



Zentrum für
Kinder- und
Jugendmedizin
Freiburg



UNIVERSITÄTS
FREIBURG **KLINIKUM**

Orphan Diseases und Orphan Drug-Entwicklung im Kindes- und Jugendalter

PMS-Workshop 12. Mai 2009, Berlin

Prof. Dr. Reinhard Berner

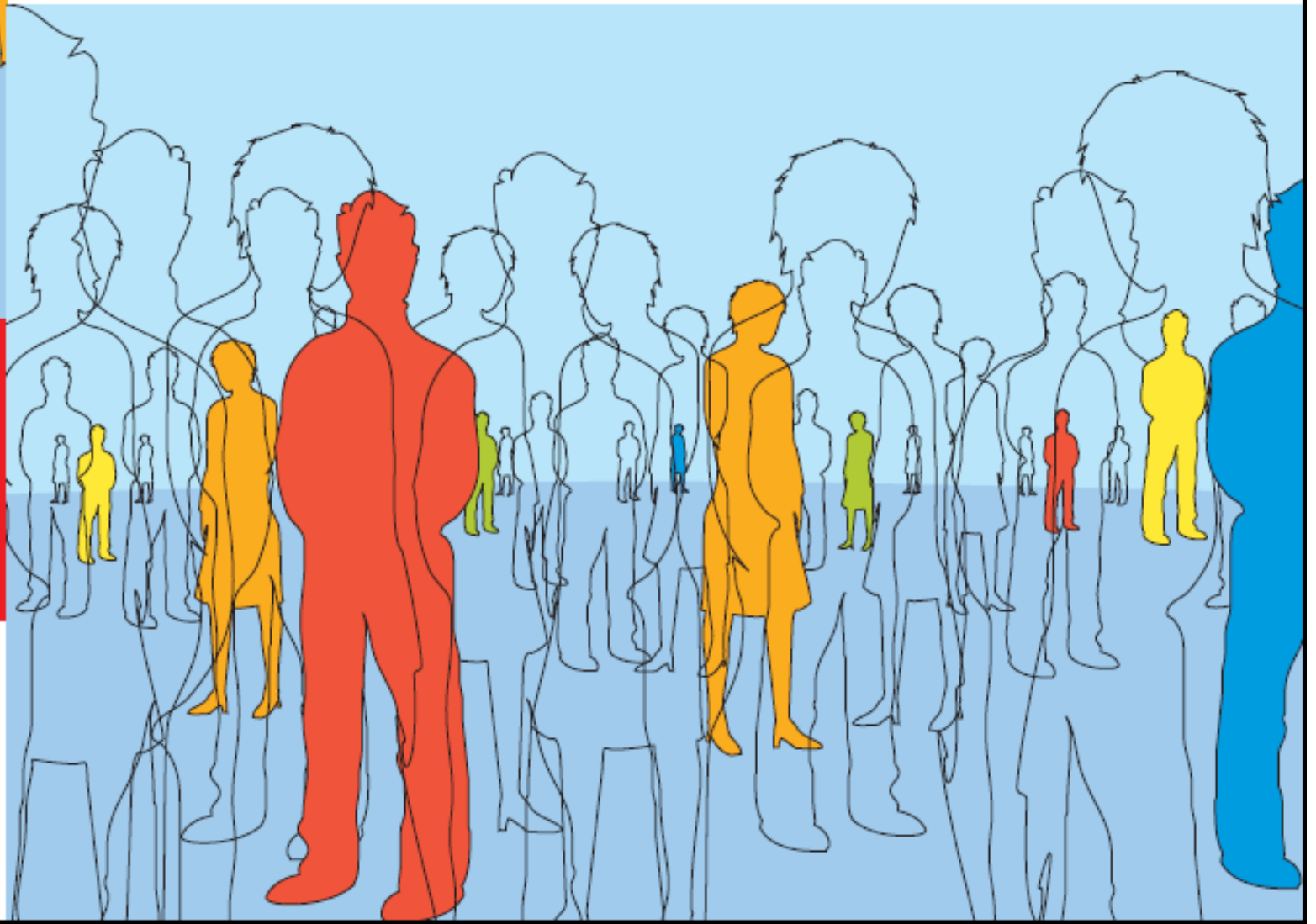


PAED-Net
Pädiatrisches Netzwerk

Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen

Seltene Erkrankungen – aber Millionen Patienten

BMBF PUBLIK



Definition

- Gesundheitsstörungen, von denen jeweils nur eine kleine Zahl von Menschen betroffen ist.
- Definition Europa: weniger als 1 Fall unter 2000 Menschen (*EC-Regulation on Orphan Medicinal Products*).
- Status '**selten**' kann sich mit der Zeit und/oder regional ändern:
 - AIDS: initial eine extrem seltene, später eine seltene, heute in vielen Regionen eine besonders häufige Krankheit.
 - erbliche oder infektiöse Krankheiten treten in manchen Regionen selten, in anderen häufig auf (z.B. Thalassämie, Lepra).

„Begrifflichkeiten“

- *Rare Disease:* niedrige Prävalenz
- *Neglected Disease:* z.B. hohe Prävalenz in Entwicklungsländern, aber niedrige Prävalenz bei uns
- *Orphan Diseases:* umfasst beide Definitionen

„Paradoxon“

< 1 : 2000

=

→ 30.000 - 40.000 / Deutschland

→ 30 Millionen / Europa

„Paradoxon“

- Gesundheitsstörungen, von denen jeweils nur eine kleine Zahl von Menschen ***betroffen*** ist

Charakteristika

- verlaufen häufig chronisch, progressiv, degenerativ und lebensbedrohlich bzw. lebensverkürzend,
- sind häufig mit motorischen, sensorischen oder mentalen Einschränkungen assoziiert,
- beeinträchtigen die Lebensqualität durch Einschränkung oder Verlust der individuellen Autonomie,
- belasten neben der Krankheitssymptomatik Patient und Familien in Lebensführung und sozialem Umfeld,
- sind in der Mehrzahl ohne Perspektive auf Heilung.

Charakteristika

- Von den etwa 30.000 bekannten Krankheits-Entitäten sind 6000 bis 8000 seltene Krankheiten
- Ca. 80% der seltenen Krankheiten haben eine nachgewiesene genetische Ursache
- Ca. 20% stehen im Zusammenhang mit Infektionen, Allergien, Tumoren und Umweltbelastungen, bzw. sind degenerativ oder proliferativ
- **75% betreffen bevorzugt/ausschließlich Kinder**
- **30% der Patienten mit seltenen Krankheiten sterben vor Erreichen des 5. Lebensjahres**

