsgebiet anzugeben. Ferner muss der Investor begründen, dass die (oben genannten) Kriterien für eine Ausweisung erfüllt sind und den Entwicklungsstand des Arzneimittel darstellen.<sup>30</sup> Die zu erfüllenden Kriterien sind zudem durch wissenschaftliche Nachweise – wie Fachliteratur – zu belegen. Die Europäische Kommission hat hierzu ausführliche Leitlinien erlassen.<sup>31</sup> Eine praktische Auslegungshilfe ist auch die Mitteilung der Kommission über Arzneimittel für seltene Leiden vom 29. Juli 2003.<sup>32</sup>

Sobald der Antrag vollständig ist, legt die EMA dem COMP diesen als Kurzbericht vor.<sup>33</sup> Das COMP erstellt sodann innerhalb von 90 Tagen ein Gutachten, ob die relevanten Kriterien erfüllt sind.<sup>34</sup> Erzielt der Ausschuss keine Einstimmigkeit, kann das Gutachten mit einer Zweidrittelmehrheit der Mitglieder des COMP angenommen werden.<sup>35</sup> Eine solche Mehrheitsentscheidung setzt wiederum voraus, dass mindestens Zweidrittel der Ausschussmitglieder anwesend sind. Hierbei ist zu beachten, dass jeweils nur stimmberechtigte Mitglieder eingerechnet werden.<sup>36</sup>

Fällt das Gutachten abschlägig aus, so hat der Antragsteller die Möglichkeit innerhalb von 90 Tagen nach Erhalt des Gutachtens unter Angabe ausführlicher Gründe Widerspruch einzulegen.<sup>37</sup>

Das COMP übermittelt das endgültige Gutachten schließlich unverzüglich der Europäischen Kommission, die binnen 30 Tagen ihre Entscheidung trifft.<sup>38</sup> Beabsichtigt die Kommission von dem Ergebnis des COMP abzuweichen, so wird diese Entscheidung im Wege des Verfahrens nach Art. 5 und 7 des Beschlusses 1999/468/EG getroffen.<sup>39</sup> Eine solche Abweichung ist gesetzlich nur als Ausnahmefall vorgesehen. Obwohl das Gutachten des COMP die Kommission nicht bindet, bildet es doch die unerlässliche wissenschaftliche Grundlage und damit den entscheidenden

30 Art. 5 Abs. 2 der VO (EG) Nr. 141/2000.

31 Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another, 09.07.2007 (ENTR/6283/00 Rev 3), abrufbar: [http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/2007\\_07/format\\_content\\_orphan\\_applications\\_rev3\\_200707\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/2007_07/format_content_orphan_applications_rev3_200707_en.pdf).

32 Mitteilung der Kommission über Arzneimittel für seltene Leiden, 29.07. 2003, ABl. 2003, C 178/2, Punkt A. Vgl. ferner auch: EMA, Practical information for sponsors during the early phase of an Orphan-Drug application (EMA/710916/2009/Rev 5), 28.10.2010, abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/09/WC500003771.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/09/WC500003771.pdf).

33 Art. 5 Abs. 4 der VO (EG) Nr. 141/2000.

34 Art. 5 Abs. 5 der VO (EG) Nr. 141/2000.

35 Art. 5 Abs. 6 der VO (EG) Nr. 141/2000.

36 Vgl. zum Ganzen Art. 4 Abs. 3 und Art. 5 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 Abs. 3 sowie Art. 1, 3 und 4 der Rules of Procedure (Committee for Orphan Medicinal Products), 21.03. 2007 (EMA/COMP/8212/00 Rev. 3), abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004736.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004736.pdf).

37 Art. 5 Abs. 7 der VO (EG) Nr. 141/2000.

38 Art. 5 Abs. 8 S. 1 der VO (EG) Nr. 141/2000.

39 Art. 5 Abs. 8 S. 2 der VO (EG) Nr. 141/2000. Vgl. Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009 zur Anpassung einiger Rechtsakte, für die das Verfahren des Artikels 251 des Vertrags gilt, an den Beschluss 1999/468/EG des Rates in Bezug auf das Regelungsverfahren mit Kontrolle, Anpassung an das Regelungsverfahren mit Kontrolle –Vierter Teil, Anhang 1.4., ABl. 2009, L 188/14.

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

den Faktor für die Entscheidungsfindung der Kommission.<sup>40</sup> Weil das Verfahren der Ausweisung auf komplexen wissenschaftlichen Bewertungen basiert, wird der Kommission hierbei ein weites Ermessen zugebilligt.<sup>41</sup> Eine gerichtliche Überprüfung der Kommissionsentscheidung beschränkt sich daher auf die Fragen, „ob die Verfahrensvorschriften eingehalten worden sind, ob der Sachverhalt von der Kommission zutreffend festgestellt worden ist und ob keine offensichtlich fehlerhafte Würdigung dieses Sachverhalts und kein Ermessensmissbrauch vorliegen“.<sup>42</sup>

Die endgültige Entscheidung der Kommission wird dem Antragsteller, der EMA und den Behörden der Mitgliedstaaten mitgeteilt.<sup>43</sup> Nach der Ausweisung eines Arzneimittels als Orphan-Drug wird dieses in das Gemeinschaftsregister für seltene Leiden aufgenommen.<sup>44</sup> Der Antragsteller hat der EMA jährlich einen Bericht über den Entwicklungsstand des ausgewiesenen Arzneimittels vorzulegen.<sup>45</sup>

Seit der Erlass der VO (EG) Nr. 141/2000 wurden bis Ende des 2010 insgesamt 1.234 Ausweisungsanträge gestellt, die mit 827 erfolgreichen Ausweisungen durch die Kommission endeten. Das COMP beriet über insgesamt 1.166 Anträge und erteilte 850 Anträgen ein positives Gutachten (72,9 Prozent), wohingegen nur 16 Anträge abschlägig beurteilt wurden (1,4 Prozent). Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass 300 Anträge (25,7 Prozent) vor einer Entscheidung zurückgezogen wurden.<sup>46</sup> Eine Antragsrücknahme wird nicht veröffentlicht und gibt dem Antragsteller die Möglichkeit zu einem späteren Zeitpunkt einen neuen Antrag zu stellen.<sup>47</sup>

An die Ausweisung schließt sich das Zulassungsverfahren an, das nur im zentralisierten Zulassungsverfahren auf EU-Ebene möglich ist.<sup>48</sup> Der entsprechende Antrag

40 EuG, Urteil vom 9.9.2010, Rs. T-74/08, juris, Rn. 112.

41 EuG, Urteil vom 9.9.2010, Rs. T-74/08, juris, Rn. 77, 111.

42 EuG, Urteil vom 9.9.2010, Rs. T-74/08, juris, Rn. 111 mit zahlreichen weiteren Nachweisen.

43 Art. 5 Abs. 8 S. 3 der VO (EG) Nr. 141/2000.

44 Art. 5 Abs. 9 der VO (EG) Nr. 141/2000. Das alphabetisch geordnete Register ist abrufbar unter: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>.

45 Art. 5 Abs. 10 der VO (EG) Nr. 141/2000. Vgl. auch EMA, COMP, Note for guidance on the format and content of the annual report on the state of development of an orphan medicinal product, 07.12.2011 (EMA/COMP/189/2001 Rev. 3), abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/12/WC500025681.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/12/WC500025681.pdf). Es ist noch anzumerken, dass die FDA und die EMA im Jahr 2010 eine Vereinbarung geschlossen haben, wonach beide die Übermittlung eines jährlichen Berichts für ein Orphan-Produkt, das eine Ausweisung in den USA und der EU hat, akzeptieren. Vgl. hierzu: EMA, Press release, FDA and EMA agree to accept a single Orphan-Drug designation annual report, 26 February 2010 (EMA/121846/2010), abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2010/03/WC500074890.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/03/WC500074890.pdf)

46 Vgl. EMA, Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), Monthly Report, 8-10 June 2011 meeting, 14.06.2011, (EMA/COMP/399950/2011), S. 4 - Annex 1, abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Committee\\_meeting\\_report/2011/06/WC500107629.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2011/06/WC500107629.pdf).

47 Westermarck, The Regulation of Orphan Medicines in the EU: Objectives reached and main challenges when facing the future, in: *Pharmaceutical Policy and Law*, Vol. 9 (3-4), 2007, S. 327 ff. (330).

48 Vgl. Art. 3 Abs. 1 i. V. m. Nr. des Anhangs der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, ABl. 2004, L 136/1 (im Folgenden kurz: VO (EG) Nr. 726/2004).

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

ist bei der EMA einzureichen und wird dort vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) geprüft bevor eine Zulassung durch die Europäische Kommission erfolgen kann. Die Zulassungsprüfung selbst unterliegt den gleichen Standards wie bei anderen Arzneimitteln und beurteilt Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels. Dabei bestehen jedoch zwei Besonderheiten: Zum einen erfolgt nach einer positiven Beurteilung – aber noch vor der Kommissionsentscheidung – eine Beurteilung der Ähnlichkeit durch das CHMP falls ein anderes Orphan-Drug bereits für dasselbe Anwendungsgebiet zugelassen ist. Weiterhin findet parallel zur Beurteilung des CHMP nochmals eine Überprüfung der Ausweisungskriterien durch das COMP statt.

