



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Forschung für seltene Erkrankungen

Wo stehen wir?

Birgit Wetterauer

Berlin, 13. Oktober 2010

Ideen zünden!



Herausforderungen an Forschung zu seltenen Erkrankungen

Nationale Forschungsförderung

Internationale Aktivitäten

Das E-RARE Konsortium von Förderorganisationen

Empfehlungen des Rates der EU und EUROPLAN



Anspruch/Bedarf

- Verbesserung des Wissens über Krankheitsursachen
- Verbesserung der Diagnose
- Verbesserung der Erkenntnisse über Krankheitsverläufe als Basis für die Verbesserung der Therapiemöglichkeiten

Herausforderung:

- Die Anzahl: es gibt 5000 – 8000 seltene Erkrankungen
- Die Heterogenität

Potential products in development : Orphan designations as a proxy

581 orphan designations

for potentially treating 343 diseases affecting 8.2 Million people

Products in development: On-going clinical trials

666 ongoing unique trials

for potentially 312 diseases affecting 6.8 Million people

Products on the market:

99 marketed drugs for treating 141 diseases

55 drugs with MA and OD in Europe for 82 diseases

44 drugs with MA but no OD for 74 diseases



Herausforderungen für die Forschungsförderung

- (1) Seltene Erkrankungen sind über ihre Prävalenz definiert ($< 5/10,000$). Außer der Seltenheit und dadurch verursachten Strukturproblemen gibt es wenig Gemeinsamkeiten.
- (2) 80% aller seltenen Erkrankungen sind genetisch (mit)verursacht und damit heilenden Therapien nur schwer zugänglich
- (3) Im Allgemeinen gibt es Wissensdefizite, aber der Stand des Wissens zu einzelnen Erkrankungen ist sehr heterogen
- (4) Forschung zu seltenen Erkrankungen wird behindert durch Strukturprobleme auf verschiedenen Ebenen, u.a.:
 - a) Wenige Wissenschaftler arbeiten an einer spezifischen Erkrankung
 - b) Es gibt wenige Patienten, die über eine große Region verstreut sind, dies schafft Probleme bei Rekrutieren von Patientenkohorten für Untersuchungen.
 - c) Existierenden Datenbanken und Materialbanken sind oft klein, lokal und nicht allgemein zugänglich oder standardisiert.
 - d) die Erkrankungen haben oft klinisch komplexe Phänotypen und erfordern interdisziplinäre Ansätze für die Krankenbehandlung und interdisziplinäre Ansätze in der klinischen Forschung.



Herausforderungen / Stärken

Grundlagenforschung zu seltenen Erkrankungen ist vergleichsweise gut etabliert

- dies gilt insbesondere für Forschungssysteme mit starken bottom-up Ansätzen der Forschungsförderung, Beispiel: gute Basis in der Humangenetik

Klinische Forschung muss einen hohen Bedarf decken :

- 5000 – 8000 unterschiedliche seltene Erkrankungen
- Krankheitsverläufe oft nicht präzise genug beschrieben, um darauf klinische Studien aufzubauen

▪ ABER: hohes Potential

- Kleine Szene - gute Vernetzung (national UND international)
- Gute „Softskills“ , eher kollaborativ als kompetitiv
- Hohe Motivation
(oft Forschung und Behandlung von Patienten in einer Hand)
(oft Grundlagenforschung und klinische Forschung in einer Hand)



Ein Beispiel: Nationale Netzwerke für seltene Erkrankungen, Deutschland

Ziele der Förderung

- Forschung zu Prävention, Diagnose und Therapie seltener Erkrankungen
- Die Netzwerke sollen interdisziplinär aufgestellt sein und können von der Grundlagenforschung, über klinische Forschung bis zur Versorgungsforschung reichen
- Die Netzwerke sollen verstreute Kapazitäten in Forschung und Patientenversorgung bündeln: die besten Forschungsgruppen in Deutschland sowie spezialisierte klinische Zentren und diagnostische Laboratorien einschließen
- Die Netzwerke sollen einen interaktiven integrierten Ansatz verfolgen, keine “Sammlung” von Einzelprojekten vorschlagen
- Die Netzwerke sollen eine “kritische Masse” hinsichtlich Versorgungsrelevanz, Forschungsaktivitäten und Patientenrekrutierung erreichen.
- keine Vorauswahl einzelner Erkrankungstypen
- 1. Phase: 5 Mio. € pro Jahr für 5 Jahre,
2. Phase: 7,5 Mio. € pro Jahr, 3 x 3 Jahre

Aktuell geförderte nationale Netze



Medical area	Coordinator	Institution	Title
Dermatology	Bruckner Tuderman	Uni Klinik Freiburg	Network epidermolysis bullosa (EB)
Dermatology	Traupe	Uni Münster	NIRK - Ichthyoses
Dysmorphology	Zabel	Uni Klinik Freiburg	Genetic disorders of the skeleton, SKEL-NET
Dysmorphology	Horstehmke	Uni Klinik Essen	Diseases caused by imprinting defects
Dysmorphology	Herrmann	MPI MolGen Berlin	Congenital Uro-Rectal Malformations (CURE-Net)
Hematology	Zeidler	MH Hannover	Bone Marrow Failure Syndromes
Immunology	Klein	MH Hannover	Primary Immunodeficiency Diseases (PID-NET)
Immunology	Foell	Uni Münster	Paediatric autoinflammatory disorders (AID-NET)
Musculoskeletal	Walter	LMU München	Muscular Dystrophy , MD-Net
Neurology	Gieselmann	Uni Bonn	Leukodystrophies, Leukonet
Neurology	Klopstock	LMU München	Mitochondrial Diseases, mitoNET
Oncology	Jürgens	Uni Klinik Münster	Transitional Sarcoma Research Network
Ophthalmology	Wissinger	Uni Tübingen	Hereditary Retinal Disorders
Pulmonary Diseases	Martin	MH Hannover	Cellular Approaches for Rare Pulmonary Diseases
Pulmonary Diseases	Göthner	Uni Giessen	German Network for Diffuse Parenchymal Lung Disease
Other	von Deimling	Uni Heidelberg	Neurofibromatosis type 1
	SUM		16 networks