... in der Pädiatrie

- betreffen häufig nur wenige Individuen
- sind vielfach genetisch determiniert

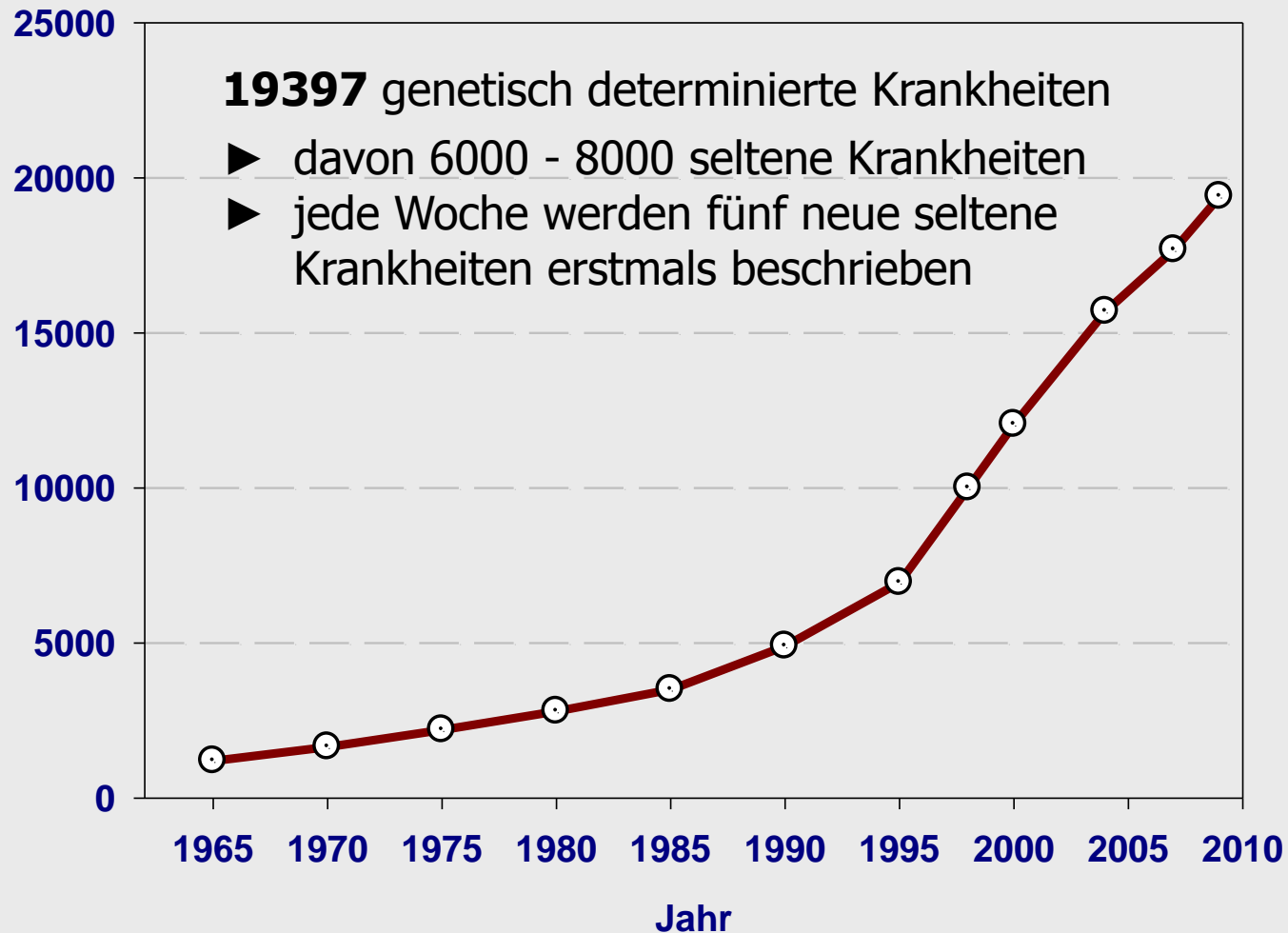


... in der Pädiatrie

- **Störungen der Entwicklung:**
Infantile Spinale Muskelatrophie, Neurofibromatose, Osteogenesis imperfecta, Rett Syndrom, ...
- **Metabolische Krankheiten**
M. Hurler, M. Hunter, M. Sanfilippo, Mucopolysaccharidose Type II, M. Krabbe, Chondrodysplasien, ...
- **Entwicklungsneurologie:**
Rett Syndrom, Usher Syndrom type II, Sotos Syndrom, Cerebraler Gigantismus, Fragile X, Angelman, Adult Phenylketonuria, Sanfilippo,... Huntington disease, Spinocerebelläre Ataxie, Charcot-Marie-Tooth Erkrankung, Amyotrophische Laterale Sklerose
- **Epileptologie:**
Shoemaker Syndrom, Feigenbaum Bergeron Richardson Syndrom, Kohlschütter Tonz Syndrom, Dravet Syndrom...
- **Angeborene Herzfehler, Immundefekte, Autoimmunkrankheiten, Endokrinologische Störungen u.v.m.**

Zahl der bekannten genetisch bedingten Krankheitsbilder

(OMIM - *Online Mendelian Inheritance In Man*)



... in der Pädiatrie

- betreffen häufig nur wenige Individuen
- sind vielfach genetisch determiniert
- treten z.T. nur in bestimmten Altersgruppen auf

... in der Pädiatrie

Beispiele:

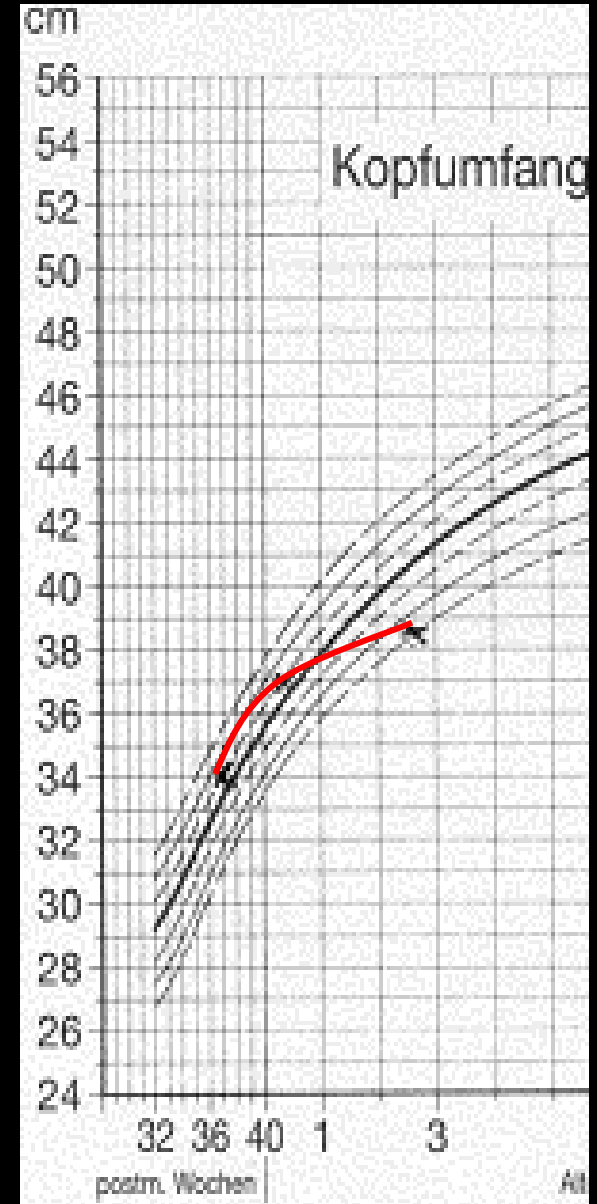
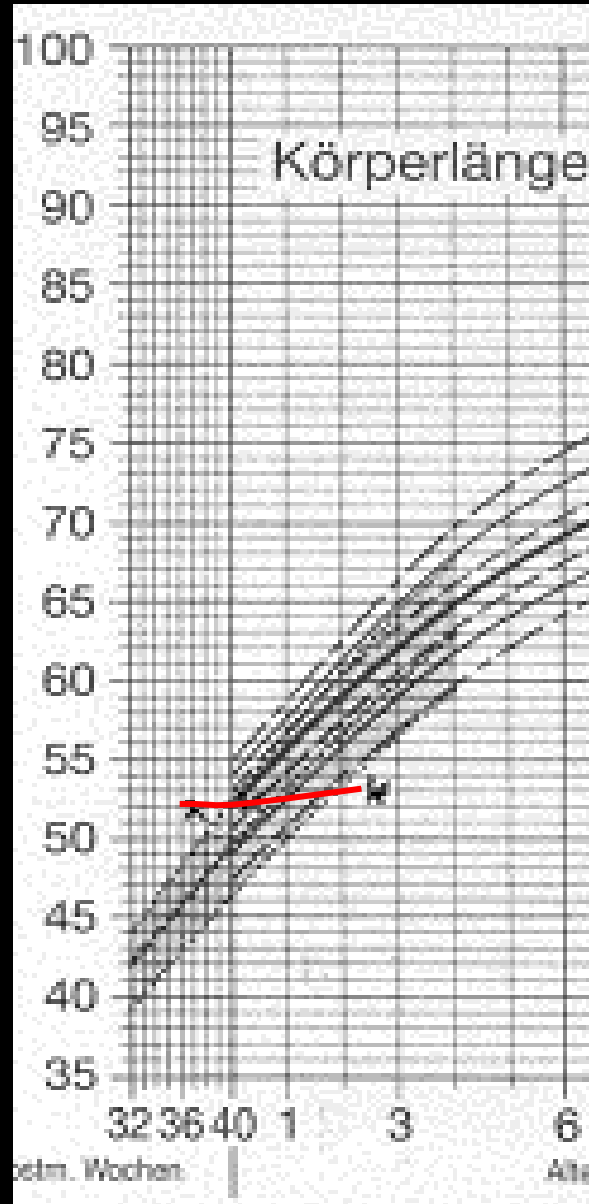
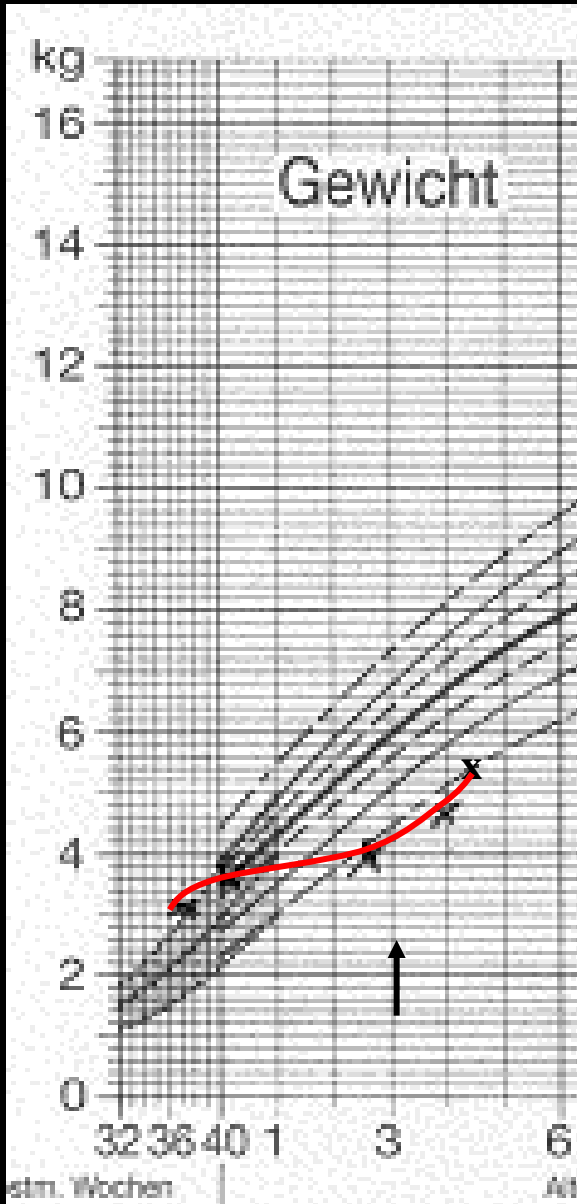
- Kernikterus
- Persistierende fetale Zirkulation
- Atemnot-Syndrom
- Retinopathie des Frühgeborenen
- Pylorusstenose, Volvulus, Invagination
- Neugeborenenkrämpfe, etc.



... in der Pädiatrie

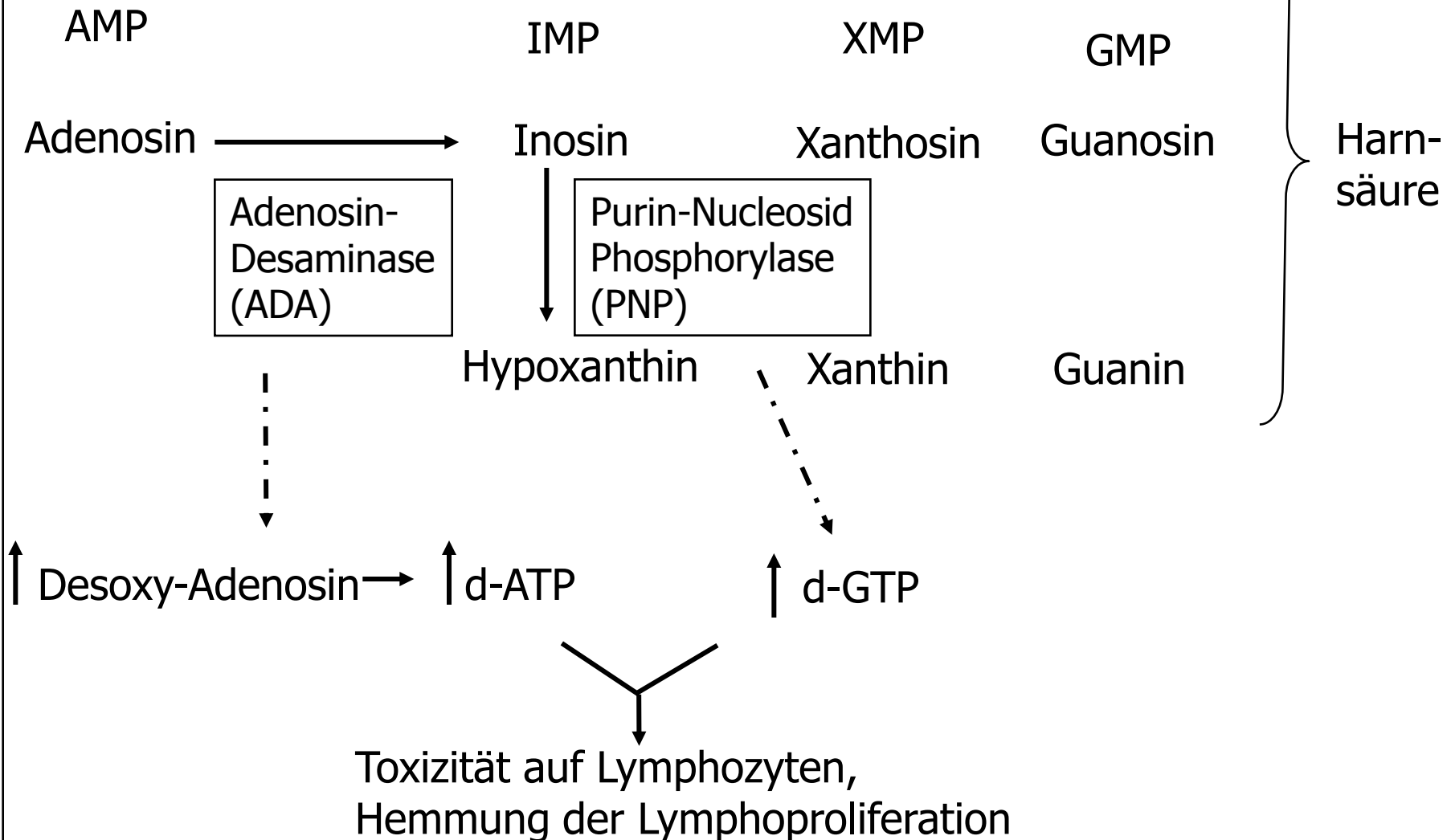
- betreffen häufig nur wenige Individuen
- sind vielfach genetisch determiniert
- treten z.T. nur in bestimmten Altersgruppen auf
- ***„Orphan Diseases“ betreffen alle Teilbereiche der Kinder- und Jugendmedizin***