### 2.4 Anreize für die Erforschung, Entwicklung und Vermarktung von Orphan-Drugs

Mit einem Bündel von Anreizen versucht der europäische Gesetzgeber im Wege der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 die Entwicklung und Vermarktung von Orphan-Drugs für pharmazeutische Unternehmen als attraktiv zu gestalten.<sup>49</sup> Hierzu zählt die Unterstützung bei der Erstellung des notwendigen Prüfplans, ein direkter Zugang zum zentralisierten Zulassungsverfahren der EMA sowie eine finanzielle Unterstützung in Form von Gebührenerleichterungen und nicht zuletzt das speziell für Orphan-Drugs geschaffene spezielle Recht Marktexklusivität.<sup>50</sup>

#### 2.4.1 Wissenschaftliche Beratung und Unterstützung bei der Erstellung des Prüfplans

Eine Erleichterung für pharmazeutische Unternehmen ist die wissenschaftliche Beratung (“scientific advice”)<sup>51</sup> sowie die Unterstützung bei der Erstellung von Prüfplänen (“protocol assistance”).<sup>52</sup> So kann etwa vor dem Zulassungsantrag eine

49 Vgl. umfassend – auch zu den Anreizen auf mitgliedstaatlicher Ebene: Inventory of Community and Member States' incentive measures to aid the research, marketing, development and availability of orphan medicinal products (Revision 2005), abrufbar: [http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/inventory\\_2006\\_08\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/inventory_2006_08_en.pdf).

50 Vgl. Art. 6 bis 9 der VO (EG) Nr. 141/2000; Vgl. EMA, Orphan-Drugs and rare diseases at a glance, 03.07.2007 (Doc. Ref. EMEA/290072/2007), abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/01/WC500069805.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500069805.pdf).

51 Vgl. Art. 57 Abs. 1 lit. n der VO (EG) Nr. 726/2004.

52 Vgl. Art. 6 der VO (EG) Nr. 141/2000; umfassend zum Ganzen: Westermarck, The Regulation of Orphan Medicines in the EU: Objectives reached and main challenges when facing the future, in: Pharmaceutical Policy and Law, Vol. 9 (3-4), 2007, S. 327 ff. (331 f.). EMA, European medicines agency guidance for companies requesting scientific advice and protocol assistance, 21.05.2010 (EMA-H-4260-01-Rev. 6), abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC50004089.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC50004089.pdf). Die EMA bietet die wissenschaftliche Beratung parallel mit der FDA an. Vgl. hierzu EMA, GENERAL PRINCIPLES - EMEA/FDA - PARALLEL SCIENTIFIC ADVICE, 22.07.2009 (EMA/24517/2009), abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/11/WC500014868.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/11/WC500014868.pdf).

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

“protocol assistance“ für klinische Studien beantragt werden. Voraussetzung ist jedoch, dass das Arzneimittel durch die Europäische Kommission bereits als Orphan-Drug ausgewiesen wurde.

Federführend ist hierbei der EMA Arbeitskreis für Wissenschaftlichen Rat (SAWP)<sup>53</sup>. Aber auch das CHMP und das COMP erteilen wissenschaftliche Auskünfte. Die Auskünfte und Angaben sind jedoch für keine Seite rechtlich bindend.<sup>54</sup> Die Anzahl der Auskünfte an Antragsteller ist in den vergangenen Jahren stetig gestiegen. Während die EMA im Jahr 2001 auf lediglich 15 Anfragen antwortete, erteilte sie Jahr 2004 bereits 85 Auskünfte.<sup>55</sup> Blickt man auf die abschließenden Bewertungen der Zulassungsanträge, zeigt sich, dass die Inanspruchnahme von “scientific advice“ und “protocol assistance“ die Chancen für einen erfolgreichen Zulassungsantrag nachweislich erhöht.<sup>56</sup>

### 2.4.2 Besonderheiten im Rahmen der Zulassung

Mit Blick auf das Zulassungsverfahren gibt es eine Reihe von Erleichterungen, die gerade für Orphan-Drugs von Bedeutung sind.<sup>57</sup> Zu nennen ist insofern zunächst die Zulassung vorbehaltlich besonderer

Bedingungen nach Art. 14 Abs. 7 der VO (EG) 726/2004. Danach können Zulassungen unter bestimmten Auflagen – unter anderem für Orphan-Drugs – erteilt werden, obwohl die klinischen Daten zu Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels normalerweise nicht für die Erteilung der Zulassung ausreichen würden.<sup>58</sup>

In Betracht kommt auch eine Zulassung vorbehaltlich der Verpflichtung des Antragstellers, besondere Maßnahmen später zu ergreifen. Diese besonderen Maßnahmen können insbesondere die Sicherheit des Arzneimittels, die Infor-

<sup>53</sup> Vgl. hierzu Mandate, objectives and rules of procedure of the Scientific advice working party (SAWP), 20.01.2011 (EMA/CHMP/SAWP/69686/04 Rev 8), abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/02/WC500073585.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/02/WC500073585.pdf).

<sup>54</sup> European Medicines Agency Guidance for Companies requesting Scientific Advice and Protocol Assistance, 21.05.2010 (EMA-H-4260-01-Rev. 6), abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC50004089.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC50004089.pdf).

<sup>55</sup> 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, 20.06.2006 (SEC(2006) 832), Figure 8, S. 17 f.

<sup>56</sup> Westermark, The Regulation of Orphan Medicines in the EU: Objectives reached and main challenges when facing the future, in: *Pharmaceutical Policy and Law*, Vol. 9 (3-4), 2007, S. 327 ff. (335 f.).

<sup>57</sup> Vgl. auch Westermark, The Regulation of Orphan Medicines in the EU: Objectives reached and main challenges when facing the future, in: *Pharmaceutical Policy and Law*, Vol. 9 (3-4), 2007, S. 327 ff. (332).

<sup>58</sup> Art. 2 Nr. 3 i. V. m Art. 4 und 5 der Verordnung (EG) Nr. 507/2006 der Kommission vom 29. März 2006 über die bedingte Zulassung von Humanarzneimitteln, die unter den Geltungsbereich der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates fallen, ABl. 2006, L 92/6.

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

mation der zuständigen Behörde über alle Zwischenfälle im Zusammenhang mit der Verwendung betreffen (Art. 14 Abs. 8 S. 1 der VO (EG) 726/2004).<sup>59</sup>

Weiterhin existiert ein beschleunigtes Beurteilungsverfahren nach Art. 14 Abs. 9 der VO (EG) 726/2004, das bei Humanarzneimitteln zur Anwendung kommen kann, die für die öffentliche Gesundheit von Bedeutung und insbesondere wegen ihrer therapeutischen Innovation von hohem Interesse sind.<sup>60</sup>

### 2.4.3 (Teilweise) Befreiung von Gebühren

Allein im Jahr 2007 erhielt die EMA von der Europäischen Union ein Jahresbudget von 6 000 000 Euro<sup>61</sup>, das es ihr ermöglicht einen Teil der anfallenden Gebühren zu erlassen ("fee reductions").<sup>62</sup> In Bezug auf Orphan-Drugs ist zu betonen, dass das Verfahren der Ausweisung eines Arzneimittels als Orphan-Drug selbst gebührenfrei ist<sup>63</sup> und die Ausweisung wiederum die Voraussetzung dafür bildet, eine Gebührenbefreiung beziehungsweise Reduktion für die Zulassung zu beantragen.<sup>64</sup>

In der Vergangenheit wurden bei Orphan-Drugs die Gebühren für die Unterstützung bei der Erstellung des Prüfplans ("protocol assistance") vollständig erlassen. Dies gilt nunmehr nur noch für Sponsoren, die sich als kleines und mittleres Unternehmen (KMU) qualifizieren<sup>65</sup> oder in Bezug auf Zulassungen für

<sup>59</sup> Vgl. Anhang 1 – Teil 3 Nr. 5 i. V. m. Anhang 1 – Teil 2 Nr. 6 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, ABl. 2001, L 311/67. Danach kann bei einem ausgewiesenen Arzneimittel eine Zulassung erteilt werden, ohne dass die normalerweise erforderlichen vollständigen Auskünfte vorgelegt wurden. Voraussetzung ist der Nachweis, dass die Angaben zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht vollständig erbracht werden können. Das kann etwa der Fall sein, wenn die Indikation, für die das Arzneimittel bestimmt ist, so selten vorkommt, dass vollständige Angaben unzumutbar oder nicht möglich sind. Es muss jedoch eine Begründung in Form von präklinischen und klinischen Zusammenfassungen vorgelegt werden, in denen erläutert wird, warum vollständige Angaben nicht möglich sind. Darüber hinaus muss das Nutzen/Risiko-Verhältnis des Arzneimittels begründet werden.

<sup>60</sup> Hierzu im Detail: Nisticò, Orphan-Drugs assessment in the centralised procedure, Ann Ist Super Sanità 2011 | Vol. 47, No. 1, S. 98 f. (99), abrufbar unter: <http://www.scielosp.org/pdf/aiss/v47n1/v47n1a19.pdf>.

<sup>61</sup> EMA, Orphan-Drugs and rare diseases at a glance, 03.07.2007, (Doc. Ref. EMEA/290072/2007), [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/01/WC500069805.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500069805.pdf).