„Generische Programme“

sind offen für diverse Erkrankungen,
keine Krankheitsgruppen *a priori* ausgewählt,
keine Vorgaben zur Prävalenz der Erkrankung

Solche Forschungsprogramme sind hochrelevant für die Erforschung seltener Erkrankungen:

Beispiele:

NL: „translational gene therapy“

ES: „Genetic Diseases, and Disease and Therapy Models“

DE: „Innovative Therapien“ (inkl. Gentherapie, Zelltherapie etc.; 10 von 39)

„Klinische Studien“ gemeinsam mit der DFG (6 von 18)

„Nationales Genomforschungsnetz“, (e.g. Sarkoidose, Neuroblastom)

„Kompetenznetzwerke“ (e.g. Pädiatrische Onkologie; 3 von 17)

„Integrierte Forschungs- und Behandlungszentren“ (Chronische Immundefizienz, 1 von 3)

- oft wird angeführt, Anträge zu seltenen Erkrankungen wären in solch „generischen“ Ausschreibungen im Nachteil gegenüber Anträgen zu häufigen Erkrankungen
- quantitative Analysen aus den Niederlanden und Frankreich zeigen: Erfolgsquote der Anträge zu seltenen Erkrankungen war sogar eher höher



Schlussfolgerungen: nationale Förderung

1. Es gibt ein großes wissenschaftliches Potential, in Europa insgesamt aber besonders in Deutschland
2. Wegen der Heterogenität der Erkrankungen und dem Wissensstand zu einzelnen SE ist der **bottom-up Ansatz der Förderung am viel versprechendsten**
3. Die **Translation** der Erkenntnisse von der Grundlagenwissenschaft in klinisch relevantes Wissen zum Patientennutzen muss verbessert werden („bench to bedside and back“)
4. Translationale Forschung muss **interdisziplinär** arbeiten und benötigt Vernetzung von (Grundlagen)-Wissenschaftlern und Klinikern
5. Effiziente Nutzung limitierter Ressourcen benötigt **Vernetzung** (z.B. gemeinsames Nutzen von Infrastrukturen, Daten- und Materialbanken, Technologieplattformen,

generische Fördermaßnahmen: sollen SE einschließen und ermutigen!

spezifische Fördermaßnahmen: fokussieren auf das „Netzwerken“!



Europäische Kooperation: was ist ein ERA-Netz?



-
- **ERA = European Research Area („Ziele von Lissabon“)**
 - ERA-Netze sind ein Förderinstrument der Europäischen Kommission im 6.&7. Forschungsrahmenprogramm
 - Es wendet sich an Forschungsförderorganisationen
 - Es unterstützt die Koordinierung nationaler Programme und gemeinsamer transnationaler Förder-Bekanntmachungen
 - Die Kommission stellt Mittel zur Verfügung für die Koordinierung (Personal und Reisemittel)
 - Die Mitgliedstaaten finanzieren die Forschungsprojekte
 - **Das Ziel: in der komplexen europäischen Forschungslandschaft für die Wissenschaftler EINE Anlaufstelle für die Beantragung von internationalen Forschungsprojekten zu einem spezifischen Thema zu schaffen**



Das ERA-NET E-Rare für seltene Erkrankungen:



- Zusammenschluss von Forschungsförderorganisationen aus 12 Ländern: Frankreich, Belgien, Deutschland, Griechenland, Israel, Italien, Niederlande, Österreich, Portugal, Spanien, Ungarn und Türkei
- Koordination: Frankreich, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Institut des Maladies Rares
- EU-Förderung von E-Rare: 2006 – 2010, 2011 - 2013
- Ziele:
 - Austausch von Informationen über die Erforschung seltener Erkrankungen in diesen Ländern
 - Entwicklung gemeinsamer Strategien
 - Förderung von grenzüberschreitenden internationalen Forschungsprojekten



Förderung im ERA-Net „E-Rare“



Bisher zwei transnationale Förderbekanntmachungen veröffentlicht:

- 2007 (FR, IT, DE, ES, TRK, ISR) (6 Länder)
125 Anträge, 13 Projekte werden gefördert, ca. 10 Mio. €, 3 Mio. BMBF
- 2009 (FR, IT, DE, ES, TRK, ISR, NL, PT, AU, GR) (10 Länder)
150 Anträge, 16 Projekte werden gefördert, ca. 10 Mio. €, 3 Mio. BMBF
- Schlussfolgerung: großes Potential
erneute Bekanntmachungen für 2011 ff. geplant

Antragsverfahren:

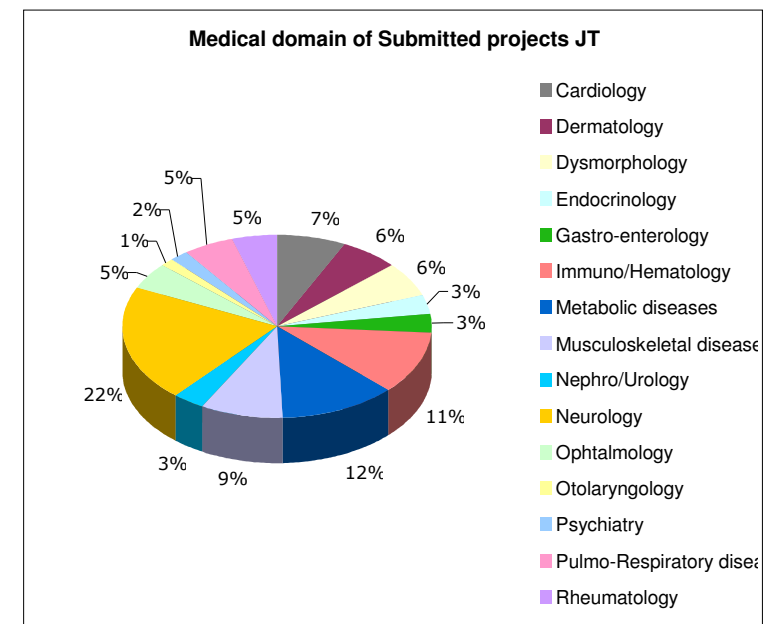
- 1 Antrag pro Konsortium; Beschränkung auf fokussierte Projekte (3-6 Partner)
- Gemeinsame Begutachtung durch einen internationalen Gutachterkreis
- Die nationalen Förderagenturen finanzieren « ihre » nationalen Arbeitsgruppen



Ein breites Spektrum an Forschungsansätzen möglich KEINE Präselektion einzelner Erkrankungen Bottom-up approach

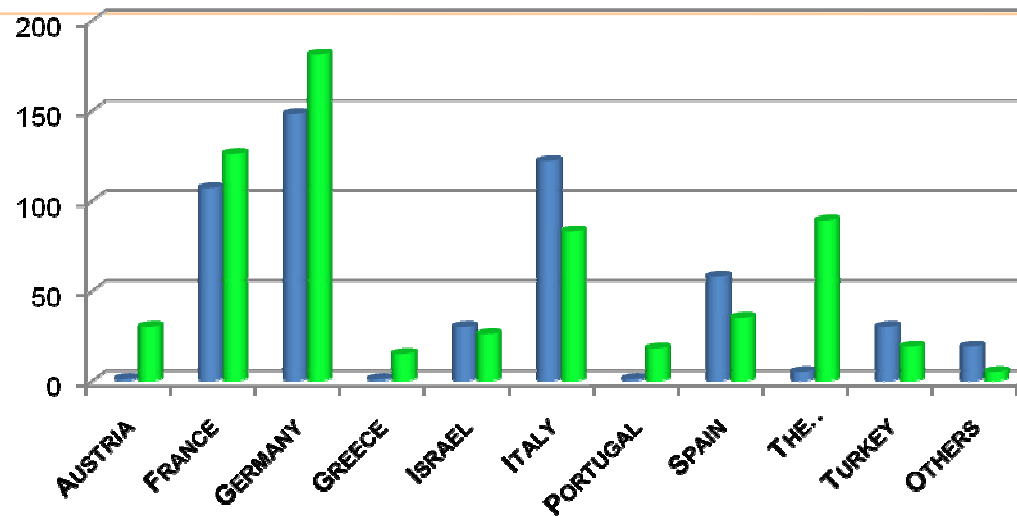
Transnationale kooperative
Forschungsanträge zu folgenden
Themengebieten:

- (1) Gemeinsame Nutzung von Patientenkohorten und Materialbanken zur Beschreibung von Krankheiten und für epidemiologische Studien
- (2) Charakterisierung genetischer bzw. molekularer Grundlagen spezifischer seltener Krankheiten, z.B. auch an Tiermodellen
- (3) Forschungsansätze zur Diagnose und Therapie von seltenen Erkrankungen
- (4) Patientenorientierte sozialwissenschaft-liche Forschung, Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie.

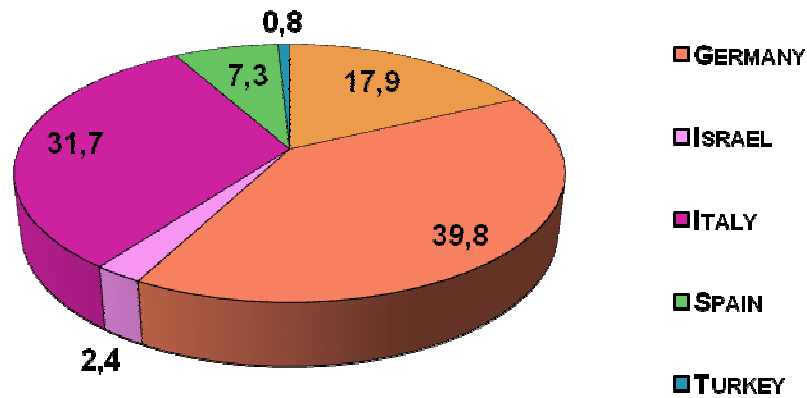




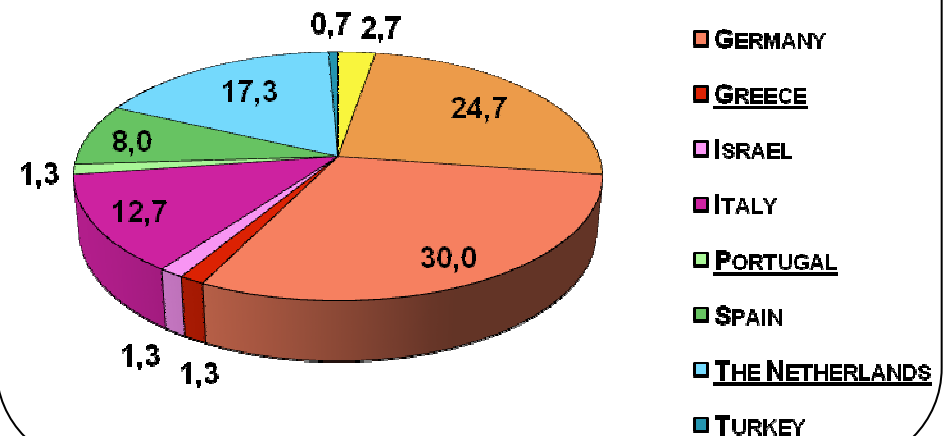
Deutsche Wissenschaftler sind stark vertreten:



JTC 2007 – Coordinators (%)



JTC 2009 – Coordinators (%)





Europäisches Forschungsrahmenprogramm: Forschungsmittel für seltene Erkrankungen

- Forschungsförderung erfolgt innerhalb des generellen Programms und der spezifischen Förderlinie für seltene Erkrankungen
- seit FP6 starke Vorselektion der Ausschreibung in Bezug auf Krankheitsgebiet
- meist Förderung größerer Kooperation mit 5 - 20 Partnern
- Deutsche Wissenschaftler stark beteiligt
- FP5: 1998–2002, 47 Projekte, 204 Mio. € (705 Partner, 108 aus Deutschland)
- FP6: 2002–2006, 56 Projekte, 218 Mio. € (776 Partner, 115 aus Deutschland)
- FP7: 2006-2013, bisher 20 Projekte, 75 Mio. €
- **Zusätzlich:** Förderung des ERA-Netzes E-RARE in FP6



OrphaNet database

Research in the field of RD: Where do we stand?

4 770 ongoing research projects, excluding clinical trials,
covering 2121 diseases

524 Gene search

701 Mutation search

255 Gene expression profile

346 Animal model creation/study

89 Biomarker development

313 Diagnostic tool/protocol development

353 Genotype/phenotype correlation

228 Epidemiological studies

174 Observational clinical studies

57 Preclinical cell therapy

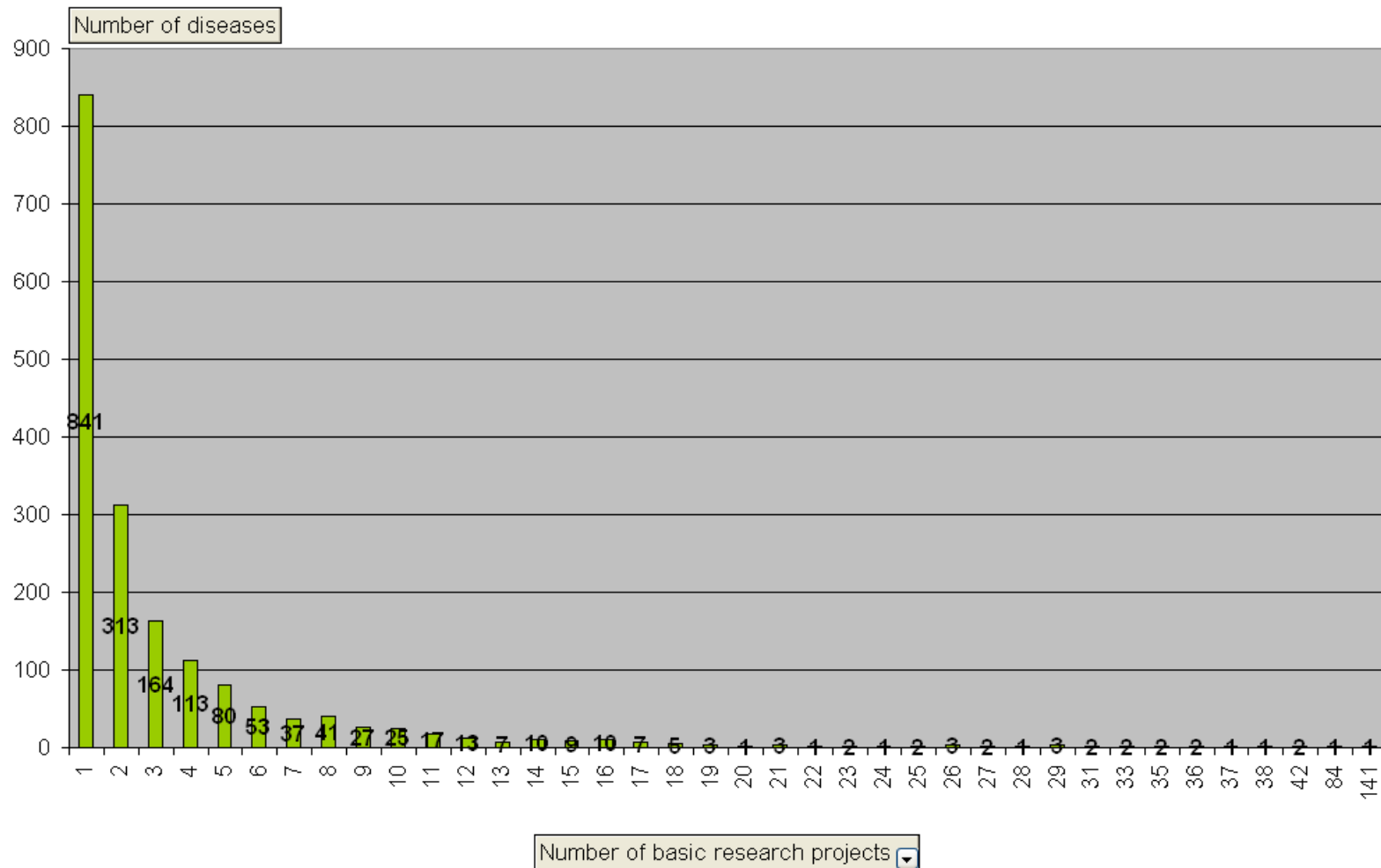
121 Preclinical gene therapy

128 Preclinical drug therapy



OrphaNet database

Distribution of number of diseases by number of basic research projects

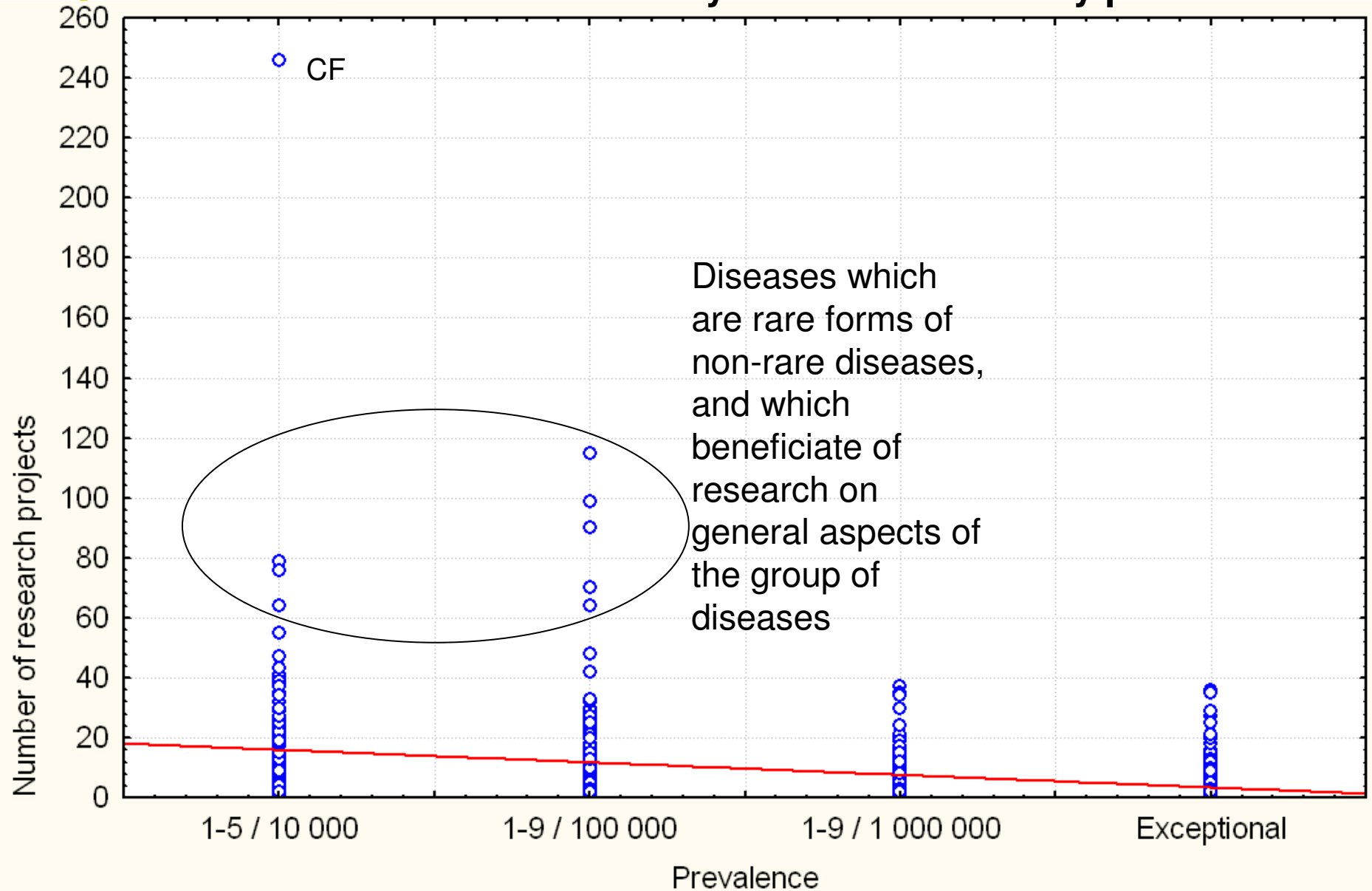




Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

OrphaNet database

Number of research projects by disease classed by prevalence

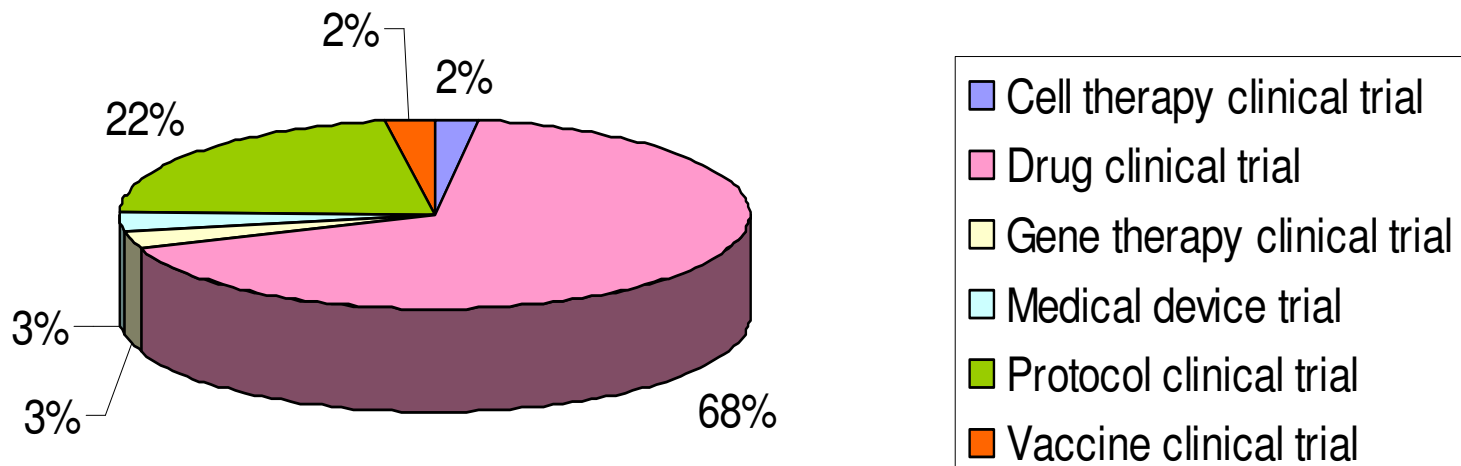




OrphaNet database

666 ongoing national or international
unique clinical trials for 312 diseases

Percentage of clinical trials by category



Rare Diseases with the highest number of clinical trials in Europe

Leukemia, myeloid, acute	45	Hodgkin lymphoma, classical	17
Leukemia, lymphoblastic, acute	34	Myeloma, multiple	17
Glioblastoma	32	Friedreich ataxia	16
Myelodysplastic syndromes	28	Mantle cell lymphoma	16
Cystic fibrosis	27	Ependymoma	14