ADA- (Adenosin-Desaminase) Mangel

Störung im Purin-Nucleosid-Stoffwechsel





„Bubble-boy“:
David Vetter
1971-1984

Problemfelder I

- Falsche oder verzögerte Diagnosestellung
- Unzureichende Verfügbarkeit relevanter Informationen
- Unzureichender medizinischer Kenntnisstand
- Fehlen adäquater medizinischer Versorgungsstrukturen
- Belastung durch psychologische, soziale, ökonomische oder auch kulturelle Probleme
- Gesellschaftliche Ignoranz und/oder Stigmatisierung

Problemfelder II

- Unzureichende medizinische Forschungsinitiativen
- Fehlendes Interesse der pharmazeutischen Industrie
- Fehlender oder eingeschränkter Zugang zu klinischem Fortschritt, respektive klinischen Studien

Handlungsoptionen I

Konzertierter gesellschaftlicher und akademischer Aktionsplan zur Bearbeitung von seltenen Krankheiten

- Verbesserung der Erfassung und Dokumentation seltener Krankheiten
- Investition in Forschungsprojekte zur Diagnostik und Therapie
- Förderung nationaler und internationaler Forschungsk Kooperationen
- „Stimulation“ der Forschung und Entwicklung in der pharmazeutischen Industrie

What are the EU incentives ?

Protocol Assistance

free scientific advice
to optimise development

Market Exclusivity

for 10 years after grant of
EU marketing authorisation

Centralised Procedure

direct access to EMEA
centralised procedure for
marketing authorisation

EU-Funded Research

grants from Community
& Member State programmes

Fee Reductions

reduction of centralised
regulatory fees via a special fund
from EU budgetary authority



Introduction

Orphan designation

[Application guidance and related information](#)

[Annual report on development](#)

[Transfer of orphan designation](#)

[Maintenance of orphan designation criteria](#)

[Summaries of opinion on orphan designation](#)

[Orphan incentives](#)

COMP

[Overview](#)

[Meeting dates](#)

[Reporting](#)

See also:

[Community register of orphan medicinal products](#)

Human medicines - Orphan medicinal products

Introduction

Medicines for rare diseases — so-called 'orphan' medicinal products — are intended for the diagnosis, prevention or treatment of life-threatening or chronically debilitating conditions that affect no more than five in 10,000 people in the European Union, or are medicines which, for economic reasons, would be unlikely to be developed without incentives.

The aim of the EU legislative framework¹ for orphan medicines is to stimulate research and development of medicinal products for rare diseases by providing incentives to the pharmaceutical industry. This initiative helps to give patients suffering from rare diseases access to the same quality of treatment as other patients.

Applications for designation of orphan medicines are reviewed by the EMEA through the Committee for Orphan Medicinal Products (COMP).

The orphan medicinal products designated to date cover a wide variety of rare diseases, including genetic diseases and rare cancers, for most of which there are either no or only unsatisfactory treatment options. A large number of these diseases affect children and newborn babies.

This section of the EMEA website provides information about the incentives available for the development of orphan medicines in the EU, plus guidance and procedural information on applying for orphan designation of a medicinal product. It also provides information about the EMEA's scientific committee responsible for establishing opinions on orphan designation (the COMP), and lists summaries of the opinions adopted by this committee.

See also:

- [50th orphan medicine receives positive opinion - List of orphan-designated authorised medicines](#) (as of 6 November 2008)
- [Orphan drugs and rare diseases at a glance](#)
- [Orphan medicinal product designation in the European Union](#) (Quick look leaflet in English)

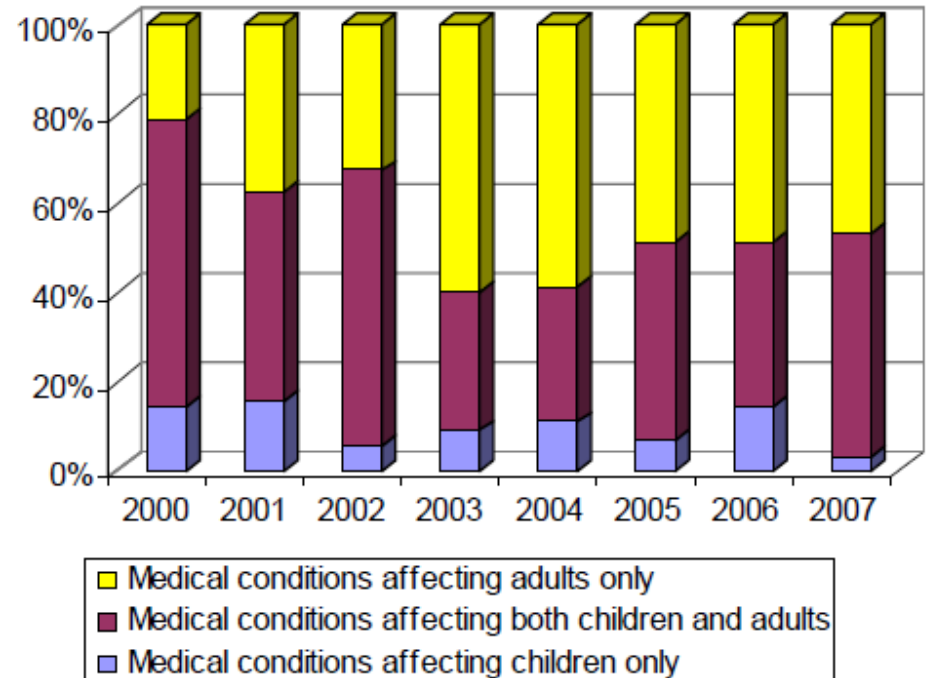
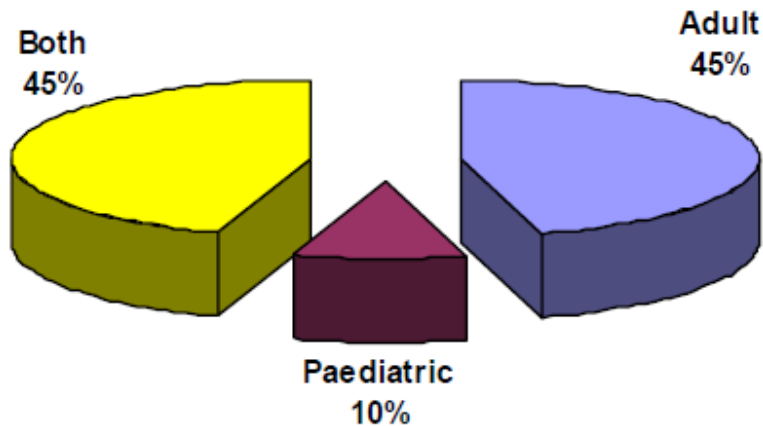
More information