<sup>62</sup> Vgl. Art. 7 Abs. 2 der VO (EG) Nr. 141/2000, welcher die Grundsätze der Befreiung und den hierfür jährlich an die EMA gewährten Zuschuss regelt. Vgl. auch EMA, Orphan medicinal product designation, 29.03.2011, S. 2, abrufbar: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Brochure/2011/03/WC500104234.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2011/03/WC500104234.pdf).

<sup>63</sup> EMA, Orphan medicinal product designation, 2010, S. 2, abrufbar: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/01/WC500069827.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500069827.pdf); Westermarck, The Regulation of Orphan Medicines in the EU: Objectives reached and main challenges when facing the future, in: Pharmaceutical Policy and Law, Vol. 9 (3-4), 2007, S. 327 ff. (330).

<sup>64</sup> EMA, Procedural advice on fee reductions for designated orphan medicinal products, 16.12.2011 (EMA/229775/2011), S. 2, abrufbar: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2009/09/WC50003876.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/09/WC50003876.pdf) - dort mit zahlreichen weiterführenden Informationen zum Inhalt des Antrags an die EMA.

<sup>65</sup> Vgl. Empfehlung der Kommission vom 6. Mai 2003 betreffend die Definition der Kleinunternehmen sowie der kleinen und mittleren Unternehmen, ABl. 2003, L 124/36 – dort vor allem Anhang – Titel 1 - Art. 2 Abs. 1. Danach sind KMU Unternehmen, „die weniger als 250 Personen beschäftigen und die entweder einen Jahresumsatz von höchstens 50 Mio. EUR erzielen oder deren Jahresbilanzsumme sich auf höchstens 43 Mio. EUR beläuft.“

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

Kinderarzneimittel. Der allgemeine Gebührenerlass für die "protocol assistance" beträgt derzeit noch 75 Prozent.<sup>66</sup>

Die Gebühren für die Durchsicht der Zulassungsunterlagen vor Antragstellung ("pre-authorisation inspection") werden hingegen für alle Antragsteller bei Orphan-Drugs erlassen.

Bei den Gebühren für den Zulassungsantrag wird wiederum zwischen KMU und anderen Antragstellern unterschieden. Während die Erstgenannten in den Genuss einer vollständigen Gebührenermäßigung kommen, ist allgemein eine zehnprozentige Reduktion vorgesehen. Für Anträge, die bis zum 31. März 2011 bei der EMA eingingen, fand hingegen noch ein 50-prozentiger Erlass statt.<sup>67</sup>

Die Begünstigung von KMU setzt sich auch in Bezug auf die Gebühren fort, welche im ersten Jahr nach Zulassung zu entrichten sind. Diese werden für diese Zielgruppe vollständig erlassen.<sup>68</sup> Für KMU wurde zudem im Jahr 2005 ein eigenes Büro ("SME-office") eingerichtet, welches bei administrativen Fragen Hilfestellung leistet, Stundungen für Gebühren erteilt oder bei der Übersetzung der Produktinformationen unterstützt sowie Workshops durchführt.<sup>69</sup>

### 2.4.4 Marktexklusivität

Wie zuvor in den USA und Japan<sup>70</sup> hat das Recht zur Marktexklusivität für Orphan-Drugs sich auch in Europa als wesentlicher und stärkster Anreiz für die Erforschung und Entwicklung von Orphan-Drugs erwiesen.<sup>71</sup>

Nach Art. 8 Abs. 1 der VO (EG) Nr. 141/2000 können die Union und die Mitgliedstaaten für ein Arzneimittel für seltene Leiden nach der Zulassung „während der nächsten zehn Jahre weder einen anderen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines ähnlichen Arzneimittels für dasselbe therapeutische An-

66 EMA, Fee reductions for designated orphan medicinal products, 16.12.2011 (EMA/960144/2011), abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2011/02/WC500102327.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/02/WC500102327.pdf).

67 EMA, Explanatory note on fees payable to the European Medicines Agency, 07.10.2010 (EMA/348317/2010), S. 34, abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/09/WC500003695.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/09/WC500003695.pdf).

68 EMA, Fee reductions for designated orphan medicinal products, 16.12.2011 (EMA/960144/2011), abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2011/02/WC500102327.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/02/WC500102327.pdf).

69 Vgl. Art. 11 der Verordnung (EG) Nr. 2049/2005 der Kommission vom 15. Dezember 2005 zur Festlegung, aufgrund der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates, von Regeln für die Entrichtung von Gebühren an die Europäische Arzneimittel-Agentur durch Kleinunternehmen und kleine und mittlere Unternehmen sowie für deren administrative Unterstützung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur, ABl. 2005, L 329/4 – dort in der VO auch zu den anderen Punkten der „KMU“-Förderung. Vgl. ferner EMA, SME-Office, 29.3.2011, abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Brochure/2011/03/WC500104237.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2011/03/WC500104237.pdf).

70 Erwägungsgrund 8 der VO (EG) Nr. 141/2000.

71 Westermarck, The Regulation of Orphan Medicines in the EU: Objektives reached and main challenges when facing the future, in: *Pharmaceutical Policy and Law*, Vol. 9 (3-4), 2007, S. 327 ff. (334) – dort m. w. N.

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

wendungsgebiet annehmen noch eine entsprechende Genehmigung erteilen noch einem Antrag auf Erweiterung einer bestehenden Genehmigung stattgeben.“

Die Dauer des alleinigen Vertriebsrechts von zehn Jahren kann bei Arzneimitteln, welche die Kriterien von Art. 37 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel erfüllen auf zwölf Jahre ausgedehnt werden.<sup>72</sup>

Der „Schutz“ des Zulassungsinhabers gilt jedoch nur gegenüber „ähnlichen Arzneimitteln“. Als ein solches versteht sich „ein Arzneimittel, das einen oder mehrere ähnliche Wirkstoffe enthält wie ein derzeit zugelassenes Arzneimittel für seltene Leiden, das für dasselbe therapeutische Anwendungsgebiet bestimmt ist“ (Art. 3 Abs. 3 lit. b) der VO (EG) Nr. 847/2000). In der Verordnung werden sodann die Begriffe „Wirkstoff“ und „ähnlichen Wirkstoffs“ genauer definiert.<sup>73</sup> Eine Leitlinie der Kommission aus dem Jahr 2008 stellt zusätzlich detaillierte Grundsätze für die Beurteilung der Ähnlichkeit von Arzneimitteln auf und beschreibt die Verfahren mit denen die zuständigen Behörden die Ähnlichkeit beurteilen.<sup>74</sup>

Dabei sind folgende Situationen von besonderer praktischer Bedeutung:

- So können für zwei ähnliche Arzneimittel, die aber für verschiedene Indikationen ausgewiesen sind – mangels desselben therapeutischen Anwendungsgebietes – zwei verschiedene Zulassungen für verschiedene Antragsteller erteilt werden. Das Marktexklusivitätsrecht gilt dann für die jeweils genehmigte Indikation.<sup>75</sup>
- Das gleiche gilt, wenn die bestehende Zulassung eines Antragsstellers auf eine zweite ausgewiesene Indikation erweitert werden soll. Der Antragsteller erhält in diesem Fall eine zweite Marktexklusivität für zehn Jahre für die neue Indikation. Die (neue) Zehnjahresfrist hat damit ihre eigene Laufzeit.<sup>76</sup>

Ein Antragsteller, der bereits eine Zulassung und eine Marktexklusivität für eine Indikation hat, die Teil eines ausgewiesenen Leidens ist, erhält für eine zweite Zulassung, die sich auf einen zweiten Teil des seltenen Leidens bezieht, jedoch keine zusätzliche Marktexklusivität.<sup>77</sup>

<sup>72</sup> Art. 37 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, ABl. 2006, L 378/1 (Im Folgenden kurz: VO (EG) Nr. 1901/2006).

<sup>73</sup> Art. 3 Abs. 3 lit. a) und c) der VO (EG) Nr. 847/2000.

<sup>74</sup> Abschnitt 2 und 3 der Leitlinie zu verschiedenen Aspekten der Anwendung von Artikel 8 Absätze 1 und 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000: Beurteilung der Ähnlichkeit von Arzneimitteln mit zugelassenen Arzneimitteln für seltene Leiden, für die Marktexklusivität gewährt wurde, und Anwendung der Ausnahmeregelungen von dieser Marktexklusivität, ABl. 2008, C 242/12.

<sup>75</sup> Mitteilung der Kommission über Arzneimittel für seltene Leiden, 29.07. 2003, ABl. 2003, C 178/2, Punkt D 3.

<sup>76</sup> Mitteilung der Kommission über Arzneimittel für seltene Leiden, 29.07. 2003, ABl. 2003, C 178/2, Punkt D 2.

<sup>77</sup> Mitteilung der Kommission über Arzneimittel für seltene Leiden, 29.07. 2003, ABl. 2003, C 178/2, Punkt C 1.

