



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Webinar zum Thema „Spotlight Seltene Erkrankungen“

28.02.2023 - 16. internationaler Aktionstag der Seltenen
Erkrankungen (Rare Disease Day)



Inhaltsverzeichnis

1. Orphanet- Internationales Netzwerk für Seltene Erkrankungen
2. Wie finde ich Informationen zu einer Seltenen Erkrankung in der Online-Datenbank?
3. Europäisches Projekt OD4RD
4. EU-Förderung von Arzneimittelentwicklungen für Seltene Erkrankungen
5. Fragen und Antworten

Orphanet- Internationales Netzwerk für Seltene Erkrankungen



ORPHANET- Historie



- Orphanet wurde 1997 in Frankreich gegründet
- Ziel: Sammlung und Erweiterung der damals wenig verfügbaren Informationen über Seltene Erkrankungen (SE) zur Verbesserung der Versorgung von Menschen mit SE
- Initiative entwickelte sich im Jahr 2000 zu einem europaweiten Anliegen (Förderung durch Europäische Kommission)
- Orphanet besteht heute aus einem Konsortium von 40 Partnerländern, vornehmlich aus Europa, aber auch aus anderen Mitgliedern rund um den Globus
- In den vergangenen 20 Jahren entwickelte sich Orphanet zu **der** Referenzquelle für Informationen zu SE

DAS ORPHANET KONSORTIUM

Orphanet besteht aus verschiedenen Interessengruppen, die in einem globalen Konsortium von 40 Partnerländern (40 Vollmitglieder, 5 weitere assoziierte Partner) zusammenwirken. Die Hauptaktivitäten werden vom französischen INSERM-Team koordiniert.



HAUPTZIELE von Orphanet



- **Verbesserung von Sichtbarkeit der SE** im Bereich der Gesundheitsfürsorge und auf dem Gebiet der Forschung durch Nutzung der Orphanet Nomenklatur für Seltene Erkrankungen (ORPHAcode) :
Entwicklung einer gemeinsamen Basis (Sprache) zur Verbesserung der Verständigung im Bereich SE.
- **Bereitstellung von hochwertigen Informationen über SE und Versorgungsangebote** unter Gewährleistung des gleichwertigen Zugangs auf das Wissen für alle Interessengruppen: Aufklärung und Orientierung von Nutzern und Akteuren im Dickicht der Online-Informationen.
- **Beitrag zur Gewinnung von neuen Erkenntnissen über SE:** Wir möchten die Einzelteile des Puzzles zusammenfügen, um SE besser zu verstehen.

Bereitstellung verschiedener Informationsressourcen

- Bereitstellung hochwertiger Informationen über SE, insbesondere die **Inventarliste der SE** mit assoziierter mehrsprachige Enzyklopädie.
- Bereitstellung eines **Verzeichnisses von Expertendiensten**, um das Fachwissen über SE zu verbessern und um Daten zu liefern, die zur Unterstützung politischer Maßnahmen erforderlich sind.
- **Bereitstellung von Datenstrukturen (Orphanet-Nomenklatur)** für die RD-Community, um eine semantische Interoperabilität zwischen Ländern und zwischen Bereichen (Gesundheit, Forschung) zu ermöglichen.
- **Weiterentwicklung von Orphanet als Referenz-Wissensbasis für SE**

Orphanet - Nationale Teams



- Die nationalen Teams sind verantwortlich für die Datensammlungen der verfügbaren spezialisierten Leistungen ihres Landes (Expertenzentren, medizinische Labore, laufende Forschungsaktivitäten, klinische Studien und Patientenorganisationen usw.)
- Alle Orphanet Teams befolgen die Orphanet SOP's (Standard Operating Procedures)
- Jedes Team pflegt eine landeseigene Orphanet-Website mit nationalen Kontaktdaten
- Orphanet Deutschland informiert über Neuigkeiten, nationale Events zu SE, Datenquellen und Verfahrensregeln : https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Kooperationen-und-Projekte/Orphanet/_node.html

ORPHANET im BfArM Nationales Team K4



- Seit Januar 2021 ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Partner von Orphanet
- Das **nationale Team Orphanet Deutschland** besteht derzeit aus einer 7-köpfigen Arbeitsgruppe und ist der **Abteilung K (Kodiersysteme)** zugehörig.

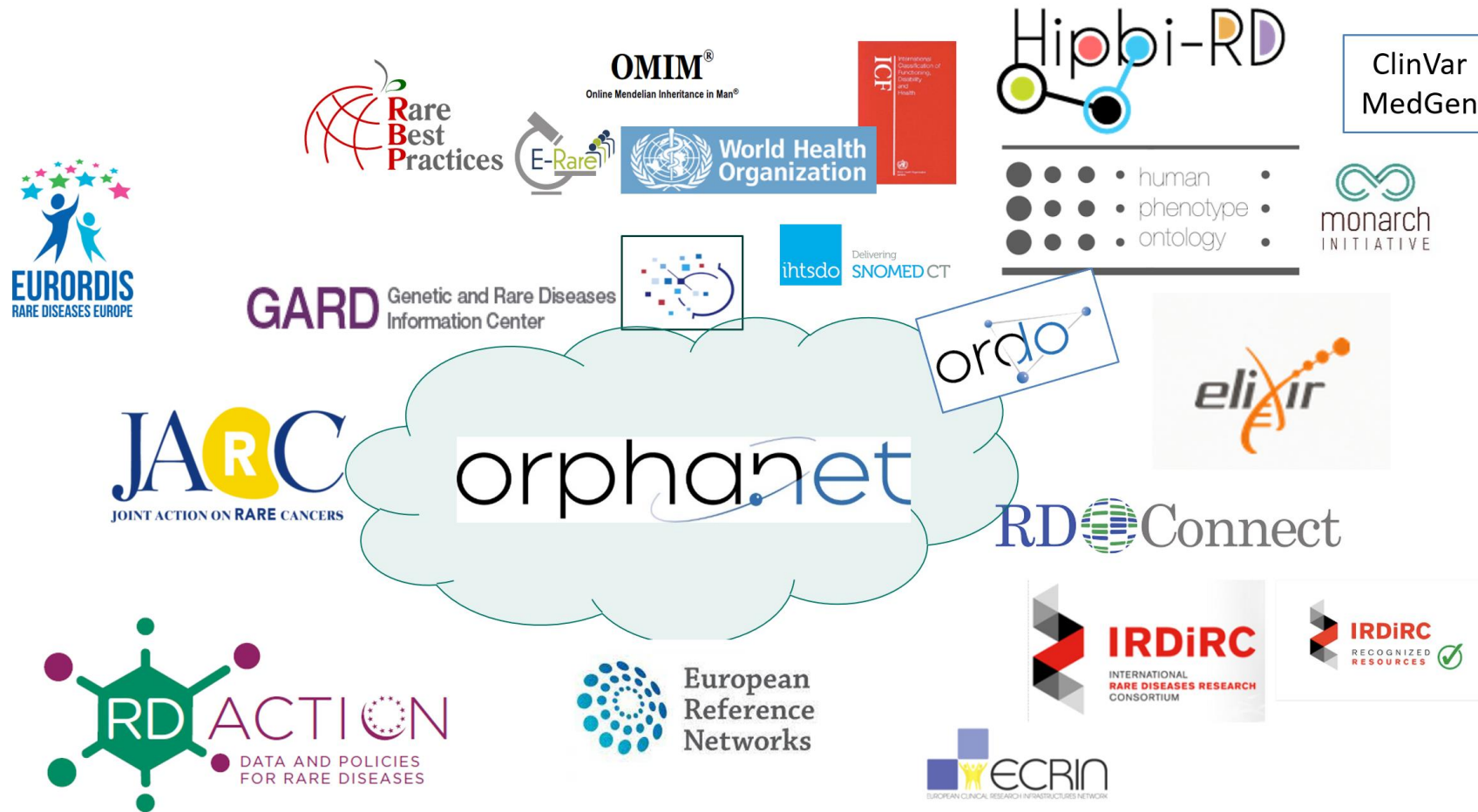
Nationale Partner von Orphanet Deutschland



orphanet



Orphanet – Kooperationen und Interaktionspartner



Wie finde ich Informationen zu einer Seltenen Erkrankung in der Online-Datenbank?

orphanet



Orphanet-Datenbank (www.orpha.net) : Die Informationsressource für SE

The screenshot shows the Orphanet website interface. At the top left, there is a blue header with the 'orphanet' logo and a hamburger menu icon. An orange arrow points to the hamburger menu, and a green box labeled 'Burger Menü' is positioned below it. The main content area features the title 'Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs' and a quote: '„Keine Krankheit kann zu **selten** sein, um ihr Aufmerksamkeit zu schenken“'. Below this is the heading 'Nutzen Sie Orphanet' followed by a grid of eight service tiles, each with an icon and a brief description. At the bottom, there is a search bar with the placeholder text 'Bitte Krankheit eingeben' and a blue 'Suche' button.

Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs

„Keine Krankheit kann zu **selten** sein, um ihr Aufmerksamkeit zu schenken“


Nutzen Sie Orphanet









- Inventar, Klassifikation und Enzyklopädie der seltenen Krankheiten mit assoziierten Genen
- Informationen über ein Arzneimittel für seltene Krankheiten
- Verzeichnis der Selbsthilfeorganisationen
- Verzeichnis der Fachleute und Einrichtungen
- Verzeichnis der Expertenzentren
- Verzeichnis medizinischer Labors, die diagnostische Leistungen anbieten
- Verzeichnis der laufenden Forschungsprojekte, klinischen Studien, Register und Biobanken
- Sammlung der Themen-Artikel: Orphanet-Berichtsreihe

Bitte Krankheit eingeben

2023 in 9 Sprachversionen
verfügbar

Burger-Menü – Überblick der verfügbaren Angebote



 Seltene Krankheiten <ul style="list-style-type: none">> Suche> Klinische Zeichen und Symptome> Klassifikationen> Gene> Behinderungen> Enzyklopädie für Patienten> Enzyklopädie für Fachleute> Notfall-Leitlinien	 Orphan Drugs <ul style="list-style-type: none">> Suche	 Expertenzentren und Netzwerke <ul style="list-style-type: none">> Expertenzentren> Netzwerke> Europäische Referenznetze	 Diagnostik <ul style="list-style-type: none">> Suche Labor> Suche Test
 Forschung und klinische Studien <ul style="list-style-type: none">> Forschungsprojekte> Klinische Studien> Register und Biobanken> Plattformen	 Selbsthilfe <ul style="list-style-type: none">> Patientenorganisationen> Verbände/Allianzen> Hilfsangebote für persönliche Anfragen	 Fachleute und Einrichtungen <ul style="list-style-type: none">> Suche Einrichtung> Suche Person> Expertennetzwerk> Kontaktaufnahme	 Weitere Informationen <ul style="list-style-type: none">> Qualitätscharta> Über Orphan Drugs> Über Orphanet> Über Seltene Krankheiten> Orphanet-Berichte> Orphanet Tutorials> Orphanet-Verfahren

Es sind verschiedene Suchoptionen in den Menüs verfügbar. Hier: Suche einer Erkrankung durch Eingabe eines Suchbegriffs.

Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs

28 FEBRUARY 2023
#RAREISEASDAY

COVID-19 & Seltene Krankheiten Informationen über seltene Krankheiten für Flüchtlinge/Vertriebene

Startseite > Seltene Krankheiten > Suche

Suche Krankheit

Krankheitsname Suche

(*) Felder müssen ausgefüllt werden

Krankheitsname OMIM Genname
 ORPHAcode ICD-10

Weitere Suchoptionen

Hilfe

- [Schaut das Video mit der Anleitung, 'wie finde ich eine Krankheit?' \(auf Englisch\)](#)
- [Verfahren: Orphanet inventory of rare diseases](#)
- [Nomenklatur der seltenen Krankheiten in deutscher Sprache](#)

Orphanet erstellt und pflegt die Orphanet Nomenklatur der Seltene Krankheiten. Die Integration der Nomenklatur in die Informationssysteme von Forschung und Gesundheit ist ein wichtiger Schritt, um Sichtbarkeit der Seltene Krankheiten zu gewährleisten. Jeder Krankheit wird mit einer spezifischen ORPHAcode ein eindeutiger und dauerhafter Identifikator zugewiesen.

Orphanet beruft sich auf die Europäische Definition der Seltene Krankheiten, die durch die Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden (1999) definiert wurde. besagt, dass eine Krankheit dann als 'Seltene' einzustufen ist, wenn weniger als einer von 2000 Menschen der Europäischen Bevölkerung von dieser Krankheit betroffen ist.

Die Orphanet Nomenklatur der seltenen Krankheiten beinhaltet eine heterogene Typologie von Entitäten der folgenden abnehmenden Rangfolge: Gruppen von Krankheiten, Krankheiten, Subtypen. Eine Krankheit der Orphanet-Datenbank entspricht einer der folgenden Definitionen: einer Erkrankung, einem Fehlbildungs-Syndrom, einer klinischen Syndrom, einer morphologischen oder biologischen Anomalie, oder einer besonderen klinische Situation (im Verlauf einer Erkrankung). Die Krankheiten werden dann in Gruppen organisiert und dann in klinische, ätiologische und histopathologische Subtypen unterteilt.

Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs

28 FEBRUARY 2023
#RAREISEASDAY

COVID-19 & Seltene Krankheiten Informationen über seltene Krankheiten für Flüchtlinge/Vertriebene

Startseite > Seltene Krankheiten > Suche

Suche Krankheit

zystis Suche

- zystische
- zystische adenomatoide Fehlbildung der Lunge
- zystische adenomatoide Fehlbildung der Lunge Typ 0
- zystische adenomatoide Fehlbildung der Lunge Typ 1
- zystische adenomatoide Fehlbildung der Lunge Typ 2
- zystische adenomatoide Fehlbildung der Lunge Typ 3
- zystische adenomatoide Fehlbildung der Lunge Typ 4
- zystische adenomatoide Fehlbildung der Lunge Typ 0
- zystische Angiomatose-Seip-Syndrom
- zystische Aussackung des Gallenganges
- Zystische Fehlbildung des Zentralnervensystems
- Zystische Fibrose
- Zystische Fibrose mit Gastritis und Megaloblastenanämie
- zystische Krankheit der Lunge
- zystische Krankheit der Lunge Typ 1
- zystische Krankheit der Lunge Typ 2
- zystische Krankheit der Lunge Typ 3
- zystische Krankheit der Lunge Typ 4
- zystische Leukodystrophie
- Zystische Leukoencephalopathie ohne Megalenzephalie

[Verfahren: Orphanet inventory of rare diseases](#)

Suchvorschläge werden angezeigt und können ausgewählt werden.

Immer die gegenwärtige Sprachversion berücksichtigen !

Suche einer Erkrankung: Eingabe Suchbegriff

The screenshot shows the search interface for 'Seltene Krankheiten'. On the left is a navigation menu with options like 'Suche', 'Klinische Zeichen und Symptome', 'Klassifikationen', 'Gene', 'Behinderungen', 'Enzyklopädie für Patienten', 'Enzyklopädie für Fachleute', 'Notfall-Leitlinien', 'Quellen/Verfahren', and 'Datensatz herunterladen'. The main content area is titled 'Suche Krankheit' and shows a search bar with 'Zystische Fibrose' entered. Below the search bar are radio buttons for search criteria: 'Krankheitsname' (selected), 'OMIM', 'Genname', 'ORPHAcode', and 'ICD-10'. A 'Suche' button is to the right of the search bar. Below the search bar is a note: '(*) Felder müssen ausgefüllt werden'. A red arrow points to the search results section, which is titled '3 Ergebnis(se)'. The results list three entries, each with an ORPHA code, a '(Störung)' label, and a link to the disease name. The first entry is 'ORPHA:79118 (Störung) [Neugeborenen-Diabetes - kongenitale Hypothyreose - kongenitales Glaukom - Leberfibrose - polyzystische Nieren](#)'. The second entry is 'ORPHA:586 (Störung) [Zystische Fibrose](#)'. The third entry is 'ORPHA:2575 (Störung) [Zystische Fibrose mit Gastritis und Megaloblastenanämie](#)'. Each entry has a blue 'Mehr Informationen' button below it.

Auf das Suchergebnis klicken
um die Identity-Card zu öffnen!

Informationen rund um die Erkrankung (5 Bereiche)

Zystische Fibrose

[Kommentar](#)

Krankheitsdefinition

Die Zystische Fibrose (CF) ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch die Produktion von Schweiß mit hohem Salzgehalt und die Sekretion von Schleim mit abnormaler Viskosität. Sie kann zu Multisystemerkrankungen, chronischen Lungeninfektionen, voluminösen Durchfällen und Kleinwuchs führen.

Kurzdefinition der Erkrankung

ORPHA:586

[Klassifizierungsebene: Störung](#)

Synonym(e):

CF

Mukoviszidose

Prävalenz: 1-5 / 10 000

Erbgang: Autosomal-rezessiv

Manifestationsalter: Alle
Altersgruppen

ICD-10: E84.0 E84.1 E84.8 E84.9

ICD-11: [CA25](#)

OMIM: [219700](#)

UMLS: C0010674

MeSH: D003550

GARD: [6233](#)

MedDRA: 10011762

ID-Karte der Erkrankung

Informationen rund um die Erkrankung (5 Bereiche)

Zusammenfassung

Epidemiologie

Die Prävalenz der CF bei der Geburt variiert von Land zu Land. In Europa liegt die durchschnittliche Prävalenz bei der Geburt bei 1:5.000, die durchschnittliche Prävalenz in der Gesamtbevölkerung bei 1:9.000, wobei beide Raten je nach geografischer Lage stark variieren.