Questions relating specifically to the designation of orphan medicinal products may be submitted to: orphandrugs@emea.europa.eu

- Arzneimittel, deren Entwicklung nicht durch wirtschaftliche Interessen der pharmazeutischen Industrie angetrieben wird, sondern durch den Bedarf, der in der öffentlichen Gesundheitsversorgung existiert.
- Darüberhinaus kann eine ‚Orphan‘-Indikation auch Produkte umfassen, die für die Behandlung seltener Krankheiten genutzt werden können, obwohl die Entwicklung des Wirkstoffs eigentlich für die Therapie einer häufigen Krankheit erfolgte.

Orphan Applications bezogen auf Altersgruppen

Etwa 50% der Anmeldungen mit Anerkennung als "Orphan Drug Entwicklung" beziehen sich auf Krankheiten, die **auch** Kinder betreffen



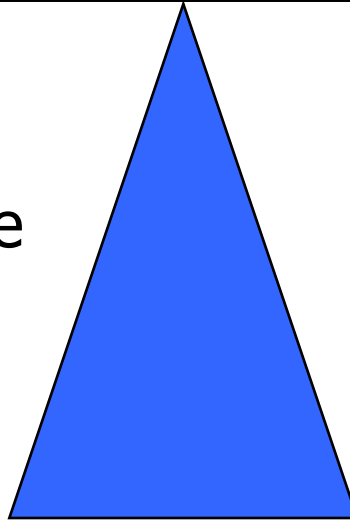
Pharma
Industrie

Regulator.
Behörden

Pädiatrische
Interessen



- Return of investment
- Häufige und chronische Krankheiten
- Wenig Konkurrenz
- Reputation

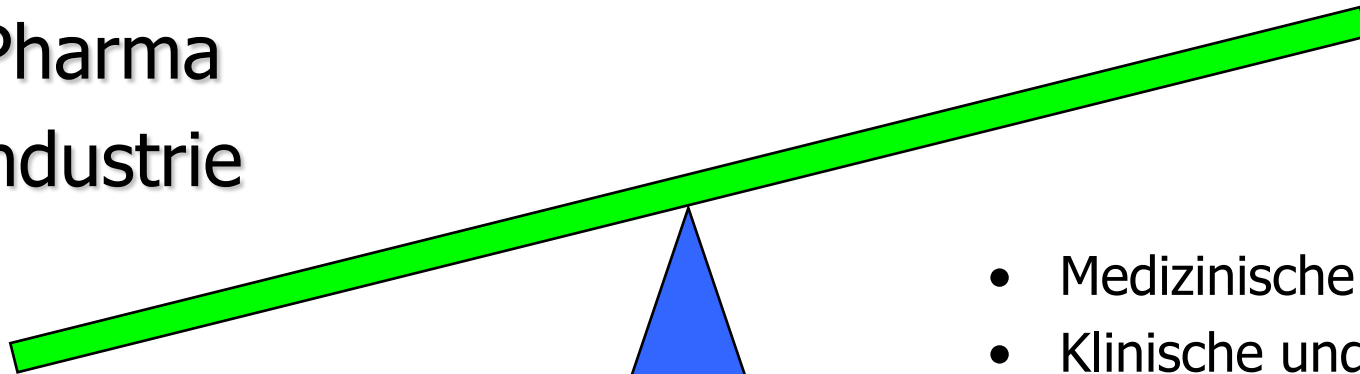


- Medizinische Nöte
- Klinische und/oder wissenschaftliche Fragestellung
- Orphan Drugs

Pädiatrische
Interessen

Regulator.
Behörden

Pharma
Industrie



- **Return of investment**
- **Häufige und chronische Krankheiten**
- **Wenig Konkurrenz**
- **Reputation**

- Medizinische Nöte
- Klinische und/oder wissenschaftliche Fragestellung
- Orphan Drugs



Pädiatrische Orphan Drug-Entwicklung durch attraktive Indikationen bei Erwachsenen ?!

Drugs	Indikation		Status quo Pädiatrie
	Pädiatrie	Erwachsene	
Metformin	Hirsutismus, Polycyst. Ovarial Syndrome (PCOS)	Type II Diabetes	Off-label for hirstutism, PCOS in adults and juveniles
Androcur (Cyproteronacetat)	Hirsutism, PCOS	e.g. Prostata Ca	Not before end of puberty
Estrogens Gestagens	Limitation of growth in <u>female</u> juveniles	Amenorrhoea, Postmenopausis	Off-Label
Testosterone	Limitation of growth in <u>male</u> juveniles	Hypogonadism (male) Mamma Ca (female)	Off-Label
Bisphosphonates (e.g. Alendronate, Clodronate, Etidronate)	Osteolysis, Osteogenesis imperfecta	Osteoporosis, Hypercalcaemia,	At present time off-label in children
Anti-Estrogens (e.g. Tamoxifen, Arimidex)	McCune Albright S., Gynaecomastia in puberty	Mamma Ca	At present time off-label in adolescents

Pädiatrische Orphan Drug Entwicklung – Interessen der Pharmazeutischen Industrie?