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

Art. 8 Abs. 3 der VO (EG) Nr. 141/2000 formuliert sodann drei Ausnahmen von der Marktexklusivität:

Danach darf für ähnliche Arzneimittel mit demselben Anwendungsgebiet dann eine Zulassung erteilt werden, wenn der erste Zulassungsinhaber dem zweiten Antragsteller seine Zustimmung erteilt<sup>78</sup> oder der erste Zulassungsinhaber das Arzneimittel nicht in ausreichendem Maße liefern kann<sup>79</sup> oder, wenn ein zweiter Antragsteller nachweisen kann, dass sein Arzneimittel sicherer, wirksamer oder unter anderen Aspekten klinisch überlegen ist.<sup>80</sup> Besonders die letzte Alternative der „klinischen Überlegenheit“ ist für den Erstzulassungsinhaber von Bedeutung und wird konkretisiert durch Art. 3 Abs. 3 lit. d) der VO (EG) Nr. 847/2000. Dort wird die „klinische Überlegenheit“ eines Arzneimittels im Vergleich zu einem anderen Arzneimittel für seltene Leiden definiert. So müssen erhebliche therapeutische Vorteile in Bezug auf eine größere Wirksamkeit – welche an einem klinisch bedeutungsvollen Endpunkt in klinischen Prüfungen zu bewerten ist – oder eine größere Sicherheit – bei einem erheblichen Teil der Zielpopulation(en) – vorliegen. Dasselbe gilt in außergewöhnlichen Fällen – wenn weder größere Sicherheit noch größere Wirksamkeit nachgewiesen wurde –, in denen aber ein bedeutender Beitrag zur Diagnose oder Behandlung von Patienten nachgewiesen werden kann.<sup>81</sup>

Eine Verkürzung der Dauer des Marktexklusivitätsrechts auf sechs Jahre kommt dann in Betracht, wenn ein Mitgliedstaat der EMA am Ende des fünften Jahres den Hinweis gibt, dass ein Arzneimittel die seiner Marktexklusivität zugrunde liegenden Kriterien nicht mehr erfüllt und die EMA nach der entsprechenden Prüfung der vom Antragsteller übermittelten Informationen dies bestätigt.<sup>82</sup> Beispielhaft nennt Art. 8 Abs. 2 S. 1 der VO (EG) Nr. 141/2000 dafür den Fall, dass die Rentabilität so ausreichend ist, dass sie eine Aufrechterhaltung der Marktexklusivität nicht (mehr) rechtfertigt. Zu betonen ist jedoch, dass es hinsichtlich

<sup>78</sup> Vgl. Abschnitt 3 (bes. Punkt 3.3.2.1.) der Leitlinie zu verschiedenen Aspekten der Anwendung von Artikel 8 Absätze 1 und 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000: Beurteilung der Ähnlichkeit von Arzneimitteln mit zugelassenen Arzneimitteln für seltene Leiden, für die Marktexklusivität gewährt wurde, und Anwendung der Ausnahmeregelungen von dieser Marktexklusivität, ABl. 2008, C 242/12.

<sup>79</sup> Vgl. Abschnitt 3 (bes. Punkte 3.3.2.2. und 3.6.) der Leitlinie zu verschiedenen Aspekten der Anwendung von Artikel 8 Absätze 1 und 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000: Beurteilung der Ähnlichkeit von Arzneimitteln mit zugelassenen Arzneimitteln für seltene Leiden, für die Marktexklusivität gewährt wurde, und Anwendung der Ausnahmeregelungen von dieser Marktexklusivität, ABl. 2008, C 242/12.

<sup>80</sup> Art. 8 Abs. 3 der VO (EG) Nr. 141/2000.

<sup>81</sup> Art. 3 Abs. 3 lit. d) der VO (EG) Nr. 847/2000. Vgl. ferner die Leitlinie zu verschiedenen Aspekten der Anwendung von Artikel 8 Absätze 1 und 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000: Beurteilung der Ähnlichkeit von Arzneimitteln mit zugelassenen Arzneimitteln für seltene Leiden, für die Marktexklusivität gewährt wurde, und Anwendung der Ausnahmeregelungen von dieser Marktexklusivität, ABl. 2008, C 242/12 – dort. Abschnitt 3, bes. Punkte 3.3.2.3 und 3.5.

<sup>82</sup> Art. 8 Abs. 2 i. V. m. Art. 5 der VO (EG) Nr. 141/2000. Dies betrifft auch die Kinderarzneimittel, die dem Art. 37 VO (EG) Nr. 1901/2006 unterfallen. Die Leitlinie zu verschiedenen Aspekten der Anwendung von Artikel 8 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates: Überprüfung der Gültigkeitsdauer einer Marktexklusivität für Arzneimittel für seltene Leiden, ABl. 2008, C 242/8, Fn. 7, stellt dies klar und verweist darauf, dass Art. 37 der Kinderarzneimittel-Verordnung lediglich die Berechnung des Zeitraums nach Art. 8 Abs. 1 der VO (EG) Nr. 141/2000 betrifft.

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

der Verkürzung der Dauer der Marktexklusivität regelmäßig zu keiner systematischen Überprüfung bei Orphan-Drugs kommt.<sup>83</sup> Der genaue Verfahrensablauf der mitgliedstaatlichen Übermittlung, die Möglichkeiten zur Stellungnahme des Zulassungsinhabers sowie der genaue Prüfungsablauf durch die EMA werden in einer gesonderten Leitlinie konkretisiert.<sup>84</sup> Wenn sich auf Grundlage der verfügbaren Nachweise nicht sicher beurteilen lässt, ob die Ausweiskriterien weiterhin erfüllt sind oder nicht, spricht sich das COMP gegen eine Verkürzung der Marktexklusivität aus.<sup>85</sup> Bei der abschließenden Entscheidung durch die Kommission hat diese einen weiten Ermessensspielraum, der ihr ein Abweichen vom Gutachten des COMP zubilligt. In den entsprechenden Leitlinien heißt es hierzu wörtlich: „Unter außergewöhnlichen Umständen“ kann die Kommission „eine Entscheidung erlassen, die nicht dem Gutachten des COMP entspricht. In dieser Ermessensfrage berücksichtigt die Kommission die besonderen Umstände des (...) Arzneimittels vor dem Hintergrund der Hauptziele der Verordnung, nämlich der Verbesserung der Verfügbarkeit von Arzneimitteln für seltene Leiden und der Gewährleistung angemessener und effizienter Anreize für Forschung und Entwicklung in diesem Bereich.“ Kommt eine Überprüfung zu dem Ergebnis, dass die Marktexklusivitätsdauer nicht verkürzt wird, so ist eine weitere Überprüfung bis zum Ende der Marktexklusivität nicht vorgesehen.<sup>86</sup>

Die Marktexklusivität für Orphan-Drugs besitzt gegenüber anderen „Schutzrechten“, wie Patenten und dem regulatorischen Unterlagenschutz im Einzelfall erhebliche Vorteile:

Während bei einem Patent etwa der Nachweis geführt werden muss, dass die Erfindung neu ist<sup>87</sup>, genügt für die Marktexklusivität von Orphan-Drugs die Ausweisung als Orphan-Drug und die Marktzulassung. Ebenso bedeutsam ist die zeitliche Dimension des Schutzes, die in aller Regel 10 Jahre beträgt. Die Zeitspanne zwischen Patentanmeldung und Zulassung verkürzt den tatsächlichen Patentschutz bei Arzneimitteln in der Praxis hingegen oft beträchtlich. Die

83 Abschnitt 3 der Leitlinie zu verschiedenen Aspekten der Anwendung von Artikel 8 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates: Überprüfung der Gültigkeitsdauer einer Marktexklusivität für Arzneimittel für seltene Leiden, ABl. 2008, C 242/8.

84 Leitlinie zu verschiedenen Aspekten der Anwendung von Artikel 8 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates: Überprüfung der Gültigkeitsdauer einer Marktexklusivität für Arzneimittel für seltene Leiden, ABl. 2008, C 242/8 – dort bes. Abschnitte 4 und 5.

85 Abschnitt 5 der Leitlinie zu verschiedenen Aspekten der Anwendung von Artikel 8 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates: Überprüfung der Gültigkeitsdauer einer Marktexklusivität für Arzneimittel für seltene Leiden, ABl. 2008, C 242/8.

86 Abschnitt 3 der Leitlinie zu verschiedenen Aspekten der Anwendung von Artikel 8 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates: Überprüfung der Gültigkeitsdauer einer Marktexklusivität für Arzneimittel für seltene Leiden, ABl. 2008, C 242/8.

87 § 1 Abs. 1 PatG lautet etwa: „Patente werden für Erfindungen auf allen Gebieten der Technik erteilt, sofern sie neu sind, auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen und gewerblich anwendbar sind.“ oder inhaltsgleich für die Europäischen Patente Art. 52 Abs. 1 des Europäischen Patentübereinkommens (EPÜ).

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

Möglichkeit eines ergänzenden Schutzzertifikats für Arzneimittel<sup>88</sup> kann dies ebenfalls in Einzelfällen nicht vollständig kompensieren. Die Marktexklusivität für Orphan-Drugs hingegen währt in aller Regel zehn Jahre ab Zulassung.