Klinische Beschreibung

Die Krankheit verläuft chronisch und meist fortschreitend. Die Symptome beginnen oft schon bei der Geburt und betreffen die Lunge und den Magen-Darm-Trakt. Typische Symptome sind zähes Sekret und chronische Infektionen der Lunge, massiver Durchfall und Kleinwuchs. Abnorme Sekretion in den Atemwegen, Entzündungen und Infektionen führen zu Bronchiektasen und vorzeitigem Tod. Mukoviszidose-bedingter Diabetes (CFRD) tritt sehr häufig auf, wobei fast 50 % der Patienten bis zum Alter von 50 Jahren überleben. Männliche Sterilität ist häufig. Personen mit einem milden Phänotyp können in der Kindheit milde oder gar keine respiratorischen Symptome haben, aber einige können auch unfruchtbar sein oder später im Leben Bronchiektasen oder Pankreatitis entwickeln. Diese Personen werden in der Regel durch ein Neugeborenscreening diagnostiziert, können aber auch später im Leben diagnostiziert werden.

Ätiologie

Ursache der CF sind Veränderungen im CFTR-Protein. Dessen am besten bekannte Funktion ist die Beteiligung bei der Regulation des transmembranösen Ionen-transportes. Die Veränderungen des Proteins führen zu einer abnormen Zusammensetzung des Sekretes der exokrinen Drüsen. Wenn in den Membranen der Epithelzellen ein funktionsfähiger CFTR fehlt, wird Schweiß mit hoher Salzkonzentration (Risiko einer hyponatremischen Dehydratation) produziert und Schleimsekrete mit abnormer Viskosität (mit der Folge von Stase, Obstruktion und bronchialen Infekten). Die CF ist eine monogene, autosomal-rezessiv vererbte Krankheit und durch Mutationen im *CFTR*-Gen auf Chromosom 7 verursacht. Von den Tausenden von Mutationen verursachen weniger als 300 die Krankheit, wenn sie homozygot oder compound heterozygot vorliegen. Schon allein die deltaF508-Mutation macht etwa 70% aller bei CF-Patienten gefundenen Mutationen aus, und die nächsten 20% teilen sich nur 30 andere Mutationen. Es gibt keine klare Beziehung (Korrelation) zwischen Genotyp und Phänotyp, aber Mutationen, die mit Phänotypen verbunden sind, die eine Restfunktion von CFTR verbunden sind, beeinflussen den Phänotyp.

Diagnostische Verfahren

Die Diagnose erfordert ein typisches klinisches Syndrom, CFTR-Proteins oder das Vorhandensein von zwei krankhaften Mutationen. Ein Schweißtest bestätigt die Proteinfehlfunktion. Im Rahmen vor dem Auftreten von Symptomen gestellt werden.

Differentialdiagnose

Jede Ursache für eine Bronchiektasie kann eine CF vortäuschen, einschließlich einer primären ziliären Dyskinesie, eines Immundefekts, einer Autoimmunerkrankung, einer unbehandelten Lungenentzündung, eines ösophagealen Refluxes oder einer anatomischen Einschränkung der Atemwege, wie z. B. bei Skoliose. Bei einigen ungewöhnlichen oder seltenen Erkrankungen ist der Chloridspiegel im Schweiß fälschlicherweise erhöht, was auf Mukoviszidose schließen lässt. In diesen Fällen helfen Gentests.

Pränataldiagnostik

Die Mutationsanalyse in der Chorionzottenbiopsie ermöglicht eine vorgeburtliche Diagnostik.

Genetische Beratung

Den Paaren mit heterozygoten Mutationen soll eine humangenetische Beratung angeboten werden.

Management und Behandlung

Die Behandlung geht von der Symptombekämpfung zur Behebung biochemischer Defekte über. Zu den ältesten Therapien gehören Bronchialdrainagen und Breitbandantibiotika gegen zunehmend resistente Erreger. Der Ersatz von Pankreasenzymen mit Vitamin- und Kalorienzusätzen verbessert die Verdauung und Ernährung. Die Insulinsubstitution bei CFRD behebt die mangelnde Insulinausschüttung, die bei anderen Diabetestypen nicht auftritt. Neue CFTR-Modulatoren stellen bei etwa 90 % der Patienten die Funktion des Chloridkanals teilweise wieder her. Sie sind jedoch nicht zur Behandlung fehlender, verkürzter oder stark missgebildeter Proteine geeignet.

Prognose

Lungenkrankheiten sind die Hauptursache für Morbidität und Mortalität. Dank unspezifischer Behandlungen konnte die Lebenserwartung bei der Geburt auf mehr als 35 Jahre erhöht werden, und mit dem Aufkommen der CFTR-Modulator-Therapie ist die Lebenserwartung auf fast 50 Jahre gestiegen. Die Prognose für Neugeborene mit CF könnte sich bald derjenigen der Allgemeinbevölkerung annähern. Allerdings sind alternde CF-Patienten möglicherweise anfälliger für altersbedingte Krankheiten als die Allgemeinbevölkerung.

Gutachter: Dr Theodore LIOU - Letzte Aktualisierung: Oktober 2020

Zusammenfassende Beschreibung der Erkrankung

Detaillierte Informationen

Allgemeine Öffentlichkeit

> Artikel für die allgemeine Öffentlichkeit

[Français \(2006\)](#) - Orphanet
[Deutsch \(2014\)](#) - AZQ
[Svenska \(2022\)](#) - Socialstyrelsen

Leitlinien

> Notfallleitlinien

[Italieno \(2009\)](#) - Orphanet
[Urgences](#)
[Portugues \(2009\)](#) - Orphanet
[Urgences](#)
[Deutsch \(2014\)](#) - Orphanet
[Urgences](#)
[Français \(2018\)](#) - Orphanet
[Urgences](#)
[Español \(2019\)](#) - Orphanet
[Urgences](#)

> Klinische Leitlinien

[Deutsch \(2013\)](#) - AWMF
[English \(2018\)](#) - J Cyst Fibros
[Français \(2021\)](#) - PND5

Übersichtsartikel

> Review-Artikel (Klinischen Genetik)

[English \(2022\)](#) - GeneReviews

Behinderung

> Funktionelle Einschränkungen

[Français \(2018\)](#) - Orphanet

erstellt/empfohlen von ERN
 erstellt/empfohlen von FSMR

Detaillierte Informationen (Verlinkte Artikel)

Zusatzinformationen

Weitere Informationen über diese Krankheit

> [Klassifikation\(en\)](#) (6)
> [Gen\(e\)](#) (19)
> [Behinderung](#)
> [Klinische Zeichen und Symptome](#)
> [Veröffentlichungen in PubMed](#)
> [Relevante Website\(s\)](#) (18)

Patientenorientierte Ressourcen für diese Krankheit

> [Expertenzentren](#) (521)
> [Netzwerke](#) (13)
> [Diagnostische Tests](#) (452)
> [Selbsthilforganisationen](#) (121)
> [Orphan-Designation\(s\) und Orphan Drug\(s\)](#) (99)

Relevante Forschungsaktivitäten

> [Forschungsprojekte](#) (111)
> [Klinische Studien](#) (113)
> [Register und Biobanken](#) (52)
> [Expertenetzwerk](#) (10)
> [Spezialisierte Sozialdienst](#)
> [Eurodis-Verzeichnis](#)

Verfügbare Zusatzinfos

Weltweite Datenbanknutzung

orph^{an}et



Täglich mehr als 104000
Seitenaufrufe aus über
200 Ländern

Etwa 2/3 Fachleute und
1/3 Patienten und Angehörige

ORPHANET in Zahlen



Aktuell erhalten Sie in der deutschen Version der Datenbank unter anderem Informationen zu:

- **4098** Experten
- **2118** Expertenzentren
- **179** medizinischen Laboren
- **10580** diagnostischen Tests
- **448** laufende Forschungsprojekte
- **304** laufende klinische Studien
- **174** Patientenregister
- **158** klinische Leitlinien (DE)

Expert Ressources data (Sep. 2022)

Orphanet im Fokus der EU

Die EU fördert eine Vielzahl von Projekten rund um SE mit Beteiligung von Orphanet (und BfArM):

- EJP-RD
- Solve-RD
- RD-Code
- European Reference Networks
- OD4RD
- RD-Action

Gemeinsames Ziel: Bessere Versorgung von Menschen mit SE

Kodierung: Zusammenführung der Daten zu SE auf EU-Ebene mithilfe von Orpha-Kennnummern der disorder-Hierarchie-Ebene



Co-funded by
the Health Programme
of the European Union



Europäisches Projekt: OD4RD



Das EU-Projekt OD4RD und Beitrag des Teams Orphanet Deutschland



- Das Pilot-Projekt " OD4RD" (Orphanet Data for Rare Disease) hat am 01. Januar 2022 begonnen.
- Zunächst als einjähriges Projekt geplant (Laufzeit wurde im Rahmen des Projektes um 3 Monate verlängert)
- Team Orphanet Deutschland leitet zusammen mit INSERM (Nationales Institut für Gesundheit und medizinische Forschung in Frankreich) das Arbeitspaket 4 (WP4)
- Projekt baut auf dem spezifischen Fachwissen von Orphanet auf
- Folgeprojekt OD4RD2 ist bereits beantragt und genehmigt (Laufzeit im Anschluss an OD4RD bis Ende 2025)