Markt Potential

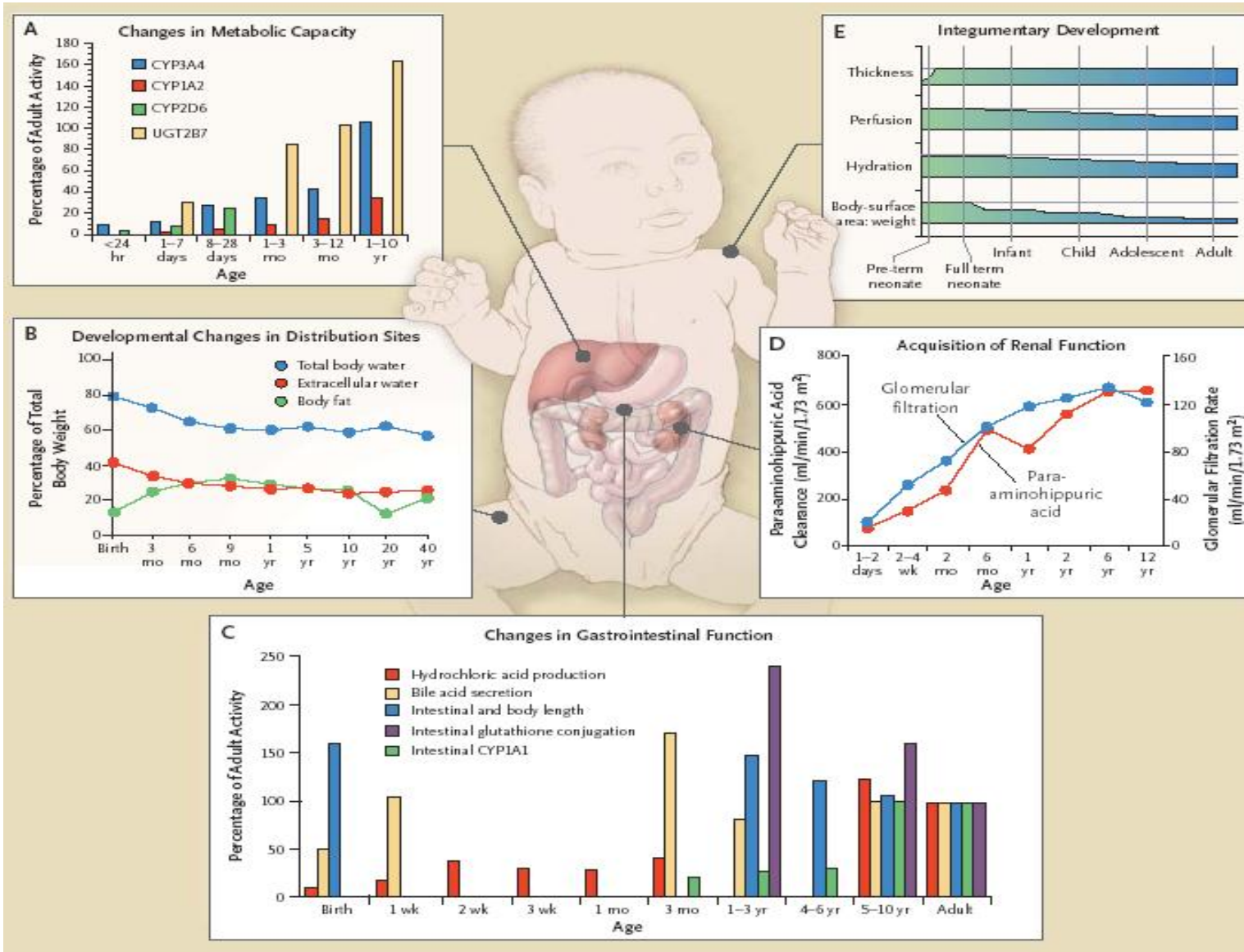
Forschung

Pädiatrische Indikation  Adulte Indikation		Funding/Investment
+++	+	↑
(+) - +++	+++	↑ ↑ ↑
Pädiatrische Indikation  Adulte Indikation		
+	+ - 0	?
+	+++	↑ ↑
++	+ - ++	? - ↑

Besonderheiten und Herausforderungen in der Pädiatrie

- bei Kinder und Jugendlichen bestehen altersabhängig spezifische physiologische Besonderheiten
- Arzneimittel haben bei Kindern altersabhängig spezifische Muster hinsichtlich Pharmakokinetik und -dynamik, Wirksamkeit und Nebenwirkungen

Heterogene Altersgruppen



Besonderheiten Klinischer Studien mit Kindern

- Kleine Fallzahlen -> erschwerte Rekrutierung + aufwändige klinische Durchführung -> längere Studiendauer -> höhere Kosten bei kleinem Marktpotential
- Gesetzliche Vorgaben
- Ethische Aspekte
 - Einverständnis von Eltern (beiden) und Kindern (*Informed Consent, - Assent*)
 - Altersentsprechende Aufklärung
 - Placebo kontrollierte Studien, minimal risk, minimal burden
 - Altersgrenzen hinsichtlich Kontrazeption
- Methodische Probleme, Grenzen in der Durchführung
 - Kleine Blutvolumina
 - Kind-Adaptierte Labortechniken: Entwicklung niedrig oder nicht-invasiver Untersuchungstechniken (z.B. Urin- oder Atemteste)
 - Simulationsmodelle

Handlungsoptionen II

- Durchführung klinischer Studien bei Kindern
- Schaffung von Strukturen zur Durchführung klinischer Studien bei Kindern

EINFACHE SUCHE

Bitte Schlagwort eingeben



> Alphabetische Liste der Krankheiten

WEITERE SUCHOPTIONEN

> Orphan Drugs

> Selbsthilfe

> Forschung und
klinische Studien

> Spezialambulanzen und
Kliniken

> Diagnostische
Tests

> Angebotsverzeichnis

ORPHANET DATEN

Krankheiten	: 5682
Kliniken	: 4186
Labors	: 4283
Fachleute	: 12650
Tägliche Besucher	: 14782

SELTENE KRANKHEITEN

- > Informationen über eine Krankheit
- > Alphabetische Liste
- > Suche /Krankheitszeichen
- > Notfall-Leitlinien
- > Enzyklopädie für Patienten
- > Enzyklopädie für Fachleute
- > Über seltene Krankheiten

ANGEBOTSVERZEICHNIS

- > Spezialambulanzen und Kliniken
- > Referenzzentren
- > Diagnostische Tests
- > Forschungsprojekte
- > Register / Datenbanken
- > Fachleute
- > Selbsthilfeorganisationen

Qualitätsverbesserung der medizinischen

Versorgung von seltenen Krankheiten.

Bereitstellung von Serviceleistungen

für die Rare-disease-Community

Über Orphanet | **Qualitätscharta**
Registrieren Sie Ihre Aktivitäten



Service für Fachleute

- > Enzyklopädie für Fachleute
- > Suche /Krankheitszeichen

Service für Patienten

- > Enzyklopädie für Patienten
- > Informationen über eine Krankheit
- > Selbsthilfeorganisationen
- > Spezialambulanzen und Kliniken

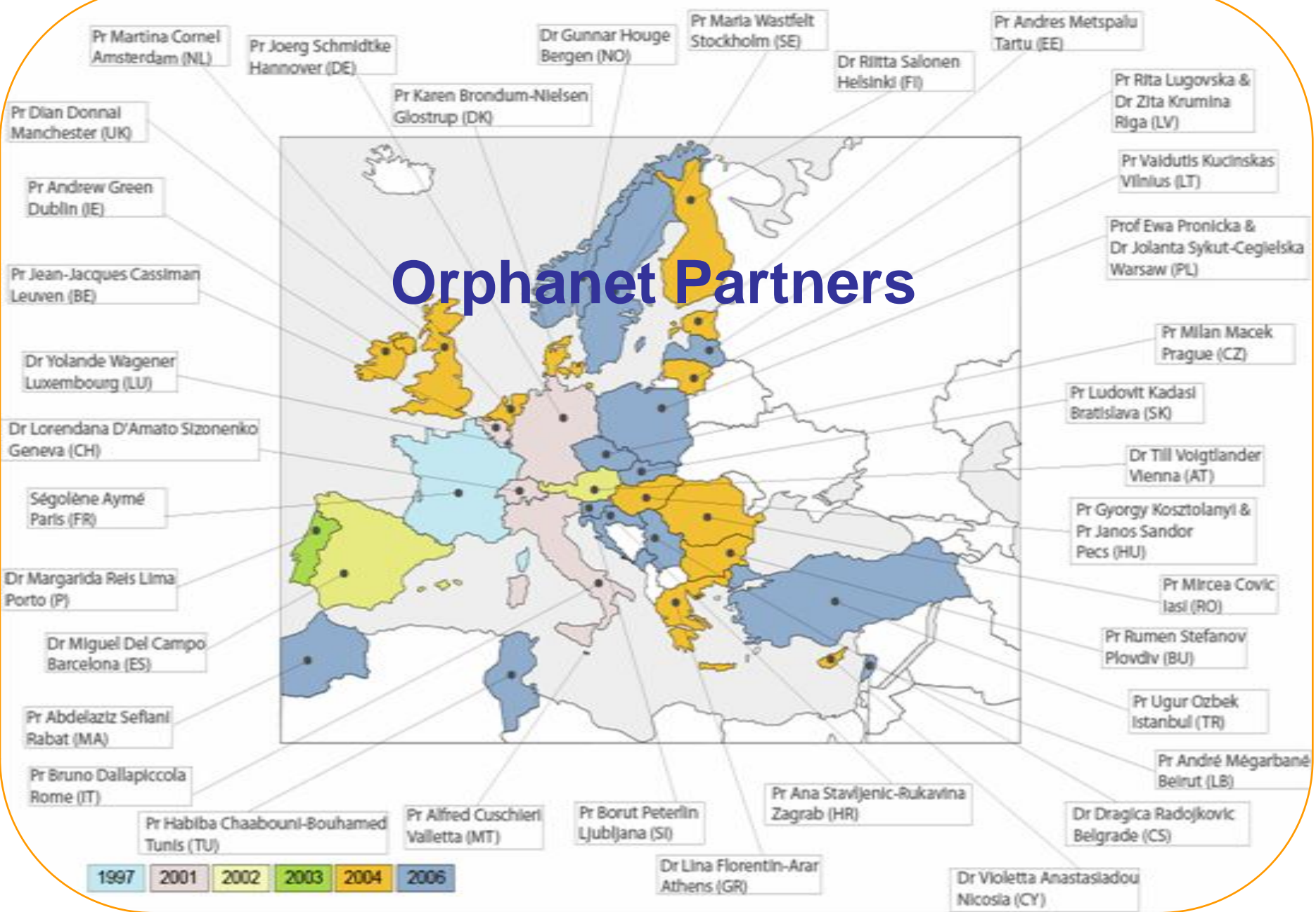
WAS IST NEU?