Gegenüber dem regulatorischen Unterlagenschutz<sup>89</sup> im Sinne eines Schutzes vor generischen Zulassungsanträgen besitzt das Marktexklusivitätsrecht für Orphan-Drugs ebenfalls Vorteile. Der Unterlagenschutz verwehrt lediglich die Bezugnahme auf und die Verwertung von (prä-)klinischen Daten des Referenzarzneimittels. Der Wettbewerber kann jedoch eigene Studien durchführen um eine Zulassung zu erhalten. Dahingegen richtet sich die Marktexklusivität für Orphan-Drugs gegen die zweite Zulassung an sich.

### 2.4.5 Sonstige Anreize

Art. 9 Abs. 1 der VO (EG) Nr. 141/2000 regt sowohl auf europäischer als auch auf mitgliedstaatlicher Ebene zur gezielten Förderung von Forschung und Entwicklung bei Orphan-Drugs an. Hiervon wurde bislang umfangreich Gebrauch gemacht.<sup>90</sup> Dabei wird von Art. 9 der VO (EG) Nr. 141/2000 besonders die Bedeutung der Forschungsförderung zugunsten kleiner und mittlerer Unternehmen herausgestrichen.

### 2.5 Orphan-Gesetzgebung im internationalen Vergleich

Die EU-Gesetzgebung zur Förderung von Orphan-Drugs ist eingebettet in einen internationalen Kontext ähnlicher Rechtsetzungsakte etwa in Australien (1998), Japan (1993), Singapur (1991) oder den USA (1983).<sup>91</sup> Unterschiedlich sind dabei die geforderten Prävalenzzahlen. Auf 10.000 Einwohner bezogen wird in den USA beispielsweise die Grenze erst bei 7,5 Personen gezogen, während in Australien ein besonders strenger Maßstab von 1,1 Personen gilt. Ähnlich der EU verlangt

<sup>88</sup> Verordnung (EWG) Nr. 1768/92 des Rates vom 18. Juni 1992 über die Schaffung eines ergänzenden Schutzzertifikats für Arzneimittel, ABl. 1992, L 182/1. Durch das ergänzende Schutzzertifikat kann der Schutz um bis zu 5 Jahre verlängert werden – dort Art. 13 Abs. 2.

<sup>89</sup> Die Schutzvorschriften für zentral genehmigte Arzneimittel sind in Art. 14 Abs. 11 der VO (EG) Nr. 726/2004 niedergelegt: „Humanarzneimittel, die gemäß den Bestimmungen dieser Verordnung genehmigt worden sind, unterliegen unbeschadet des Rechts über den Schutz gewerblichen und kommerziellen Eigentums einem Datenschutz von acht Jahren und einem Vermarktungsschutz von zehn Jahren, wobei letzterer auf höchstens elf Jahre verlängert wird, wenn der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb der ersten acht Jahre dieser zehn Jahre die Genehmigung eines oder mehrerer neuer Anwendungsgebiete erwirkt, die bei der wissenschaftlichen Bewertung vor ihrer Genehmigung als von bedeutendem klinischen Nutzen im Vergleich zu den bestehenden Therapien betrachtet werden.“

<sup>90</sup> Vgl. Umfassend zu den Maßnahmen: Inventory of Community and Member States' incentive measures to aid the research, marketing, development and availability of orphan medicinal products (Revision 2005), abrufbar: [http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/inventory\\_2006\\_08\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/inventory_2006_08_en.pdf).

<sup>91</sup> Nachfolgende Angaben beruhen auf: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?lng=DE&stapage=ST\\_EDUCATION\\_EDUCATION\\_ABOUTORPHANDRUGS\\_COMPARISON](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=DE&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_COMPARISON).

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

Japan eine Prävalenz von vier auf 10 000 Personen. Die dort geltende Dauer der Marktexklusivität beträgt ebenfalls zehn Jahre. Australien hingegen unterscheidet nicht zwischen Orphan-Drugs und anderen Medikamenten und vergibt allgemein eine 5jährige Marktexklusivität. In den USA dauert das alleinige Vertriebsrecht sieben Jahre. Besonders restriktiv ist auch die australische alle zwölf Monate stattfindende Neubewertung des Orphan-Status. In den USA existiert diese Restriktion hinsichtlich der Orphan-Ausweisung nicht. Im Unterschied den anderen Ländern gewähren die Regelungen in Singapur keine besonderen Anreize wie eine Marktexklusivität.<sup>92</sup>

### 2.6 Preisgestaltung und Kostenerstattung bei Arzneimitteln für seltene Leiden

Das oben beschriebene „Anreizsystem“ für Orphan-Drugs auf europäischer Ebene kann seine „praktische Wirksamkeit“ aber nur dann entfalten, wenn es durch ein adäquates Preis- und Erstattungssystem auf mitgliedstaatlicher Ebene ergänzt wird. Oder anders formuliert: Ein mitgliedstaatliches Preis- und Erstattungssystem, dass die (ökonomischen) Besonderheiten von Orphan-Drugs außer Acht lässt, konterkariert die Prinzipien der europäischen Rechtssetzung für Orphan-Drugs und schwächt deren ökonomisches Anreizsystem erheblich.<sup>93</sup> Beispielhaft sei hier auf den ersten Dreijahresberichts des COMP aus dem Jahr 2003 verwiesen. Mit Blick auf die ersten fünf Orphan-Drugs, die zwischen August 2001 bis Mai 2002 eine Marktzulassung erhielten, wurden dort immense Unterschiede insbesondere hinsichtlich deren Verfügbarkeit für die Patienten festgestellt.<sup>94</sup> In gerade einmal sechs Ländern (Deutschland, Frankreich, den Niederlanden, Österreich, Portugal und UK) waren alle fünf Arzneimittel verfügbar. In Belgien, Irland und Luxemburg waren es jeweils weniger als drei.<sup>95</sup>

Nach Art. 168 Abs. 7 S. 1 AEUV hat die Europäische Union „die Verantwortung der Mitgliedstaaten für die Festlegung ihrer Gesundheitspolitik sowie für die Organisation des Gesundheitswesens und die medizinische Versorgung“ zu

<sup>92</sup> [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?lng=DE&stapage=ST\\_EDUCATION\\_EDUCATION\\_ABOUTORPHANDRUGS\\_SIN](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=DE&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_SIN)

<sup>93</sup> In der Mitteilung der Kommission an den Rat, das Europäische Parlament, den Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschuss und den Ausschuss der Regionen über seltene Krankheiten – eine Herausforderung für Europa, (KOM(2008) 679), S. 3, heißt es etwa: „Die EU-Strategie zur Förderung von Orphan-Drugs ist ein Erfolg. Doch haben die Mitgliedstaaten noch nicht für den uneingeschränkten Zugang zu allen zugelassenen und genehmigten Orphan-Drugs gesorgt.“

<sup>94</sup> EMA, Report on the first 3-year mandate of the Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)/April 2000 – April 2003, S. 34, abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/04/WC500089645.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/04/WC500089645.pdf). - von dort stammen auch die folgenden Zahlen, wobei der Bericht von 5 Staaten mit voller Verfügbarkeit spricht, dann jedoch die im Folgenden genannten sechs Länder auflistet.

<sup>95</sup> Dass es sich hier nicht um „Einzelbetrachtungen“ handelt zeigt auch Final Cavod Study Report, S. 39 – dort mit Verweis auf eine Studie von Eurordis, 4th survey on Orphan-Drug availability in Europe, July 2007, die insgesamt 22 Orphan-Medikamente untersuchte.

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

wahren. Dies wird auch vom Europäischen Gerichtshof in ständiger Rechtsprechung hervorgehoben.<sup>96</sup> Art. 168 Abs. 7 S. 2 AEUV konkretisiert sodann, dass diese Verantwortung „die Verwaltung des Gesundheitswesens und der medizinischen Versorgung sowie die Zuweisung der dafür bereitgestellten Mittel“ umfasst. Im Grundsatz fällt die Preisbildung und Erstattung von Arzneimitteln also in die Kompetenz der Mitgliedsstaaten.

Während somit die Ausweisung als Orphan-Drug (COMP/Kommission) sowie die Marktzulassung (CHMP/Kommission) auf europäischer Ebene erfolgen, findet die Preisbildung und Erstattung dieser Arzneimittel, einschließlich der „Gesundheits-technologie-Bewertungen“ („HTA-Assessments“), auf nationaler Ebene statt. „Überschneidungen“ beider Ebenen gibt es aber sowohl durch rechtliche Mindestvorgaben, die das Unionsrecht den Mitgliedstaaten auferlegt, als auch in Form der rechtlich unverbindlicher Zusammenarbeit sowie des (Informations-) Austausches.

