

Ultra Orphan Drugs in der Onkologie

Eine Herausforderung für Patienten, Ärzte und die gesamte Gesellschaft

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) definiert ein Arzneimittel als „Orphan Drug“, wenn es der Diagnose, Prävention oder Behandlung von lebensbedrohlichen oder gravierenden Krankheiten dient, die weniger als 5 von 10000 Personen betreffen. Von „Ultra Orphan Drugs“, also sehr seltenen Medikamenten, spricht man, wenn damit weniger als 1 von 50000 Personen behandelt werden.



L'Agence européenne des médicaments (EMA) définit un médicament comme «Orphan Drug», quand il est utilisé pour le diagnostic, la prévention ou le traitement de maladies potentiellement mortelles ou graves qui affectent moins de 5 sur 10000 personnes. On parle de «Ultra Orphan Drugs», donc de médicaments très rares, quand, moins de 1 sur 50000 personnes sont traitées.

In Europa sind zirka 30 Millionen Menschen von einer seltenen Erkrankung betroffen, in der Schweiz wird die Zahl auf 500000 Menschen geschätzt (1). Insgesamt werden 5000 seltene Erkrankungen beschrieben, 80% davon sind genetisch bedingt (2). Nur für eine kleine Minderheit dieser Patienten gibt es wirksame und registrierte Medikamente und somit Behandlungsmöglichkeiten. Dies liegt zum einen an der durch die nur geringen Fallzahlen bedingten Schwierigkeit, valide, randomisierte Untersuchungen durchzuführen. Zum anderen sind die Gründe auch wirtschaftlicher Art. Aufgrund der geringen Absatzmöglichkeiten gibt es wenige Anreize für Pharmaunternehmen, die Entwicklung solcher Therapien zu finanzieren und den langen Weg von der Entdeckung eines Moleküls bis hin zur Markteinführung zu durchlaufen. Viele der seltenen Erkrankungen betreffen Stoffwechselanomalien. In diesem Artikel soll jedoch vor allem auf onkologische Erkrankungen eingegangen werden.

Anhand zweier kurzer aktueller Fallbeispiele aus unserer Klinik möchten wir im Folgenden versuchen, diese für die Betroffenen grosse Problematik darzulegen.

Fallbeispiele

Eine 52-jährige Patientin wurde uns zur weiteren Abklärung einer seit einigen Monaten progredienten Hämolyse zugewiesen. Die ansonsten gesunde Frau berichtete von einer seit mehreren Jahren bestehenden, in letzter Zeit deutlich progredienten allgemeinen Müdigkeit, Kraftlosigkeit und Leistungsschwäche. Die Patientin war zum Zeitpunkt der Erstkonsultation nicht mehr in der Lage, ihrer gewohnten Arbeit nachzugehen. Aufgrund der im Vordergrund stehenden Leistungsintoleranz wurden bereits durch den Hausarzt diverse Untersuchungen, inklusive pneumologischer und kardiologischer Abklärungen durchgeführt, welche allesamt keine relevanten



Dr. med. Christoph Leitner
Chur



Dr. med. Richard Cathomas
Chur

Befunde zeigten. Erst mittels einer durchflusszytometrischen Untersuchung des peripheren Blutes konnten eindeutig FLAER-negative Zellpopulationen innerhalb der Monozyten und der Granulozyten nachgewiesen werden. Dies entspricht dem Nachweis eines PNH-Klons, und somit konnte die seltene Diagnose einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) gestellt werden. Die Prävalenz dieser Erkrankung wird auf 1/100000 bis 1/500000 Einwohner geschätzt. Es handelt sich dabei um einen erworbenen Defekt im Glycosylphosphatidylinositol-(GPI)-Protein aufgrund einer Abnormalität im PIG-A-Gen. Dies führt zu einer partiellen oder kompletten Abwesenheit sämtlicher GPI-gebundenen Proteine, was eine erhöhte Sensitivität gegenüber der hämolytischen Aktivität von Komplementfaktoren bewirkt. Daraus resultierende Symptome sind insbesondere die auch bei dieser Patientin im Vordergrund stehende Hämolyse. Diese wiederum kann unabhängig vom Hämoglobinspiegel zu exzessiver Fatigue sowie zu ösophagealen Spasmen, Nierenschädigung und pulmonaler Hypertension führen. Ausserdem ist eine PNH mit einem erhöhten Risiko von venösen Thrombosen assoziiert. Schliesslich handelt es sich bei der PNH um eine Stammzellen-Erkrankung, weswegen sich im weiteren Verlauf Erkrankungen wie ein myelodysplastisches Syndrom, eine aplastische Anämie oder eine akute Leukämie entwickeln können.