Atypical hemolytic uremic syndrome	26	Leukemia, B-cell lymphocytic, chronic	14
Diffuse large B-cell lymphoma	20	Pulmonary fibrosis, idiopathic	14
Chronic myeloid leukemia	19	Follicular lymphoma	13
Astrocytoma	17	Leukemia, promyelocytic, acute	13
Graft versus host disease	17	Amyotrophic lateral sclerosis	12



Drug therapy: R&D by Medical Area

Number of products in development or with MA

Solid tumors	173	Ophthalmology	20
Neurology	151	Bone diseases	17
Haematology	118	Malformations	13
Metabolism	68	Gynecology	13
Dermatology	59	Psychiatry	13
Endocrinology	51	Hepatology	13
Rheumatology	38	Cardiology	10
Immunology	35	Vascular diseases	9
Infectiology	33	Intoxications	7
Gastroenterology	32	Allergology	6
Nephrology	27	Urology	2
Pneumology	23	Maxillofacial	2

Conclusion (Segolene Aime, OrphaNet)

No totally neglected areas

No clue = no research

Basic research goes on independantly from prevalence

Major achievements in gene identification translating into tests

Development in traditional areas for drug therapy + Additional Innovative approach with gene and cell therapy

Registries, European networks and patient organisations are determinants of R&D

Research requires a community of interested-parties to reach the critical mass

Disease-specific scientific output:

Diseases with more than 600 published papers have twofold higher likelihood to have a product compared to diseases with 200 papers



Empfehlung des Rates vom 08. Juni 2009 für eine Maßnahme im Bereich seltener Erkrankungen zur Forschung

1. **Laufende Forschung und deren Fördermittel** im nationalen und im gemeinschaftlichen Rahmen zu **ermitteln**, um den **aktuellen Stand der Forschung** im Bereich seltener Krankheiten festzustellen, die **Forschungslandschaft zu beurteilen** und die **Koordination** der gemeinschaftlichen, nationalen und regionalen Programme für seltene Krankheiten zu **verbessern**.