ZIELE DES PROJEKTES OD4RD



Co-funded by
the European Union



- Beitrag zur Generierung standardisierter, interoperabler Daten zu SE für den primären und sekundären Gebrauch.
- Beitrag zur Harmonisierung der Datenerfassung von SE in verschiedenen Bereichen (Gesundheitsakten, Register).
- Pflege der Orphanet-Nomenklatur für SE in Zusammenarbeit mit den ERNs.
- Projektdauer: Januar 2022-März 2023 (Folgeprojekt: OD4RD2 April 2023-Dezember 2025)

Teilnehmende Länder bei OD4RD













- | | |
|--|--|
| 1 France – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) | 8 Italy – IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG) |
| 2 Austria - Medical University of Vienna (MUW) | 9 Poland - The Children's Memorial Health Institute (CMHI) |
| 3 Belgium - Sciensano | 10 Portugal - Directorate-General of Health (DGS) |
| 4 Czech Republic - Charles University Prague and its 2nd Faculty of Medicine | 11 Sweden - Karolinska University Hospital (KS) |
| 5 Germany – BfArM The Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) | 12 Slovenia - University Medical Centre Ljubljana (UMCL) |
| 6 Spain - CIBER | 13 Norway - Oslo University Hospital- OUS-BAR |
| 7 Finland - THL (Finnish institute for Health and Welfare) | 14 the Netherlands - Stichting Radboud universitair medisch centrum |

Europäische Referenznetzwerke (ERNs)

ERN Verzeichnis

- › [European Reference Network on Rare Bone Disorders - ERN BOND](#)
- › [European Reference Network on Rare craniofacial anomalies and ENT disorders - ERN CRANIO](#)
- › [European Reference Network on Rare Endocrine Conditions - Endo-ERN](#)
- › [European Reference Network on Rare and Complex Epilepsies - EpiCARE](#)
- › [European Rare Kidney Diseases Reference Network - ERKNet](#)
- › [European Reference Network on Rare Neurological Diseases - ERN-RND](#)
- › [European Reference Network on Rare inherited and congenital anomalies - ERNICA](#)
- › [European Reference Network on Respiratory Diseases - ERN-LUNG](#)
- › [European Reference Network on Rare and Undiagnosed Skin Disorders - ERN-Skin](#)
- › [European Reference Network on Rare Adult Cancers \(solid tumors\) - EURACAN](#)
- › [European Reference Network on Rare Hematological Diseases - EuroBloodNet](#)
- › [European Reference Network for Rare Neuromuscular Diseases - EURO-NMD](#)
- › [European Reference Network on Rare Eye Diseases - ERN-EYE](#)
- › [European Reference Network on GENetic TUMour Risk Syndromes - ERN GENTURIS](#)
- › [Rare Urogenital Diseases - EUROGEN](#)
- › [Gateway to Uncommon And Rare Diseases of the HEART - GUARD-HEART](#)
- › [European Reference Network on Rare Congenital Malformations and Rare Intellectual Disability - ITHACA](#)
- › [European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders - MetabERN](#)
- › [European Reference Network for Paediatric Cancer \(haemato-oncology\) - PaedCan-ERN](#)
- › [European Reference Network on Rare Hepatological Diseases - RARE-LIVER](#)
- › [Rare Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases Network - ReCONNET](#)
- › [Rare Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases Network - RITA](#)
- › [European Reference Network on Transplantation in Children \(incl. HSCT, heart, kidney, liver, intestinal, lung and multiorgan\) - TransplantChild](#)
- › [European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases - VASCERN](#)

ERN-BOND: European Reference Network on Rare Bone Disorders

 DANEMARK COPENHAGEN	Center for Rare Diseases Rigshospitalet	Mehr Informationen 
 DANEMARK ODENSE	Expert center on Primary Bone Dysplasias Odense Hans Christian Andersen Children's Hospital	Mehr Informationen 
 DEUTSCHLAND BOCHUM	ZSE Ruhr: Zentrum für Seltene Knochen- Erkrankungen Universitäts-Kinderklinik am St. Josef-Hospital	Mehr Informationen 
 DEUTSCHLAND FREIBURG	ZSE Freiburg: Zentrum für Skelettentwicklungsstörungen Universitätsklinikum Freiburg	Mehr Informationen 
 DEUTSCHLAND HAMBURG	ZSE Hamburg: Nationales Centrum für seltene Muskuloskeletale Erkrankungen (DVO e.V. zertifiziert) UKE - Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf	Mehr Informationen 

57 Fachzentren aus 14 Ländern (8 Fachzentren aus De)

OD4RD - Arbeitspakete

WP1: PROJECT MANAGEMENT AND COORDINATION

WP2: ORPHANET NOMENCLATURE AND CLASSIFICATION OF RD UPDATE AND MAINTENANCE

WP3: DEVELOP ORPHANET KNOWLEDGE AND INFORMATION BASE AROUND RD IN COLLABORATION WITH ERNS

WP4: DEVELOP NATIONAL NOMENCLATURE HUBS

WP5: SUPPORT TO THE EC IN ITS ERN STRATEGY INCLUDING DEDICATED IT SYSTEMS

OD4RD – WP4: Inhalte & Ziele (Koordination: BfArM und INSERM)



Co-funded by
the European Union



- Etablierung von nationalen „nomenclature support hubs“

Unterstützung der Implementierung von ORPHAcodes zur Kodierung von SE in Kliniken der European Reference Networks (ERNs)

Einrichtung von nationalen Helpdesks zur Beantwortung von SE-Kodierfragen sowie Verständnisfragen zur Orphanet-Nomenklatur

Entwicklung und Durchführung von Trainings und Workshops für Kodierende, IT-Fachkräfte und klinisches Fachpersonal in den Teilnehmerländern

Berichte über Resultate aus WP4



www.od4rd.eu

OD4RD-Bezug zu zahlreichen relevanten anderen Projekten



Zusammenfassung



1. Orphanet

Die internationale Informationsresource zu Seltenen Erkrankungen

Wichtiger Partner zahlreicher internationaler Kooperationen und Projekte zu SE

2. OD4RD

Etablierung von ORPHAcodes zur Kodierung von SE in ERNs der europäischen Länder zur Zusammenführung von wissenschaftlichen Daten zu SE auf europäischer Ebene

Errichtung von Nationalen Servicepunkten zur Beratung zu Fragen zur SE-Kodierung und Orphanet-Nomenklatur

EU-Förderung von Arzneimittelentwicklungen für Seltene Erkrankungen (SE)



Inhaltsverzeichnis



Historischer Hintergrund der *Orphan*-Verordnung (EC) 141/2000



Orphan-Kriterien



Zulassung von *Orphans* und ihr regulatorischer Lebenszyklus



Heterogenität von *Orphans*



Orientierungshilfen für Arzneimittelentwickler



Fazit

Historischer Hintergrund der Orphan-Verordnung

Erfahrungen vor dem Jahr 2000

- Wenig Neuentwicklungen
- Keine Weiterverfolgung klinischer Entwicklung bei SE selbst bei Hinweisen auf Wirksamkeit
- *Off-label use* weit verbreitet
- Förderung von Arzneimittentwicklungen für SE in USA und Japan

➤ *Einführung eines freiwilligen, kostenfreien, mehrstufigen Anreizsystems in EU*

1. ***Orphan designation (OD)***: Kandidatenstatus mit Vergünstigungen (z. B. bei Beratung)
2. ***Orphan medicinal product (OMP)***:
Zugelassenes Arzneimittel mit Marktexklusivität gegenüber **ähnlichen** Arzneimitteln

Orphan Kriterien

Diagnose, Prävention oder Behandlung eines seltenen Leidens

§ 3(a) Paragraph 1: **Prävalenz von max. 5 in 10 000**

§ 3(a) Paragraph 2: **kein ausreichender Gewinn vs Investition**

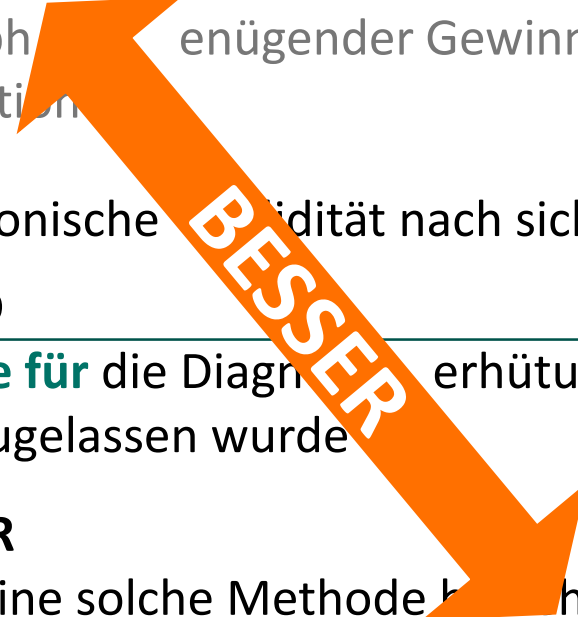
das lebensschwerwiegend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht

UND

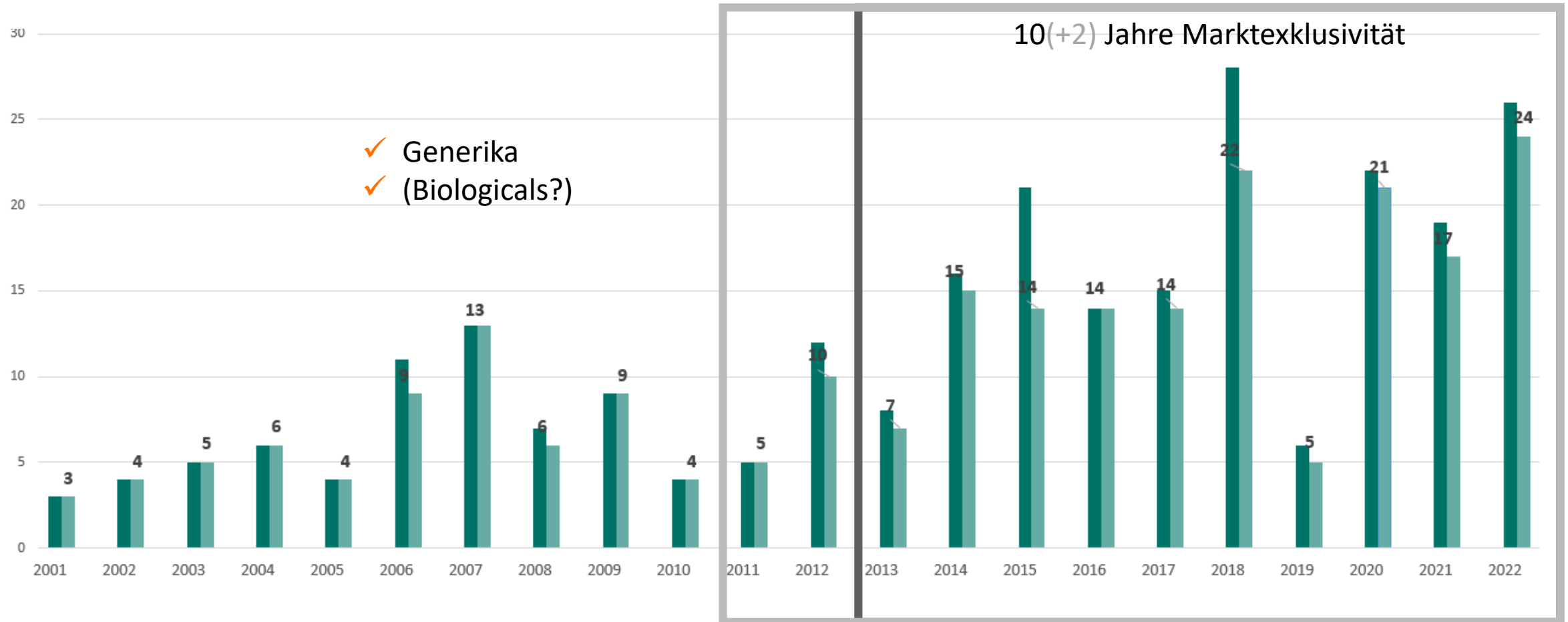
noch **keine zufriedenstellende Methode für** die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde

ODER

dass das betreffende Arzneimittel — sofern eine solche Methode **fehlt** — für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von **erheblichem Nutzen** sein wird.



Zulassung von Arzneimitteln für SE (*OMPs*)



Spezielle Formen oder Wege zur Zulassung

	Anteil bei OMPs	Anteil OMP bei Sonderform
<i>Conditional approval (CMA)</i>	ca. 15%	ca. 60%
<i>Exceptional circumstances (EXC)</i>	ca. 15%	ca. 75%
<i>Accelerated assessment</i>	ca. 20%	ca. 30%
<i>PRIME</i>	Erst seit 2016	Sehr hoch

→ Mögliche Kriterien: Seltenheit oder Schwere der Erkrankung

→ **Aber: kein** Automatismus für *orphan drugs*

Information zu allen (auch ehemaligen) Ausweisungen und orphan-Arzneimitteln:

-> „Community Register of orphan medicinal products“ und EMA Homepage

Über die Zulassung hinaus

	Type of activity	In annex II of MA (CAPs only)	Study category (PhV plan)	Status	Supervised under	
					Article 107m	Article 107 n-q
Imposed PASS	"Interventional"*	Yes, in annex IID	1	Mandatory and subject to penalties	No	No
	Non-interventional	Yes, in annex IID			Yes	Yes
* Specific obligation	"Interventional"*	Yes, in annex IIE	2	Mandatory and subject to penalties	No	No
	Non-interventional	Yes, in annex IIE			Yes	Yes
Required	"Interventional"*	No	3	Legally enforceable	No	No
	Non-interventional	No			Yes	No

Datensammlung nach Zulassung (post-authorisation studies)

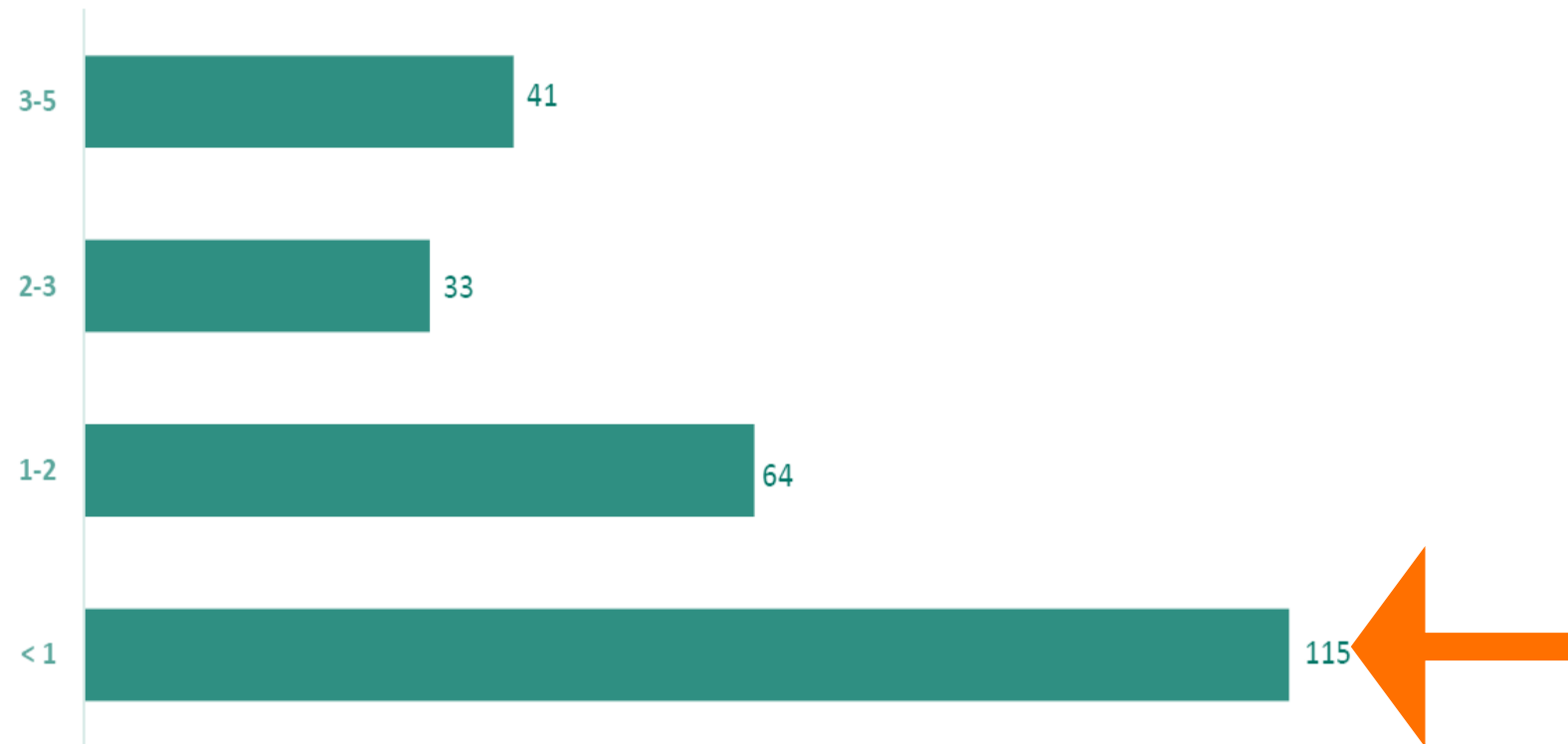
- Sicherheit (PASS) bzw.
- Wirksamkeit (PAES)
- v. a. bei Sonderformen *
- ca. 30% der OMPs (2019-2021) z.B. **Register** -> EMA Guideline seit 2021

*Clinical interventional studies are subject to the requirements of Directive 2001/20/EC. Non-clinical interventional studies are subject to the legal and ethical requirements related to the protection of laboratory animals, and Good Laboratory Practice as