.....
Latest news across Europe

VERANSTALTUNGEN

.....

Orphanet Partners





E-Rare

ERA-Net for research programmes on rare diseases

Search :

[Home](#)

[The Project](#)

[Announcements](#)

[Events](#)

[Links](#)

[Contact](#)

[Forum](#)

[EXTRANET ACCESS](#)



Latest News

- **The 2nd E-Rare Call for Proposals for "European Research Projects on Rare Diseases" was closed on February 5, 2009**

E RARE

E-Rare (ERA-Net for research programs on rare diseases) is a network of ten partners – public bodies, ministries and research management organizations – from eight countries, responsible for the development and management of national/regional research programs on rare diseases.

E-Rare is supported by the European Commission under the Sixth Framework Program ERA-Net scheme for a 4-year period (starting June 1st 2006).

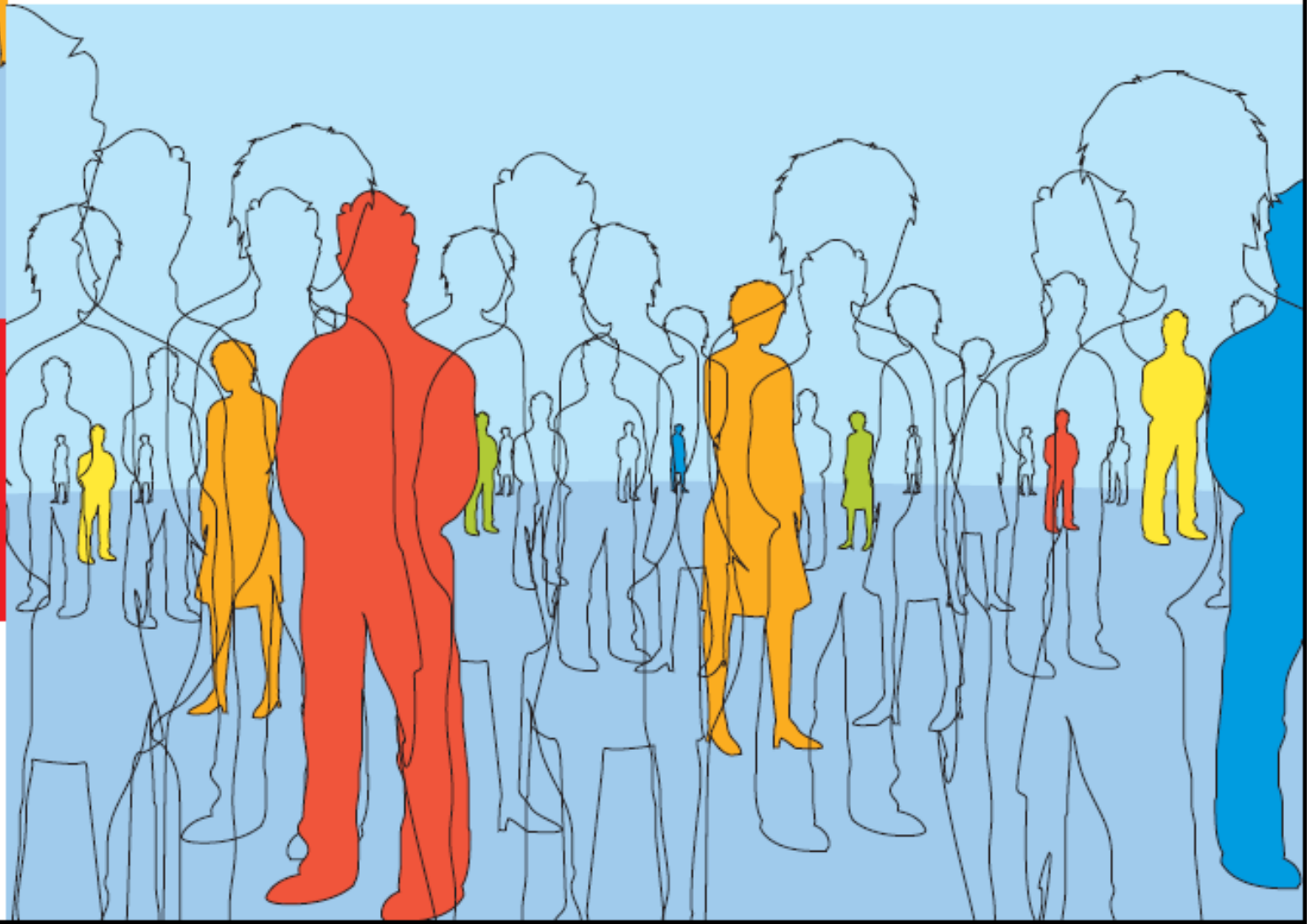
The aim of E-Rare is to foster research on rare diseases in Europe.



Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen

Seltene Erkrankungen – aber Millionen Patienten

BMBF PUBLIK



AKTUELLES

→ PROGRAMM

Ziele

▢ Handlungsfelder

▼ Bekämpfung von Krankheiten

▶ Regenerative Medizin

▶ Medizinische Genomforschung

▶ Gentherapie

▶ Gesundheit und Ernährungsforschung

▶ Herz-Kreislauf-Forschung

▶ Infektionsforschung

▶ Kinder und Jugendliche

▶ Krebserkrankungen

▶ Neurologische und psychiatrische Erkrankungen

■ Seltene Erkrankungen

▶ Suchtforschung

▶ Gesundheitswesen

▶ Wirtschaft und Wissenschaft

▶ Strukturoptimierung und -innovation

Finanzierung

Internationale Zusammenarbeit

Gesundheitsforschungsrat

FÖRDERUNG

DEUTSCHLAND

Seltene Erkrankungen - aber Millionen Patienten

Daten und Fakten

Von den ca. 30.000 bekannten Krankheiten werden über 7.000 zu den "Seltene Erkrankungen" gezählt. Nach der in Europa gültigen Definition ist eine Erkrankung "selten", wenn weniger als einer von 2.000 Menschen darunter leidet. Zusammen genommen sind diese Krankheiten durchaus kein seltenes Phänomen. Allein in Deutschland gibt es mehrere Millionen Betroffene. Häufig handelt es sich um sehr schwere Krankheiten, die eine aufwändige Behandlung und Betreuung erfordern. Sie sind für die Patienten und ihre Familien mit hohen Belastungen verbunden und führen z.T. schon im Kindes- oder Jugendalter zum Tod.

Seltene Erkrankungen sind eine heterogene Gruppe von sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern. Ihre häufigste Ursache sind Fehler im Erbgut. Seltene Erkrankungen manifestieren sich in nahezu allen Organen und haben vielfach eine systemische Ausprägung, d.h. sie betreffen mehrere Organe gleichzeitig.

Aufgrund der geringen Zahl von Patienten, die an einer der Seltene Erkrankungen leiden, gibt es eine Reihe von übergreifenden strukturellen Problemen. Bei der Patientenversorgung bestehen erhebliche Defizite in Diagnostik und Therapie. Erkrankungen betreffen oft mehrere Organsysteme, so dass interdisziplinäre Therapieansätze erforderlich sind, die aber nur wenige spezialisierte Zentren leisten können. Eine wirksame kausale Therapie steht in vielen Fällen nicht zur Verfügung, kann jedoch erst erarbeitet werden, wenn die eigentlichen Krankheitsursachen geklärt sind. Dies ist erst bei wenigen Seltene Erkrankungen der Fall. Denn: Je seltener die Erkrankung, desto schwieriger ist eine systematische Erforschung. Die Verzahnung von Grundlagenforschung mit klinischer Forschung ist daher besonders bei den seltenen Erkrankungen essentiell.

Was tut das BMBF?

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert deshalb zehn krankheitsspezifische Netzwerke mit insgesamt 31 Millionen €. Nationale Kapazitäten in Forschung und Versorgung sollen zusammen geführt werden, um Voraussetzungen für eine spezifische Diagnose, systematische Forschung, einen optimalen Informationstransfer und eine kompetente Patientenversorgung zu schaffen. Die Förderung der einzelnen Netzwerke erfolgte seit 2003 zunächst für drei Jahre. Auf der Grundlage einer erfolgreichen Zwischenbegutachtung werden neun der Netzwerke bis 2008 für zwei weitere Jahre gefördert.

DOKUMENTE

- ↓ Flyer "Rare Diseases - Millions of Patients"
[PDF - 181,8 kB]
- ↓ Flyer "Seltene Erkrankungen - Millionen Patienten"
[PDF - 185,3 kB]
- ↓ Pressemitteilung "Seltene Erkrankungen: Neue Forschungsverbünde"
[PDF - 48,2 kB]
- ↓ Pressemitteilung "Forschung bei seltenen Erkrankungen"
[PDF - 49,0 kB]
- ↓ Pressemitteilung "Seltene Krankheiten besser verstehen"
[PDF - 35,3 kB]
- ↓ Presseworkshop-Materialien
[PDF - 852,3 kB]

LINKS

- [BMBF-geförderte Vorhaben](#)

Handlungsoptionen III

- Steigerung der öffentlichen Wahrnehmung
 - Bereitstellung seriöser Informationsangebote und begleitende Öffentlichkeitsarbeit
 - Bündelung der Interessen und Unterstützung von Betroffeneninitiativen („Achse“)

ACHSE

Inhalt

[Über ACHSE](#)

[About ACHSE](#)

[Seltene Erkrankungen](#)

[Tätigkeitsfelder der ACHSE](#)

[Veranstaltungen](#)

[Selbsthilfegruppen](#)

[Andere Organisationen](#)

[Unsere Förderer](#)

[News](#)

[Presse](#)

[Kontakt](#)

[Archiv](#)

achse.info

Neu!

Sie wollen mehr wissen?
**Datenbank und Foren
Seltener Erkrankungen**

Die ACHSE ist Mitglied

B.A.G
in der **SELBSTHILFE**

ACHSE unterstützen

► [Online Spenden](#)

Sie sind hier: [Startseite](#)

Europäischer Tag der Seltene Erkrankungen 2009:

Ganz Europa blickt auf Menschen mit Seltene Erkrankungen



Rote Luftballone auf blaugrauem Februarhimmel, mit Postkarten bestückt, die die Wünsche und Anliegen von Menschen mit Seltene Erkrankungen in die Welt hinaus tragen - diese Impression beschreibt den 2. Europäischen Tag der Seltene Erkrankungen am 28. Februar 2009. In 8 deutschen Städten flogen die Luftballone um 11.30 Uhr symbolisch in den Himmel, um ein öffentliches Bewusstsein für die Nöte und Wünsche von betroffenen Menschen zu verbreiten und den „Stiefkindern der Heilkunst“ mehr Aufmerksamkeit in Politik, Gesellschaft, Forschung und Medizin zu geben. Dazu haben sich viele Vertreter unterschiedlicher Mitgliedsorganisationen der ACHSE zusammengefunden, um in ihrer Stadt und ihrer Umgebung mit einer gemeinsamen Stimme für die Seltene zu sprechen. An dieser Stelle seien Geske Wehr vom Vorstand der ACHSE und Georg Heinze von der Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V. gedacht, die die Städtekoordination in die Hand genommen haben.

Durch Informationsständen an frequentierten Orten - wie in Berlin am Alexanderplatz, in Hamburg in einem großen Einkaufszentrum

Schriftgröße

[größer](#) | [zurücksetzen](#) | [kleiner](#)

Alpha1 Deutschland e.V.

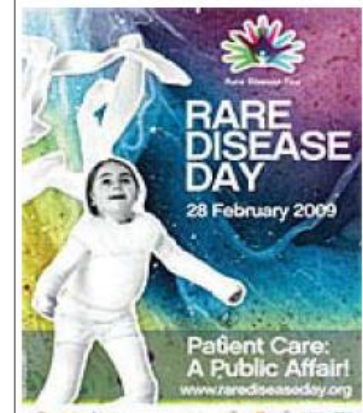
[Weitere Informationen](#)

News

28.02.2009 RARE DISEASE DAY

Weitere Informationen über den RARE DISEASE DAY, den Europäischen Tag der Seltene Erkrankungen, finden Sie auf

www.rarediseaseday.org



- Orphan Diseases sind seltene Krankheiten, die viele Menschen in der Gesellschaft betreffen.
- Die Mehrzahl seltener Krankheiten manifestiert sich schon im Kindes- und Jugendalter.
- Orphan Drug-Entwicklung im Kindes- und Jugendalter ist aufwändig und kostenintensiv.
- Auch Menschen mit seltenen Krankheiten haben ein Recht am medizinisch-wissenschaftlichen Fortschritt teilzuhaben.
- Die Verbesserung von Diagnostik und Therapie seltener Krankheiten wie auch die gesellschaftliche Integration der betroffenen Familien sind moralisch-ethische Verpflichtung.