2. Den **Bedarf** an Grundlagenforschung, klinischer Forschung, translationaler Forschung und Sozialforschung auf dem Gebiet seltener Krankheiten zu **ermitteln** und festzustellen, wo dabei die **Prioritäten** liegen sollen, welche Mittel und Wege es zur Unterstützung dieser Forschungstätigkeiten gibt, und interdisziplinäre kooperative Konzepte zu fördern, die im Rahmen von nationalen und gemeinschaftlichen Programmen komplementär verfolgt werden sollen.
3. Die **Beteiligung nationaler Wissenschaftler an Forschungsprojekten zu seltenen Krankheiten zu fördern**, die auf geeigneter Ebene, einschließlich der Gemeinschaftsebene finanziert werden
4. In ihre Pläne oder Strategien **Bestimmungen zur Förderung der Forschung** über seltene Krankheiten aufzunehmen
5. Gemeinsam mit der Kommission den Ausbau der **Forschungszusammenarbeit mit Drittländern**, in denen über seltene Krankheiten geforscht wird, sowie generell den Austausch von Informationen und Fachwissen zu **erleichtern**.



EUROPLAN recommendations on Research on Rare diseases

Dedicated national research programs for rare diseases (basic, translational, clinical, public health and social research) are established and supported with dedicated funds, preferably for a long period. Research projects on rare diseases should be made identifiable and traceable within broader national research programs.

*Specific provisions are included in the national plans or strategies to promote appropriate collaborations of **Centres of Expertise or other structures of the health system**, with structures of the Research and Social Ministries/Departments for improving knowledge on different aspects of rare diseases.*

*National networks are promoted to foster research on rare diseases. Special attention is given to **clinical and translational research** in order to facilitate the application of new knowledge into rare disease treatment. Compilation and updating of a directory of teams carrying out research on rare diseases should be endorsed when feasible.*

Proper initiatives are developed to foster participation in cooperative international research initiatives on rare diseases, including the EU framework program and E-RARE. The national funding of these initiatives should be increased considerably.