Zusammengefasst ist die PNH eine Erkrankung mit deutlicher Morbidität und Mortalität. Die einzige potenziell kurative Behandlung ist eine allogene hämatopoetische Stammzellentransplantation, welche jedoch ausschliesslich bei Patienten mit schwerer aplastischer Anämie oder Zytopenien durchgeführt werden soll. Für Patienten, welche transfusionsabhängig sind oder an deutlich limitierenden Symptomen leiden, stellt der Einsatz des monoklonalen Antikörpers Eculizumab (Soliris®) eine wirksame Therapieoption dar (3). Schon zwei Monate nach Beginn die-

TAB. 1 Verzeichnis derzeit registrierter hämato-onkologischer Orphan Drugs mit europäischer Marktzulassung		
Handelsname	Wirkstoff	Indikation
Adcetris	Brentuximab-Vedotin	Morbus Hodgkin Anaplastisches grosszelliges Lymphom
Arzerra	Ofatumumab	Chronische lymphatische Leukämie
Atriance	Nelarabin	Akute lymphoblastische T-Zell-Leukämie Lymphoblastisches T-Zell-Lymphom
Bosulif	Bosutinib	Ph+ chronische myeloische Leukämie
Ceplene	Histamindihydrochlorid	Akute myeloische Leukämie
Dacogen	Decitabin	Akute myeloische Leukämie
Evoltra	Clofarabin	Akute lymphatische Leukämie
Gliolan	5-Aminolevulinsäure	während Chirurgie bei malignem Gliom
Iclusig	Ponatinib	Chronische myeloische Leukämie Ph+ akute lymphatische Leukämie
Imnovid	Pomalidomid	Multiples Myelom
Jakavi	Ruxolitinib	Primäre und sekundäre Myelofibrose
Litak	Cladribin	Haarzelleukämie
Lysodren	Mitotane	Fortgeschrittenes Nebennierenkarzinom
Mepact	Mifamurtid	Osteosarkom
Mozobil	Plerixafor	Stammzellmobilisation
Nexavar	Sorafenib	Hepatozelluläres Karzinom Nierenzellkarzinom
NPlate	Romiplostim	Immunthrombozytopenie
Revlimid	Lenalidomid	Multiples Myelom Myelodysplastisches Syndrom
Soliris	Eculizumab	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
Savene	Dexrazoxane	Paravasation von Anthrazyklinen
Sprycel	Dasatinib	Chronische myeloische Leukämie Ph+ akute lymphatische Leukämie
Tasigna	Nilotinib	Chronische myeloische Leukämie
Tepadina	Thiotepa	Konditionierung vor Stammzelltransplantation
Thalidomid	Thalidomid	Multiples Myelom
Torisel	Temsirolimus	Nierenzellkarzinom Mantelzelllymphom
Vidaza	Azacitidin	Myelodysplastisches Syndrom Chronische myelomonozytäre Leukämie Akute myeloische Leukämie
Xagrid	Anagrelid	Essenzielle Thrombozytämie
Xaluprin	Mercaptopurin	Akute lymphatische Leukämie
Yondelis	Trabectedin	Liposarkom, Leiomyosarkom Ovarialkarzinom

Farbig hervorgehoben sind Ultra Orphan Drugs (geschätzte Prävalenz der behandelten Erkrankung < 1:50000).
Auf die genaue Indikationsbeschreibung wurde aus Platzgründen verzichtet.