### 2.6.1. Unionsrechtliche Vorgaben

Das nationale „Rechtsetzungsmonopol“ der Preisfestsetzung und des Erstattungsrechts wird an einigen Stellen durch unionsrechtliche Vorgaben flankiert.<sup>97</sup> Primärrechtlich muss sich die nationale Rechtsetzung in diesem Bereich vor allem den Anforderungen der Warenverkehrsfreiheit, Art. 34 AEUV, gerecht werden.<sup>98</sup> Bereits 1984 stellte der EuGH in der Rechtssache Duphar BV fest, dass mitgliedstaatliche Regelungen importierte Arzneimittel nicht diskriminieren dürfen und auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhen müssen.<sup>99</sup>

Diese Rechtsprechung wurde in der Folge durch die Transparenzrichtlinie 89/105/EWG, welche derzeit der Überarbeitung unterliegt, sekundärrechtlich konkretisiert.<sup>100</sup> Die Richtlinie formuliert prozessuale Mindestanforderungen an die

<sup>96</sup> EuGH, Urteil vom 6.3.1979, Rs. 100/78 (Rossi), Slg. 1979, S. 831 (844); EuGH, Urteil vom 7.2.1984, Rs. 238/82 (Duphar), Slg. 1984, S. 523 (540 f.); EuGH, Urteil vom 17.2.1993, Rs. C-159, 160/91 (Poucet und Pistre), Slg. 1993, I-637 (667); EuGH, Urteil vom 26.3.1996, Rs. 238/94 (García), Slg. 1996, I-1673 (1687); EuGH, Urteil vom 17.6.1997, Rs. C-70/95 (Sodemare), Slg. 1997, I-3395 (3433); EuGH, Urteil vom 28.4.1998, Rs. C-158/96 (Kohll), Slg. 1998, I-1931 (1942 f.); EuGH, Urteil vom 28.4.1998, Rs. C-120/95 (Decker), Slg. 1998, I-1831 (1880); EuGH, Urteil vom 12.7.2001, Rs. C-157/99 (Geraets-Smits/Peerbooms), Slg. 2001, I-5473 (5526); EuGH, Urteil vom 22.1.2002, Rs. C-218/00 (Cisal), Slg. 2002, I-691 (729); EuGH, Urteil vom 13.5.2003, Rs. C-385/99 (Müller-Fauré), Slg. 2003, I-4509 (4574); EuGH, Urteil vom 11.12.2003, Rs. C-322/01 (DocMorris), in: ApoR 2004, S. 162 (171); EuGH, Urteil vom 8.11.2007, Rs. C-143/06 (Ludwigs-Apotheke), Slg. 2007, I-9623; EuGH, Urteil vom 11.9.2008, Rs. C-141/07 (BRD), NJW 2008, S. 3693.

<sup>97</sup> Zum Ganzen ausführlich: Kamann/Gey, PharmR 2011, 368 ff. (368 ff.).

<sup>98</sup> Vgl. Kamann/Gey, PharmR 2011, 368 ff. (369).

<sup>99</sup> EuGH, Urteil vom 7.2.1984, Rs. 238/82 (Duphar BV), Slg. 1979, S. 524 (541 f., Rn. 21 f.).

<sup>100</sup> Richtlinie 89/105/EWG des Rates vom 21. Dezember 1988 betreffend die Transparenz von Maßnahmen zur Regelung der Preisfestsetzung bei Arzneimitteln für den menschlichen Gebrauch und ihre Einbeziehung in die staatlichen Krankenversicherungssysteme, ABl. 1989, Nr. L 40/8. Vgl. nunmehr zur aktuellen Überarbeitung der Richtlinie 89/105/EWG: Kommission – Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates betreffend die Transparenz von Maßnahmen zur Regelung der Preisfestsetzung bei Humanarzneimitteln und ihrer Aufnahme in die staatlichen Krankenversicherungssysteme, COM(2012) 84.

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

Transparenz der mitgliedstaatlichen Erstattungsentscheidungen. Die Mitgliedstaaten müssen innerhalb einer gewissen Zeitspanne ihre individuellen Preis- und Erstattungsentscheidungen treffen, die auf objektiven und überprüfbareren Kriterien beruhen und die der rechtlichen Überprüfung zugänglich sind.<sup>101</sup> Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang auch das europäische Vergaberecht, das den nationalen Gesetzgeber ebenfalls begrenzt; auf Deutschland bezogen etwa in Bereichen der Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 SGB V im generikafähigen Markt oder der integrierten Versorgung nach §§ 140a SGB V.<sup>102</sup>

Zum Teil wird in der Literatur auch aus den Regeln des unionsrechtlichen Innovationsschutzes selbst – wie er für Orphan-Drugs im Speziellen durch die VO (EG) Nr. 141/2000 festgelegt wird – eine Begrenzung mitgliedstaatlicher Regelungshoheit ihrer Preis- und Erstattungssystem für Arzneimittel hergeleitet.<sup>103</sup> Soweit es durch mitgliedstaatliche Regelungen oder Maßnahmen zu einer (massiven) faktischen Beeinträchtigung der pharmazeutischen Unternehmen im Markt komme und die praktische Wirksamkeit der Rechte des Unterlagenschutzes beziehungsweise der Marktexklusivität spürbar beeinträchtigt werde, könne es zu einer indirekten oder mittelbaren Kollision mit diesen unionsrechtlichen Regelungen kommen.<sup>104</sup>

<sup>101</sup> Vgl. hierzu auch die Rechtssprechung des EuGH: EuGH, Urteil vom 27.11.2001, Rs. C-424/99 (Kommission/Österreich) Slg. 2001 S. I-9285; EuGH, Urteil vom 12.06.2003, Rs. C-229/00 (Kommission/Finnland) Slg. 2003 S. I-5727; EuGH, Urteil vom 20.1.2005, Rs. C-245/03 (MSD/Belgien) Slg. 2005 S. I-637; EuGH, Urteil vom 20.1.2005, Rs. C-296/03 (GSK/Belgien) Slg. 2005 S. I-669; EuGH, Urteil vom 26.10.2006, Rs. C-317/05 (G. Pohl-Boskamp/G-BA) Slg. 2006 S. I-10611; EuGH, Urteil vom 17.07.2008, Rs. C-311/07 (Kommission/Österreich) Slg. 2008 S. I-113; EuGH, Urteil vom 2.4.2009, verb. Rs. C-352/07, C-353/07 bis C-356/07, C-365/07 bis C-367/07, C-400/07 (Menarini u. a.) Slg. 2009 S. I-2495; EuGH, Urteil vom 17.07.2008, Rs. C-62/09 (ABPI) Slg. 2010, S. I-3603.

<sup>102</sup> Kamann/Gey, PharmR 2011, 368 ff. (369 f.).

<sup>103</sup> Kamann/Gey, PharmR 2011, 368 ff. (370 ff.).

<sup>104</sup> Kamann/Gey, PharmR 2011, 368 ff. (374).

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

### 2.6.2 Nationale HTA-Assessments und Formen der Zusammenarbeit wie CAVOD

Die Preisbildung und Erstattungspraxis für Arzneimittel wird in den Mitgliedstaaten insbesondere durch sog. „Gesundheitstechnologie-Bewertungen“ („HTA-assessments“)<sup>105</sup> geprägt. Diese sind in

den einzelnen Ländern sehr unterschiedlich ausgestaltet.<sup>106</sup> Allgemein beinhaltet es eine klinische und ökonomische Bewertung, wobei die „relative Wirksamkeit“ teilweise nur im Hinblick auf die klinische Bewertung (etwa in Frankreich oder Italien), teilweise aber auch zusätzlich auf die ökonomische Perspektive bezogen wird (etwa in Irland oder Schweden).<sup>107</sup> In einigen Ländern erfolgt die Bewertung durch eine einzige Institution (etwa in Dänemark, Schweden oder Spanien), in anderen ist das „HTA-Assessment“ auf mehrere Stellen verteilt (etwa in Frankreich, Luxemburg oder Portugal).<sup>108</sup> In manchen Ländern folgt die Bewertung auf nationaler oder regionaler Ebene, teilweise nur für Arzneimittel und teils auch für andere Produkte wie Medizinprodukte.<sup>109</sup> Auch inhaltlich bestehen erhebliche Unterschiede, was sich etwa daran zeigt, dass die Auswahl der Komparatoren zur Beurteilung des „Zusatznutzens“ oft nach unterschiedlichen Kriterien erfolgt, was aus Sicht der Industrie ein erhebliches Problem darstellt und sich aus wissenschaftlicher Sicht nur schwer begründen lässt.<sup>110</sup>

<sup>105</sup> Der aktuelle Kommissionsvorschlag im Rahmen der Überarbeitung der Richtlinie 89/105/EWG, COM(2012) 84, definiert ein HTA-assessment als „eine Bewertung der relativen Wirksamkeit oder der kurz- und langfristigen Wirkung eines Arzneimittels gegenüber anderen Gesundheitstechnologien, die zur Behandlung der betreffenden Erkrankung eingesetzt werden“, Art. 2 Nr. 5 des Vorschlags. Vgl. aber auch u. a. die Definitionen von Eunetha, abrufbar: [http://www.eunetha.net/Public/About\\_EUnetHTA/HTA/](http://www.eunetha.net/Public/About_EUnetHTA/HTA/) („Health technology assessment (HTA) is a multidisciplinary process that summarises information about the medical, social, economic and ethical issues related to the use of a health technology in a systematic, transparent, unbiased, robust manner. Its aim is to inform the formulation of safe, effective, health policies that are patient focused and seek to achieve best value.”); des G-BA, abrufbar: <http://www.g-ba.de/institution/sys/glossar/69/> („Unter Health Technology Assessment (HTA) wird die umfassende Bewertung und Evaluation neuer oder auf dem Markt befindlicher medizinischer Verfahren im Rahmen einer strukturierten Analyse verstanden. Aufgabe von HTA ist die Aufarbeitung von wissenschaftlich fundierten Informationen für Entscheidungsprozesse.) INAHTA, abrufbar: <http://www.inahta.net/> („Healthcare technology is defined as prevention and rehabilitation, vaccines, pharmaceuticals and devices, medical and surgical procedures, and the systems within which health is protected and maintained.” “Technology assessment in health care is a multidisciplinary field of policy analysis. It studies the medical, social, ethical, and economic implications of development, diffusion, and use of health technology.”) Siehe auch INAHTA Health Technology Assessment Glossary, abrufbar: <http://htaglossary.net/tiki-index.php?page=Health+Technology+Assessment+%28HTA%29>. HTA-assessment wird dort definiert als: “The systematic evaluation of properties, effects, and/or impacts of health care technology. It may address the direct, intended consequences of technologies as well as their indirect, unintended consequences. Its main purpose is to inform technology-related policymaking in health care. HTA is conducted by interdisciplinary groups using explicit analytical frameworks drawing from a variety of methods.”