*Specific **technological platforms and infrastructures** for rare disease research, including clinical research, are established and supported.*

Multi-centre national and trans-national studies are promoted, in order to reach a critical mass of patients for clinical trials and to exploit international expertise.

*Specific programs are launched for funding and/or **recruitment of young scientists** on rare diseases research projects.*

The assessment of already existing drugs in new combinations and in new indications is supported since it may be the most cost-effective way to improve treatment for patients with rare diseases



Fachzentren: Nutzen für Forschung und Versorgung

Eine gute **Verschränkung von Forschung mit der Versorgung** der Kranken verspricht Vorteile für alle Beteiligten:

Eine Verbesserung der Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen erfordert eine **bessere Nutzung verfügbaren Wissens** in der Routineversorgung. Dieses Wissens ist insbesondere bei wissenschaftlich tätigen, spezialisierten Ärzten angesiedelt und zusammengefasst. Die Patienten erhalten dort Diagnose und Therapien, die dem neuesten Stand des Wissens entsprechen.

In spezialisierten Zentren können Patientendaten und Proben besser koordiniert werden. Auch das systematische Zusammenfassen klinischer Daten in Registern erlaubt Fortschritte auf vielen Ebenen, von der Erforschung von Krankheitsursachen bis zu klinischen Studien.

Davon profitieren die Wissenschaft und langfristig die Patienten: die Forschung kommt schneller vorwärts. Die langwierige Entwicklung von Behandlungsverfahren und Medikamenten erfolgt effizienter zum Nutzen der Patientinnen und Patienten.



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

**und Dank an die Kollegen des ERA-Net
und an Frau Segolène Aimé für ihre Folien zur
Auswertungen der Forschungsdatenbank**



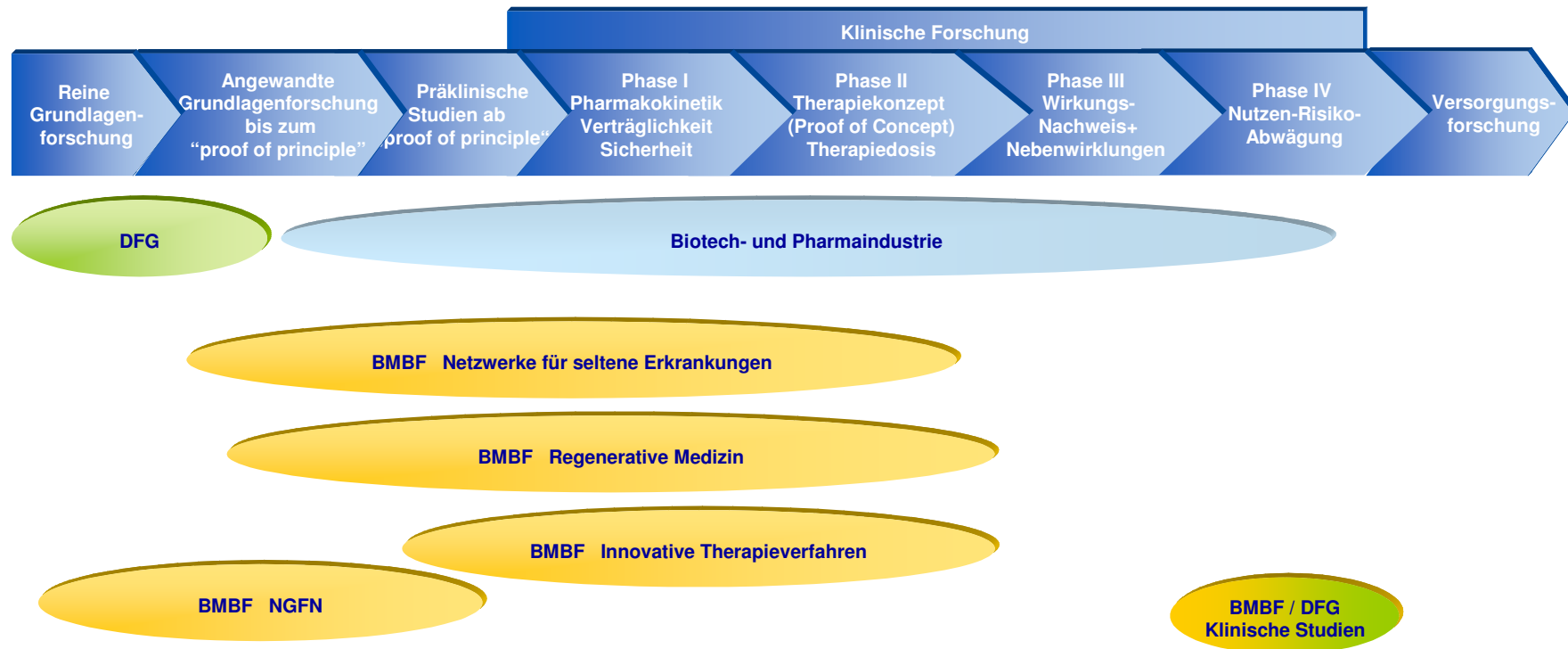
Empfehlung aus der Studie des BMG zu Maßnahmen im Bereich seltener Erkrankungen

Bedarf an:

- a) Epidemiologischer Bestandsaufnahme
- b) Registern
- c) Klinischen Studien
- d) Forschung zum Off-Label-Use



Hauptakteure der Forschungsfinanzierung zu seltenen Erkrankungen



BMBF zusätzlich: - Molekulare Diagnostik
- Aufbau von

Forschungsstrukturen



National activities (summary)