Aus: Naumann-Winter et al (2022) Front. Pharmacol. 13:920336

Aus: GVP Module V – Risk Management Systems (Rev 2) - EMA/838713/2011 Rev 2

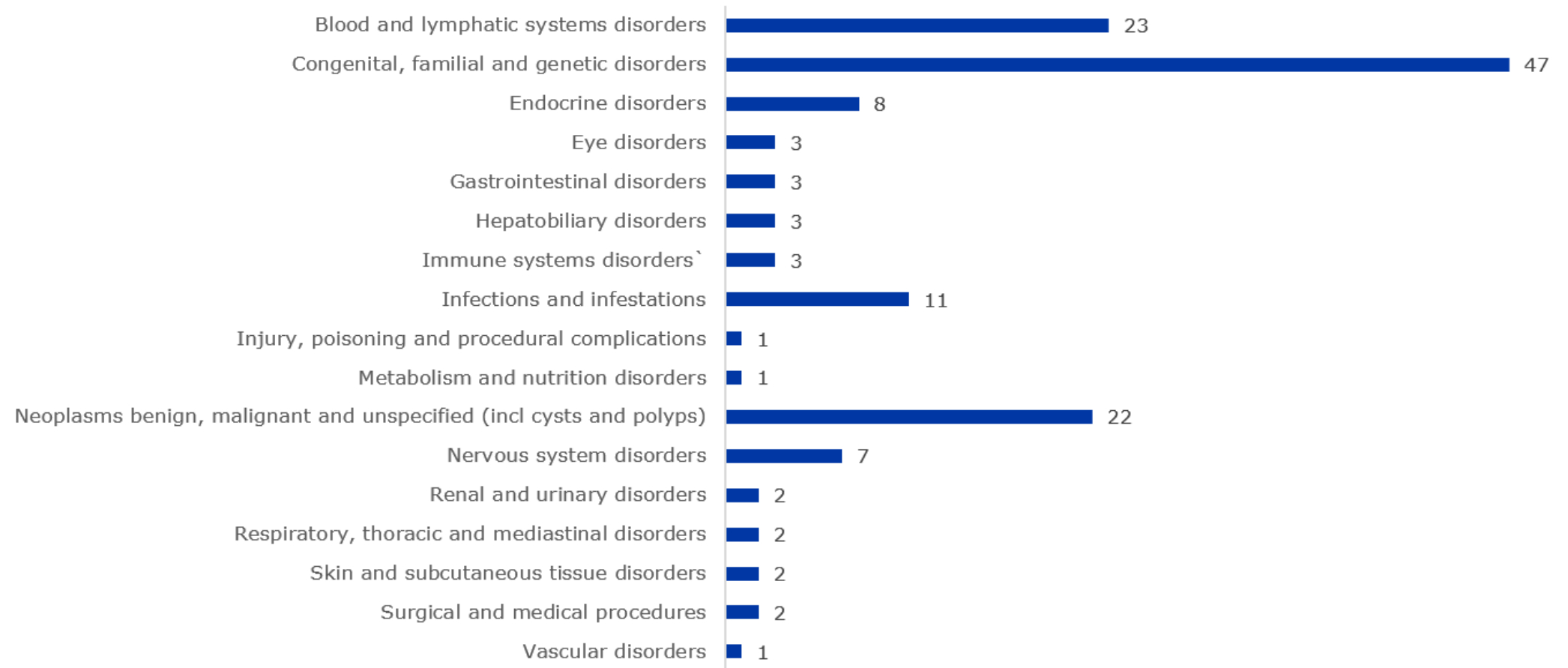
Prävalenz der adressierten Grunderkrankungen bei OMPs (maximal 5 in 10.000)



Aus „Orphan Medicinal Product Designation Overview 2000-2021 EMA“

Heterogenität von OMPs (2000-2022)

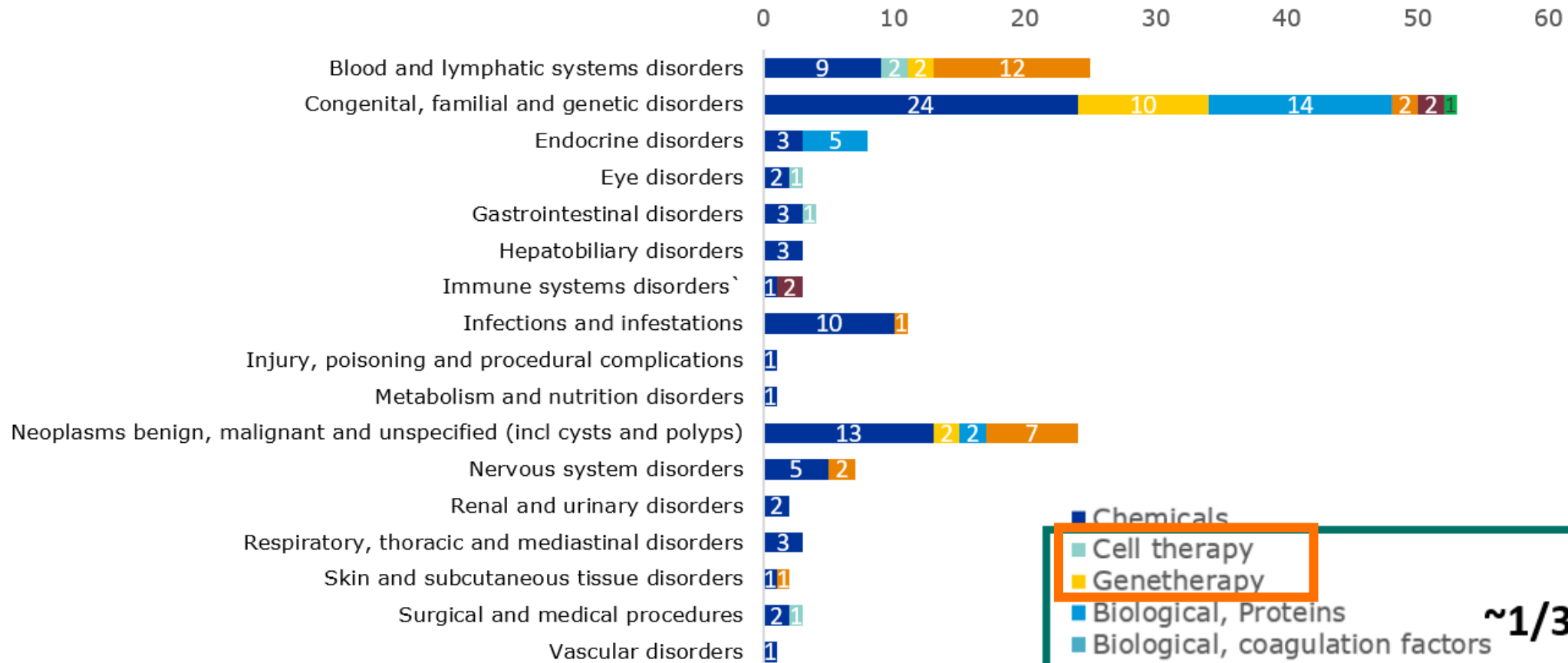
Indikationsgebiete (Erstzulassung)



Orphan Medicinal Product Designation Overview 2000-2022, EMA

Heterogenität von OMPs (2000-2022)

Produkt-Typen (Erstzulassung)