Modifiziert aus orpha.net (5).

ser Therapie konnten bei unserer Patientin nicht nur beinahe eine Normalisierung sämtlicher Laborwerte, sondern vor allem auch eine deutliche Verbesserung des Allgemeinzustandes erreicht werden. Entsprechend der oben genannten Krankheitsprävalenz kann dieses Medikament als Ultra Orphan Drug bezeichnet werden. Die jährlichen Kosten für diese meist lebenslang notwendige Therapie betragen 450 000 Franken. Hochgerechnet auf unsere Patientin könnten die Kosten dieser Therapie, unter Annahme eines durchschnittlichen Lebensalters von 84 Jahren, etwa 14,5 Mio. Franken betragen.

Ein anderes Beispiel einer sehr seltenen Erkrankung fanden wir bei einem 70-jährigen Patienten, welcher an einem Neben-

nierenrindenzellkarzinom erkrankt ist. Dieses konnte initial operativ im Gesunden entfernt werden. Als mögliche adjuvante Behandlungsoption dieser Erkrankung mit schlechter Prognose wird das Medikament Mitotane (Lysodren®) angesehen, welches wir aufgrund der Tumorgrosse, der hohen Mitoserate und des Nachweises intraoperativer Tumorverletzungen im Sinne der potenziell bestmöglichen Therapie auch als indiziert sahen. Das Wissen zur Effizienz dieses Medikaments in der adjuvanten Situation beschränkt sich allerdings auf wenige retrospektive Untersuchungen (4). Mitotane ist ein oral einzunehmendes Medikament, wirkt zytostatisch nur auf Zellen der Nebennierenrinde, und der Einsatz beschränkt sich auf das Nebennierenrindenzellkarzinom. Mitotane ist in der Schweiz nicht

erhältlich und muss aus dem Ausland eingeführt werden. Im Rahmen eines Krankenkassenwechsels seitens des Patienten wurden die Kosten dieser zuerst gutgesprochenen peroralen Therapie (ca. 2500 Franken pro Monat in maximaler Dosierung) vom neuen Versicherer zuerst nicht mehr übernommen. Der Vertrauensarzt berief sich dabei auf die mangelnde Evidenz und somit auf das in seiner Interpretation nicht ausreichend vorhandene Kosten-Nutzen-Verhältnis. Ein schriftliches Wiedererwägungsgesuch und ein telefonisches Gespräch mit dem Vertrauensarzt führten zu einer beschränkten Kostengutsprache für vorerst 3 Monate. Während der vier Wochen, in welchen die Kostenübernahme nicht gesichert war, wurde das Medikament durch den Patienten aus Sorge vor finanziellen Schwierigkeiten selbständig abgesetzt. Leider musste in der folgenden Verlaufskontrolluntersuchung ein Tumorrezidiv festgestellt werden.

In Europa zugelassene Orphan Drugs

Bis heute sind 67 Arzneimittel in Europa als Orphan Drugs zugelassen. Zirka 40% davon sind für onkologische Indikationen bestimmt (5). In Tabelle 1 findet sich in alphabetischer Reihenfolge eine Übersicht der derzeit registrierten hämato-onkologischen Orphan Drugs und Ultra Orphan Drugs.

Rechtliche und politische Hintergründe

Nicht alle dieser Arzneimittel sind zwangsläufig in allen europäischen Ländern zugänglich. Vielmehr hängt die Verfügbarkeit von nationalen Vermarktungsstrategien und politischen Entscheidungen ab.

Die grossen Investitionen, welche bei der Herstellung eines Medikaments von der Grundlagenforschung und klinischen Forschung über gesetzliche Zulassungsbestimmungen bis hin zur Marktreife anfallen, rechnen sich nur bei vorhandener Nachfrageerwartung. Diese Nachfrage ist bei den Orphan- und Ultra-Orphan-Medikamenten oft nicht gegeben. Aufgrund des Grundrechts der Menschheit auf Gesundheit ist es jedoch schwierig zu erklären, wie statistische Seltenheit einer Krankheit ein Grund sein kann, die davon betroffenen Menschen zu diskriminieren. Hier kommen übergeordnete Institutionen, wie die einzelnen Staaten, die europäische Union (EU) und die Weltgesundheitsbehörde (WHO) ins Spiel, welche durch Gesetzgebungen und Auftragsforschungen zur Besserung der Situation beitragen können.