	GIS-IMR (France)	ISS (Italy)	ISCIH (Spain)	BMBF (Germany)	ZonMW Netherlands	TUBITAK (Turkey)	CSO MOH (Israel)
National Plan	In action 2005-2008	In preparation ?	In discussion	NO	NO	NO	NO
programme specific for RD	5-10 Mio. €	2004-2006 3,5 Mio. € 2006-2008 8,2 Mio. €	6-8 Mio. € /year	7,5 Mio. € / year	in discussion (postponed)	NO	NO
generic programmes			6-8 Mio. €	ca. 10 Mio. €	ca. 2,5 Mio € per year	ca. 0,5 Mio € per year	variable
timeline of programmes	2002-2008	2004-2006 2006-2008	4 year programmes	2009-2017	unlimited	unlimited	unlimited
deadlines for applications	every year	ad hoc	every year	3 years	every year	every year	every year
funding for	projects and networks	projects and networks	projects, networks and net center CIBER	networks	project and networks	projects	projects

List of non-tumours RD with over 3 orphan designations

Cystic Fibrosis	30	Pulmonary fibrosis, idiopathic	5
Pulm. Art. hypertension	13	Retinitis pigmentosa	5
Chronic pulm. hypertension	11	Sickle cell anaemia	5
Graft versus host disease	9	Tuberculosis	5
Acute respiratory distress	7	Beta-thalassemia	4
Amyotrophic lateral sclerosis	7	Haematopoietic cell transpl.	4
Spinal cord injury	7	Duchenne musc. dystrophy	4
Alpha-1 antitrypsin deficiency	6	Rejection corneal transplant.	4
		Scleroderma	4

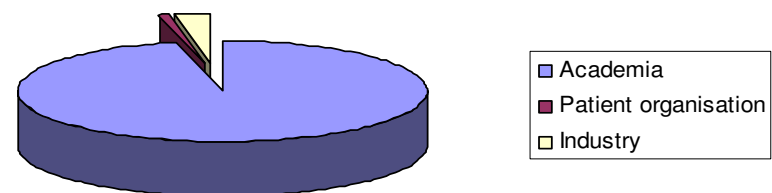
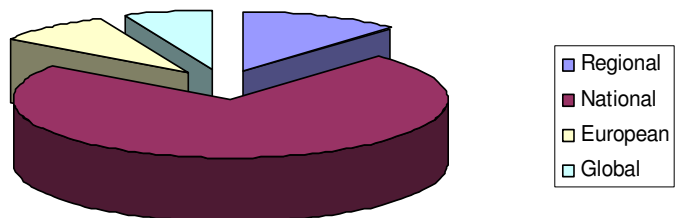
395 Registries as strategic tools

Number of patient registries per country

France	103	Ireland	9
Germany	51	Portugal	7
Great-Britain	50	Switzerland	6
Italy	47	Greece	2
Spain	28	Bulgaria	4
Belgium	19	Denmark	3
Netherlands	10	Romania	2
Austria	13		



Characteristics of Registries





Förderung von Netzwerken durch das BMBF



- In einer ersten Bekanntmachung wurden von 2003-2009 zehn nationale Netzwerke für seltene Erkrankungen mit rund 30 Mio. € gefördert
- **Fazit:** erfolgreiche Fördermaßnahme, großes Potential für die Erforschung von seltenen Erkrankungen in Deutschland
- Daher Einrichtung eines neuen, erweiterten Förderschwerpunkts im Oktober 2007
- Verlängerung der möglichen Förderperiode (max. 3 x 3 Jahre für neue Verbünde, vorher max. 5 Jahre)
- Substanzielle Erhöhung der Fördermittel: 7,5 Mio. € pro Jahr, d.h. 70 Mio. € in 9 Jahren
- Seit Ende 2008 Förderung von 16 Verbünden zu seltenen Erkrankungen (10 neue Verbünde, 6 Verlängerungen der vorherigen Netzwerke)



Aktuell geförderte Verbünde für seltene Erkrankungen



Thema des Verbundes
Epidermolysis bullosa
Leukodystrophien
Neurofibromatose Typ 1
Angeborene Störungen der Blutbildung
Erbliche Netzhauterkrankungen
Zelluläre Ansätze zur Therapie von seltenen Lungenerkrankungen
Diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen
Mitochondriale Erkrankungen
Sarkome
Skelettdysplasien
Imprinting-Erkrankungen
Muskeldystrophien
Primäre Immundefizienz-Erkrankungen
Autoimmunerkrankungen bei Kindern und Heranwachsenden
Uro-rektale Fehlbildungen
Ichthyosen

Forschung zu seltenen Erkrankungen in weiteren Fördermaßnahmen des BMBF - laufend oder Beginn in 2010

Fördermaßnahme	Anzahl Projekte	Erkrankungen	Förder- summe (Mio. €)
Nationales Genomforschungsnetz	4	Hirntumore, Leukämien, geistige Retardierung	20
Molekulare Diagnostik	4	Hirntumore, Morbus Wilson, Neurale Muskelatrophie	3,7
Regenerative Medizin	4	erbliche Stoffwechselstörungen, Hirschsprung Erkrankung, Hautfragilitäts-Syndrome, Muskeldystrophien	4,2
Innovative Therapien	8	Hirntumore, Blutbildungsstörungen, Stoffwechselerkrankung Morbus Gaucher, schwere Immundefekte	10
Klinische Studien	10	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Herpesencephalitis, Morbus Behcet, Muskeldystrophie, Nebennierenrindenkarzinom, Androgen Insensitivitäts Syndrom, Leukämien, Glioblastom, Multiples Myelom	13,7
IFB	1	Chronische Immundefizienz	25