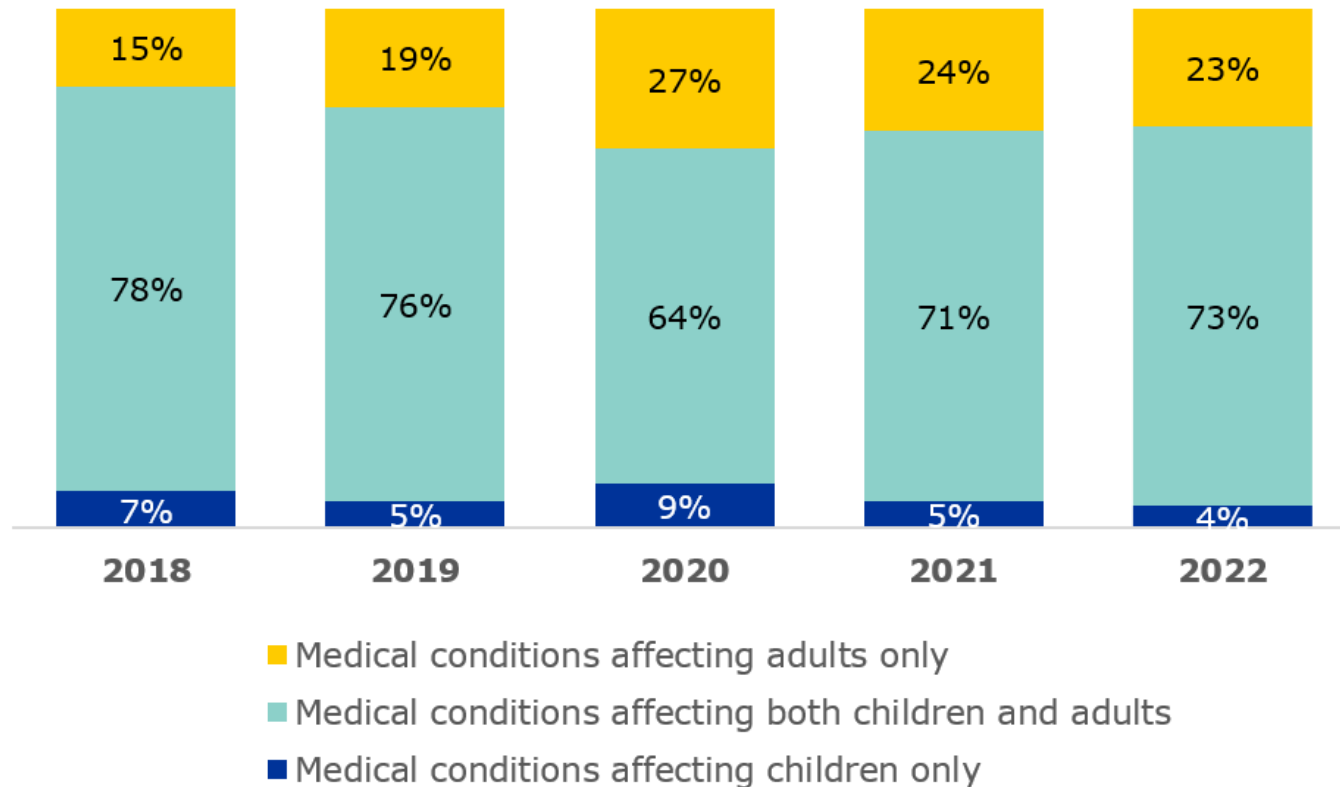


■ Chemicals
■ Cell therapy
■ Genetherapy
■ Biological, Proteins
■ Biological, coagulation factors
■ Biological, monoclonal antibodies
■ Biological, oligonucleotides
■ Other

OMPs
 ~1/3 biologicals

-> Tendenz: Anteil ATMP an ODs steigt!

Arzneimittel (nur) für Kinder?



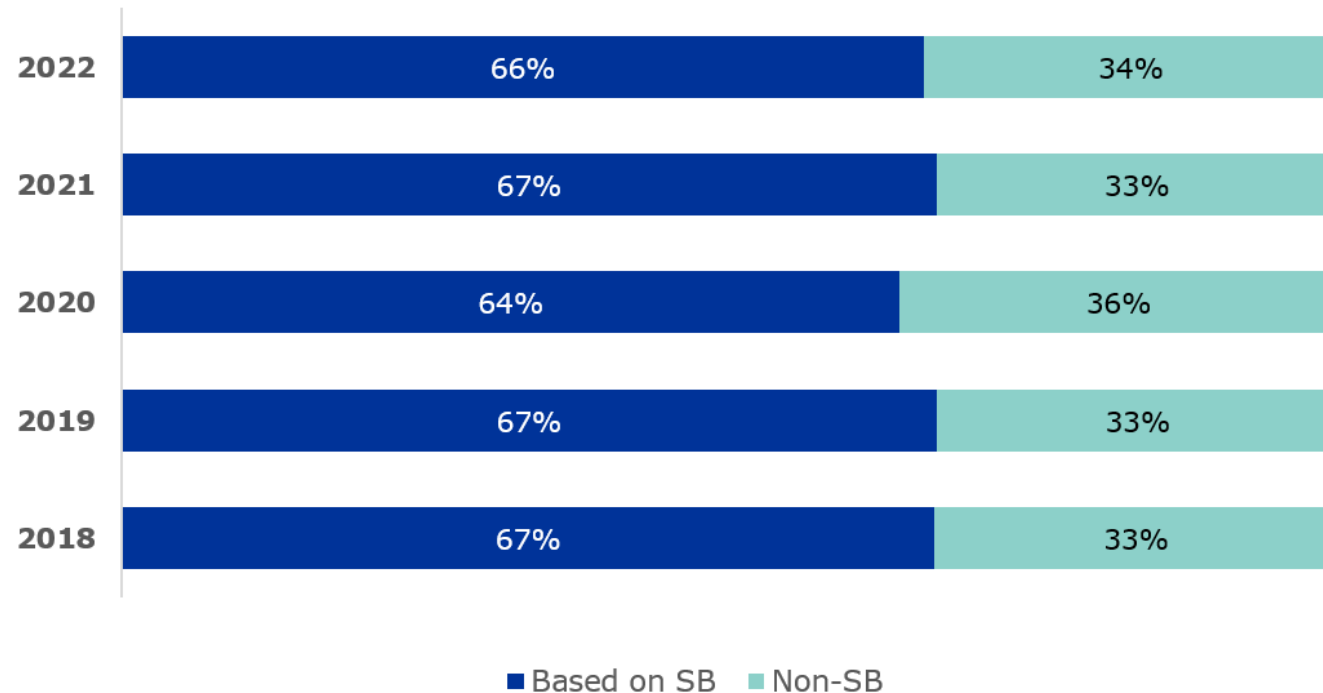
Synergien mit der Kinderarzneimittel-Verordnung (EC) 1901 bzw. 1902/2006 angelegt:

- **10+2** Jahre Marktexklusivität, wenn gemäß Kinderarzneimittelverordnung entwickelt wurde
- (bisher) nur bei 19 OMPs realisiert.

Aus „Orphan Medicinal Product Designation Overview 2000-2022 EMA“

Erstes Arzneimittel zur Behandlung einer SE oder mit erheblichem Nutzen verbunden (significant benefit, SB)

Orphan designations



Aus „Orphan Medicinal Product Designation Overview 2000-2022 EMA“

- **Höherer Anteil** von Verfahren **mit SB** für OMP (>75%)

SB basiert i.d.R. auf

„**klinisch relevantem Vorteil**“

- Höhere Wirksamkeit
- Günstigeres Sicherheitsprofil

oder auf

„**erheblichem Beitrag zur Patientenversorgung**“

Erfahrungen mit der *Orphan*-Verordnung

- ~ 260 *Orphan*-Indikationen – aktuell ~ 150 OMPs mit Marktexklusivität
 - Mehrheitlich **neue Stoffe**
 - Paradigmenwechsel (Anti-sense, CAR-T, Gentherapie...)
 - Dynamische Indikationsgebiete mit teilweise parallelen Entwicklungsprogrammen (z. B. Hämato-Onkologie bei Erwachsenen)
- Mehrheit der 6000-8000 SE **weiterhin ohne Behandlung**
 - Gilt auch und gerade für **Kinderarzneimittel** trotz hohem „unmet medical need“ und eigentlich erwarteten Synergien zwischen *Orphan*- und Kinderarzneimittel-Verordnungen

Aktuell: Überarbeitung der pharmazeutischen Strategie, inklusive der *Orphan*-Verordnung

- ✓ Im Einklang mit der pharmazeutischen Strategie der Europäischen Kommission 2025
- ✓ Vorlage des Entwurfes für Q1/2023 erwartet

Soll identifizierte Schwächen adressieren:

- Ungleicher Zugang zu *Orphans* in der EU
- Bessere Steuerung in bisher vernachlässigte Indikationsgebiete
- Anpassung an wissenschaftlichen Fortschritt

Evaluation of orphan and paediatric legislation https://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines/evaluation_en

Roadmap of inception impact assessment Ref. Ares(2020)7081640 (25/11/2020)

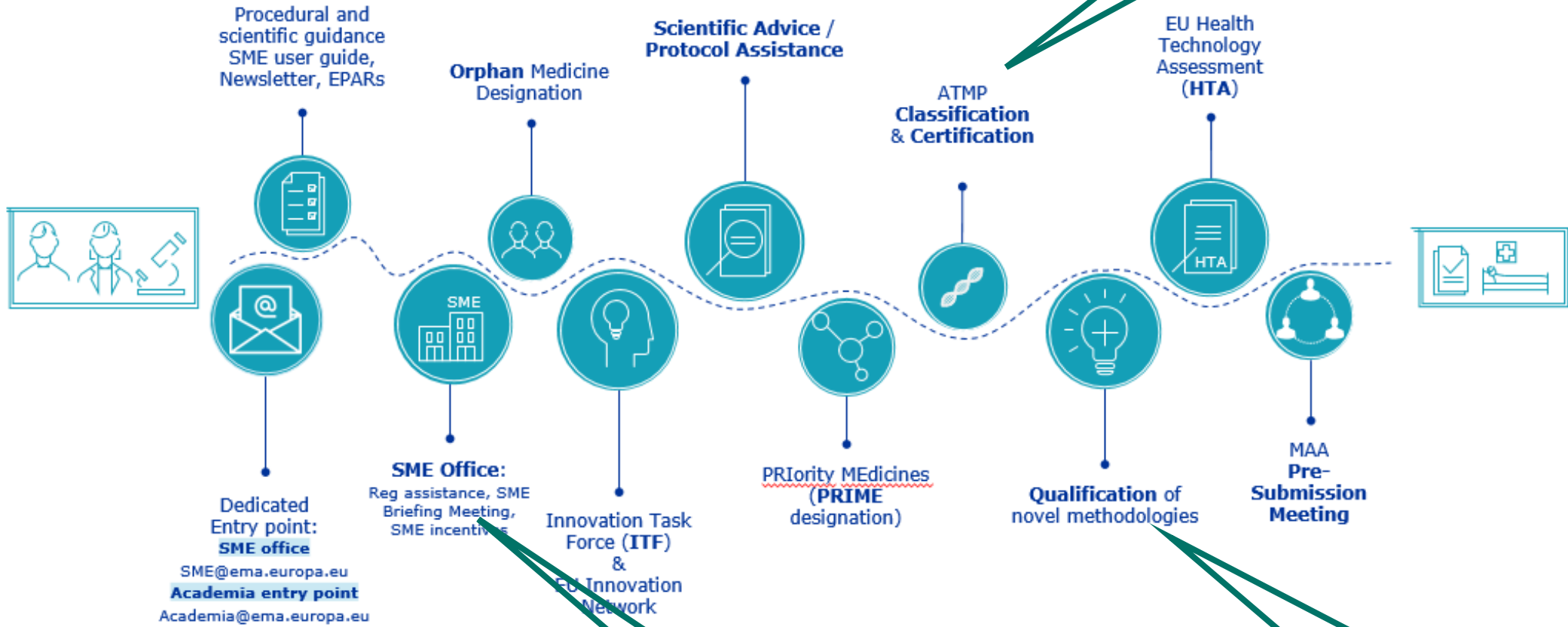
Public consultation of road map – factual summary available Ref. Ares(2021)6792304 – (04/11/2021)