<sup>106</sup> Final Cavod Study Report, S. 8, 28 ff.

<sup>107</sup> Final Cavod Study Report, S. 29.

<sup>108</sup> Final Cavod Study Report, S. 29.

<sup>109</sup> Final Cavod Study Report, S. 29.

<sup>110</sup> Final Cavod Study Report, S. 36 f.

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

Die nationalen Stellen tauschen sich daher in zahlreichen Netzwerken untereinander aus<sup>111</sup>, sodass eine Erwartung in der Industrie auf eine zunehmende Konvergenz gegeben ist. Diese Zusammenarbeit ist sekundärrechtlich in der Richtlinie 2011/24/EU über die Ausübung der Patientenrechte in der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung<sup>112</sup> verankert. Danach unterstützt und erleichtert die Union die Zusammenarbeit und den Austausch wissenschaftlicher Informationen zwischen den nationalen HTA-Behörden im Rahmen eines freiwilligen Netzwerks.<sup>113</sup> Neben einer verbesserten Behördenzusammenarbeit soll so der Zugang zu objektiven, zuverlässigen, rechtzeitigen, transparenten, vergleichbaren und übertragbaren Informationen über die (relative/kurz- und langfristige) Wirksamkeit von Gesundheitstechnologien gestärkt werden, was auch unnötige Doppelarbeit bei den Bewertungen vermeiden würde.<sup>114</sup> Dies würde den Interessen der Industrie an einheitlichen und vorhersehbaren Kriterien für die HTA-Bewertungen grundsätzlich entgegenkommen.

Die Bemühungen um eine europaweite Vernetzung reichen weit zurück. So wurde etwa bereits im Jahr 2005 das EU High Level Pharmaceutical Forum gegründet, das sich unter anderem mit Standards für HTA-Bewertungen befasste.<sup>115</sup>

Im Jahre 2009 gab die Kommission erstmals bekannt, dass der Entscheidungsprozess für die Preisgestaltung und die Kostenerstattung gerade bei Orphan-Drugs eine entscheidende Barriere für den Marktzugang dieser Arzneimittel darstelle.<sup>116</sup> Die Kommission beabsichtigt dem durch eine verstärkte Zusammenarbeit bei der wissenschaftlichen Bewertung des therapeutischen (Zusatz-) Nutzens von Orphan-

<sup>111</sup> Final Cavod Study Report, S. 30.

<sup>112</sup> Richtlinie 2011/24/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. März 2011 über die Ausübung der Patientenrechte in der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung, ABl. 2011, L 88/45 (im Folgenden kurz: RL 2011/24/EU).

<sup>113</sup> Art. 15 Abs. 1 S. 1 und Abs. 3 der RL 2011/24/EU.

<sup>114</sup> Art. 15 Abs. 2 der RL 2011/24/EU. Vgl. auch Art. 12 der RL 2011/24/EU betreffend die Unterstützung Europäischer Referenznetzwerk durch die Kommission – gerade im Bereich der seltenen Krankheiten. Diese Referenznetzwerke sollen beispielsweise der Zusammenarbeit zur verbesserten Nutzung von Innovationen oder gemeinsamer Forschung oder epidemiologische Überwachung, der Verbreitung von Fachwissen oder Entwicklung von Qualitäts- und Sicherheitsreferenzen dienen. Art. 13 der RL 2011/24/EU beschäftigt sich sogar speziell mit seltenen Krankheiten. Danach unterstützt die Kommission unterstützt die Mitgliedstaaten bei der Zusammenarbeit im Bereich der Stärkung der Diagnose- und Behandlungskapazität durch Sensibilisierung der Gesundheitsberufe für die europäischen Instrumente zur Diagnoseerstellung bei seltenen Krankheiten (bes. die Orphanet-Datenbank und die Europäischen Referenznetzwerke) sowie durch Sensibilisierung der Patienten und der Gesundheitsberufe für die Finanzierung der Gesundheitsversorgung im Bereich seltener Krankheiten in anderen Staaten, wo entsprechende Möglichkeiten vorhanden sind.

<sup>115</sup> Vgl. High Level Pharmaceutical Forum, 2005 – 2008, Final Report, abrufbar: [http://ec.europa.eu/pharmaforum/docs/ev\\_20081002\\_frep\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/pharmaforum/docs/ev_20081002_frep_en.pdf). Siehe auch die Final Conclusions and Recommendations of the High Level Pharmaceutical Forum, abrufbar: [http://ec.europa.eu/pharmaforum/docs/final\\_conclusions\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/pharmaforum/docs/final_conclusions_en.pdf), die Empfehlungen für folgende Bereiche aussprechen: "enhance quality of information", "increase accessibility and dissemination of information", "generation of information by making the best use of all actors", "continued momentum on Information to patients", "implement agreed good practice principles for relative effectiveness assessments", "promote the exchange of information on relative effectiveness assessments in order to improve the data availability and transferability", "access to medicines for EU citizens", "expect, identify and reward valuable innovation", "optimal use of resources" und "continued momentum on pricing and reimbursement".

<sup>116</sup> Mitteilung der Kommission an den Rat, das Europäische Parlament, den Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschuss und den Ausschuss der Regionen über seltene Krankheiten – eine Herausforderung für Europa (KOM(2008) 679, S. 7.

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

Drugs entgegen zu wirken.<sup>117</sup> In die gleiche Richtung zielt eine Empfehlung des Rates vom Juni 2009, die eine gemeinsame Nutzung von Bewertungsberichten der Mitgliedstaaten anregt, welche auf Unionsebene gesammelt werden sollen.<sup>118</sup>

Die Bemühungen um eine erleichterte wissenschaftliche Beurteilung des klinischen Zusatznutzens von Orphan-Medikamenten durch die nationalen Behörden manifestieren sich nunmehr im sogenannten "CAVOD process" ("Clinical Added Value of Orphan-Drugs"), der den Austausch von Informationen zwischen den europäischen Behörden und den Mitgliedstaaten über die wissenschaftliche Bewertung des Zusatznutzens eines Arzneimittels für seltene Leiden forcieren soll.<sup>119</sup> CAVOD könnte dabei künftig als Orphan-Instrument von EUnetHTA fungieren.<sup>120</sup> Auch eine Eingliederung in die Struktur der EMA oder der Kommission wird in diesem Zusammenhang diskutiert. Die Berichte von CAVOD würden die mitgliedstaatliche HTA-Entscheidung bezüglich Orphan-Drugs zwar nicht rechtlich verbindlich festlegen, könnten aber faktisch zumindest zu einer Annäherung und damit auch zu einer erhöhten Rechtssicherheit für die betroffenen pharmazeutischen Unternehmen führen.

### 2.7 Ausblick

Seit der Einführung der VO (EG) Nr. 141/2000 bis Mitte 2011 wurden 867 Arzneimittel durch die Kommission als Orphan-Drugs ausgewiesen.<sup>121</sup> Diese Zahl allein spricht bereits für den Erfolg der Strategie der EU zur Förderung von

<sup>117</sup> Mitteilung der Kommission an den Rat, das Europäische Parlament, den Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschuss und den Ausschuss der Regionen über seltene Krankheiten – eine Herausforderung für Europa (KOM(2008) 679, S. 7.

<sup>118</sup> Empfehlung des Rates vom 8. Juni 2009 für eine Maßnahme im Bereich seltener Krankheiten (2009/C 151/02), ABl. 2009, C 151/7, Nr. 17 lit.) e. Die Empfehlung selbst ist jedoch noch wesentlich breiter angelegt und erstreckt sich insgesamt auf folgende Bereiche: Die Ausarbeitung und Durchführung von Pläne und Strategien für seltene Krankheiten, Grundsatzfragen wie die angemessene Definition, Koordinierung und Bestandsaufnahme seltener Krankheiten in der Europäischen Union, die weitere Erforschung dieser Krankheiten sowie auf geeignete und europäische Referenznetze. Außerdem werden Empfehlungen zur Zusammenführung des vorhandenen Fachwissens über seltene Krankheiten und der Mitbestimmung von Patientenverbänden abgegeben.