Zulassung von Arzneimitteln für SE (*OMPs*)

- Ca. 2/3 der erfolgreichen Studienprogramme beruhen auf **RCTs**
- Meist Überlegenheitsstudien
- **Gesamtschau** der Ergebnisse wichtig
- **Klinisch relevante Endpunkte** gefordert (Ausnahmen müssen gut begründet sein)
- Meist eine pivotale Studie pro therapeutischer Indikation
- Studiengröße sehr variabel (0 bis über 1000 Patienten)
- Wissenschaftliche und regulatorische Beratung dringend empfohlen
-> Gebührenreduktion/erlass gehört zu den wesentlichen *Orphan*-Anreizen

Orientierungshilfen für Antragsteller

Aktuell:
Pilotprojekt mit
Akademia und
non-for-profit

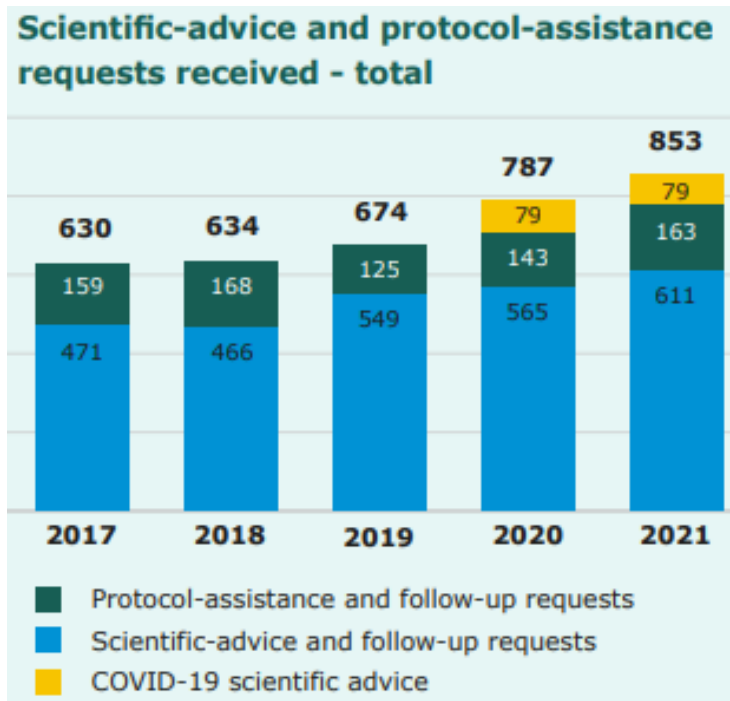


Ca. 30% der
Antragsteller

Auch bzgl.
Registern!

Aus: Helene Casaert (EMA) Workshop on Support for Orphan Medicine Development, 2020

Protocol assistance – wissenschaftliche Beratung für *Orphans*

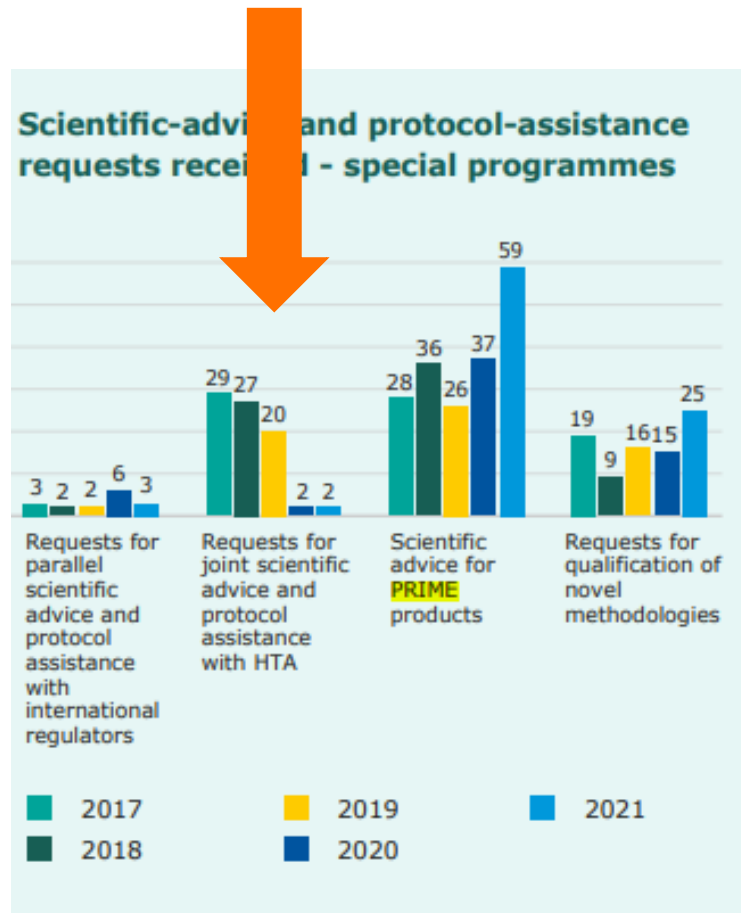


Aus: 2021 Annual report of the European Medicines agency

Anforderungen sind **Einzelfallentscheidung** und hängen von therapeutischem Kontext ab:

- **RCT** bleibt Goldstandard
- **Krankheitsspezifische Leitlinien** z.B. Hämophilie, ALS
- Abweichen vom Goldstandard **mit Begründung** möglich
 - Design (Einarmige Studien ggf. mit externer Kontrolle)
 - Endpunkte (ggf. pharmakodynamische)
 - Register
 - Planung einer PASS/PAES
- Prospektive Festlegung im mit EMA abgestimmten Analyseplan und frühe Einbindung von Patienten empfohlen

Parallel consultation – wissenschaftliche Beratung mit EMA **und** HTA



Aus: 2021 Annual report of the European Medicines agency

Kritische / Strittige Punkte zwischen EMA und HTA ggf. früh absehbar

- Studiendesign
 - Kontrollregime
 - Umfang der Datenerhebung
 - Klinische Relevanz von Endpunkten
 - Klinische Relevanz von Behandlungseffekten
 - ...
- Stärkere Nutzung der *parallel consultations* empfohlen
 - **EU-HTA-Verordnung** ab 2028 für alle *Orphans*!
 - Gemeinsame Planung von Datenerhebungen auch nach Zulassung
 - Gemeinsame Beratungen BfArM/PEI – G-BA zu anwendungsbegleitender Datenerhebung nach § 35a SGB V bei u.a. *Orphans*

Fazit



20 Jahre Erfahrung mit *Orphan*-Verordnung

Dynamische **und** vernachlässigte Indikationsgebiete

Entwicklungen mehrheitlich gemäß akzeptiertem **Goldstandard**

Ausnahmen in Abhängigkeit des **Einzelfalls** möglich

Frühe Einbindung von Patienten für patientenzentrierte Entwicklung empfohlen

Frühe Interaktion mit allen Beteiligten empfohlen: **Patienten, Ärzten, Regulatoren, HTA**

Gesamten **Lebenszyklus** eines *Orphan* bedenken und in Planung einbeziehen

Globale Perspektive bei Arzneimittelentwicklungen gerade für Seltene Erkrankungen wichtig

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Kontakt

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abteilung K – Kodiersysteme und Register
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
www.bfarm.de

Ansprechpartner

Frauke Naumann-Winter
orphans@bfarm.de
Tel. +49 (0)228 99 307-3466

Orphanet Deutschland
orphanet@bfarm.de
Tel. +49 (0)228 99 307-4945



https://www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Veranstaltungen/_node.html