<sup>119</sup> Umfassend Final Cavod Study Report, S. 1 ff. Der beabsichtigte Austausch von Informationen soll durch die Erstellung von Berichten, "Common Assessment Reports (CARs)", erfolgen, die alle verfügbaren Informationen über ein Orphan-Drug zusammenfassen und zum Zeitpunkt der Marktzulassung vorliegen. Im weiteren Produktzyklus könnten diese Berichte durch „in use evidence“ vervollständigt werden. Vgl. EURORDIS – Proposal for the Practical Implementation of Policy Principles to Improve Access to Orphan-Drugs in the EU, EURORDIS Position Paper 2009, S. 3, 5 f., abrufbar: [http://www.eurordis.org/IMG/pdf/49-1\\_PT\\_uploaded\\_to\\_1295\\_site\\_251109\\_Position\\_PaperCAVOD\\_2009.pdf](http://www.eurordis.org/IMG/pdf/49-1_PT_uploaded_to_1295_site_251109_Position_PaperCAVOD_2009.pdf).

<sup>120</sup> Vgl. etwa Final Cavod Study Report, S. 8.

<sup>121</sup> EMA, Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), Monthly Report, 8-10 June 2011 meeting, 14.06.2011 (EMA/COMP/399950/2011), S. 4, abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Committee\\_meeting\\_report/2011/06/WC500107629.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2011/06/WC500107629.pdf). 62 Orphan-Drugs haben bis zum Mai 2010 die europäische Marktzulassung erhalten. Vgl. hierzu: EMA, Orphan medicines in numbers, 03.05.2010 (EMA/279601/2010), abrufbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/05/WC500090812.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/05/WC500090812.pdf). Ferner: Westermarck, The Regulation of Orphan Medicines in the EU: Objectives reached and main challenges when facing the future, in: Pharmaceutical Policy and Law, Vol. 9 (3-4), 2007, S. 327 ff. (333, 336).

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

Arzneimitteln für seltene Leiden.<sup>122</sup> Dennoch ist zum Wohl der betroffenen Patienten eine stetige Verbesserung des Regelungsumfeldes für Orphan-Drugs notwendig. Dies betrifft alle Stufen bis zum Marktzugang und insbesondere den Bereich der mitgliedstaatlichen Erstattung und Preisfindung der Produkte. Es gilt das Erreichte zu optimieren und notwendige Anpassungen an kommende Veränderungen vorzunehmen.<sup>123</sup>

Anpassungen der Europäischen Gesetzgebung erscheinen etwa dahingehend sinnvoll, dass die speziellen Umstände für besonders seltene Krankheiten, sogenannte „Ultra-Orphan-Drugs“, in der heutigen Rechtsetzung keine Entsprechung finden. Hier bedarf es gezielter Fördermechanismen im Bereich der Forschungsförderung. Von grundlegender Bedeutung erscheint es auch die Förderinstrumentarien für Orphan-Drugs auf andere Bereiche der europäischen Pharma-Gesetzgebung auszuweiten. Aus aktuellem Anlass kämen hier beispielsweise spezielle Vorschriften bei den Anforderungen an klinische Studien in Betracht.<sup>124</sup> Aufgrund der geringen Patientenpopulation können klinische Studien hier nur unter erschwerten Bedingungen und oft nur multizentrisch in verschiedenen Ländern durchgeführt werden.<sup>125</sup> Auch eine mitgliedstaatliche Förderung solcher Studien wäre angezeigt.<sup>126</sup> Andererseits könnte auch eine Ausdehnung orphan-spezifischer Inhalte und die Exklusivrechte auf die Richtlinien zu den Medizingeräten in Erwägung gezogen werden, um seltenen Krankheiten auch in dieser Produktkategorie umfassender begegnen zu können.<sup>127</sup>

Ein effektiver Marktzugang für Orphan-Drugs verlangt letztlich jedoch vor allem nach adäquaten mitgliedstaatlichen Preisgestaltungs- und Kostenerstattungsregularien. Gerade für den HTA-Bereich mangelt es zumeist an einer spezifischen Methodologie und an besonderen Rechtsvorschriften für die Bewertung von

<sup>122</sup> Deutlich auch Westermarck, *The Regulation of Orphan Medicines in the EU: Objectives reached and main challenges when facing the future*, in: *Pharmaceutical Policy and Law*, Vol. 9 (3-4), 2007, S. 327 ff. (327, 333 ff., bes. 341).

<sup>123</sup> Vgl. auch Westermarck, *The Regulation of Orphan Medicines in the EU: Objectives reached and main challenges when facing the future*, in: *Pharmaceutical Policy and Law*, Vol. 9 (3-4), 2007, S. 327 ff. (338 ff.).

<sup>124</sup> Vgl. *Concept paper submitted for public consultation – Revision of the ‘Clinical Trials Directive’ 2001/20/EC, SANCO/C/8/PB/SF D(2011)*, abrufbar: [http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/concept\\_paper\\_o2-2011.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/concept_paper_o2-2011.pdf). Vgl. hierzu auch Nisticò, *Orphan-Drugs assessment in the centralised procedure*, *Ann Ist Super Sanità* 2011 | Vol. 47, No. 1, S. 98 f. (bes. 99).

<sup>125</sup> Vgl. etwa Herschel, *Das Kflifo-Buch: Praxisbuch Klinische Forschung*, 2009, S. 107 f., hinsichtlich klinischer Studien bei Orphan-Drugs und seltenen Leiden.

<sup>126</sup> Nisticò, *Orphan-Drugs assessment in the centralised procedure*, *Ann Ist Super Sanità* 2011 | Vol. 47, No. 1, S. 98 f. (99), abrufbar: <http://www.scielosp.org/pdf/aiss/v47n1/v47n1a19.pdf>.

<sup>127</sup> Vgl. die Richtlinien 90/385/EWG, 93/42/EWG und 98/79/EG sowie die zugehörige „Road-map 2012“, abrufbar: [http://ec.europa.eu/governance/impact/planned\\_ia/docs/2008\\_sanco\\_o81\\_proposal\\_medical\\_devices\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/governance/impact/planned_ia/docs/2008_sanco_o81_proposal_medical_devices_en.pdf).

## II. Relevante Regulierungen für Orphan-Drugs

Orphan-Drugs, wie etwa die jüngsten Bewertungen in Deutschland gezeigt haben.<sup>128</sup> Besondere Regelungen und Bewertungsmechanismen wären jedoch notwendig, um den Besonderheiten von Orphan-Drugs gerecht zu werden.<sup>129</sup>

Aus europäischer Perspektive bedarf es neben der Koordinierung und Unterstützung mitgliedstaatlicher HTA-Aktivitäten im Bereich Orphan-Drugs<sup>130</sup> auch einer eindeutigen Festschreibung der Verbindlichkeit<sup>131</sup> der europäischen Ausweisungs- (keine andere zufriedenstellende Methode/erheblicher Nutzen)<sup>132</sup> und Zulassungsentscheidung (bestehende Wirksamkeit)<sup>133</sup> für die nationalen HTA-Nutzenbewertungen. Vorbildfunktion könnte hier Art. 16 des aktuellen Kommissionsvorschlages zur Überarbeitung der Transparenzrichtlinie 89/105/EWG haben. Dieser lautet: „Im Rahmen der Preisfestsetzungs- und Kostenerstattungsentscheidungen nehmen die Mitgliedstaaten keine erneute Bewertung jener Elemente vor, auf denen die Zulassung beruht, wie der Qualität, Sicherheit, Wirksamkeit oder Bioäquivalenz des Arzneimittels.“ Auch die Ausweisungsentscheidung als Orphan-Drug sollte als verbindliche Entscheidung der EU keiner (indirekten) erneuten Bewertung durch nationale HTA-Institutionen zugänglich sein.

128 Vgl. hierzu die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Der G-BA als das entscheidende deutsche HTA-Organ für Orphan-Drugs fasst die Rechtslage in seinen tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pirfenidon, 15.3.2012, abrufbar: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1904/2012-03-15\\_AM-RL-XII\\_Pirfenidon\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1904/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_TrG.pdf), wie folgt zusammen: „Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan-Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan-Drug, obschon eine den in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i. V. m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan-Drug nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan-Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.“ Vgl. auch die entsprechende vorangegangene und rechtlich höchst zweifelhafte Nutzenbewertung des IQWiG im Fall Pirfenidon, abrufbar: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-16/2011-09-15-D-020\\_Pirfenidon\\_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-16/2011-09-15-D-020_Pirfenidon_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf).

129 Final Cavod Study Report, S. 40. Bedenkenswert erscheint in diesem Zusammenhang auch der Vorschlag von Nisticò, Orphan-Drugs assessment in the centralised procedure, Ann Ist Super Sanità 2011 | Vol. 47, No. 1, S. 98 f. (99), abrufbar: <http://www.scielosp.org/pdf/aiss/v47n1/v47n1a19.pdf>, welcher anregt in der VO (EG) Nr. 141/2000 eine Verpflichtung der Mitgliedstaaten für einen Marktzugang aller Orphan-Medikamente vorzusehen.

130 So etwa auch Westermarck, The Regulation of Orphan Medicines in the EU: Objectives reached and main challenges when facing the future, in: Pharmaceutical Policy and Law, Vol. 9 (3-4), 2007, S. 327 ff. (340.).

131 Hierzu bedürfte des wohl eines tertiären Rechtszugsaktes oder zumindest einer entsprechenden Leitlinie oder Mitteilung der Kommission.

132 Vgl. Art. 3 Abs. 1 lit. b) der VO (EG) Nr. 141/2000.

133 Vgl. Art. 12 Abs. 1 der VO (EG) Nr. 726/2004.