Mit Hilfe verschiedener Anreize für Pharmaunternehmen wurde in den letzten Jahren versucht, die Entwicklung von neuen Behandlungen für seltene Krankheiten voranzutreiben. Beispielsweise wurden neben diversen finanziellen Zuwendungen, Unterstützung bei der Erstellung eines Prüfplans, Zugang zum zentralisierten Verfahren für die Marktzulassung und den Medikamentenentwicklern auch ein Alleinvertriebsrecht von bis zu zehn Jahren zugesagt (Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates). Dies steigerte die Rentabilität der Investitionen deutlich.

Die EU-Strategie zur Förderung von Orphan Drugs ist ein Erfolg. Jedoch haben es viele Mitgliedsstaaten lange versäumt, für den uneingeschränkten Zugang zu allen zugelassenen und genehmigten Orphan Drugs zu sorgen.

Mit dem Ziel, eine allgemeine Gemeinschaftsstrategie für die Unterstützung der Mitgliedsstaaten in der Sicherstellung wirksamer und effizienter Erforschung und Behandlung seltener Erkrankungen in Europa zu etablieren, wurde der Europlan erstellt (6). Sel-

tene Krankheiten sollen künftig besser erkannt und ins Bewusstsein gerückt werden. Strategien zur Bekämpfung seltener Krankheiten in den Mitgliedstaaten sollen gefördert und eine gesamteuropäische Zusammenarbeit, Koordinierung und Regelungen im Bereich seltener Krankheiten entwickelt werden. Im Zusammenhang mit dem Europlan wurde ein Sachverständigenausschuss (EUCERD) eingesetzt, in welchem auch die Schweiz vertreten ist.

Solche Förderungen wurden aber teilweise von Pharmaunternehmen ausgenutzt. Durch die Neu-Lizenzierung von bereits für andere Indikationen etablierten Wirkstoffen als Orphan Drugs konnte deren Preis deutlich erhöht werden. Beispielsweise betragen die Kosten für 1 Gramm Ibuprofen zur Analgesie in Grossbritannien 0,8 britische Pfund, während für dasselbe Medikament in selber Dosierung 6575 britische Pfund zur intravenösen Behandlung eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli bezahlt werden müssen (7). Solche und ähnliche Auswüchse führen dazu, dass das Kosten-Nutzen-Verhältnis der Medikamente von den Versicherern als nicht mehr angebracht beurteilt wird, was wiederum dazu führt, dass den betroffenen Patienten der Zugang zu den Medikamenten weiter verwehrt bleibt.

Situation in der Schweiz

Derzeit werden in der Schweiz die Kosten von nicht in der Spezialitätenliste aufgeführten Präparaten von der Krankenkasse nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes gemäss Artikel 71 der Verordnung über die Krankenversicherung (KVV) unter folgenden Voraussetzungen übernommen: a) das Medikament ist Teil eines Behandlungskomplexes, b) vom Einsatz des Arzneimittels wird ein grosser therapeutischer Nutzen gegen eine Krankheit erwartet, die tödlich verlaufen oder schwere und chronische gesundheitliche Beeinträchtigungen nach sich ziehen kann, und c) wenn es keine therapeutische Alternativen gibt. Gleichzeitig müssen die zu übernehmenden Kosten in einem angemessenen Verhältnis zum therapeutischen Nutzen stehen (WZW-Kriterien: Wirksamkeit, Zweckmässigkeit, Wirtschaftlichkeit).

Mit dem Ziel, diese Gesetzgebung bestmöglich umsetzen zu können, wurde von der Schweizer Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte ein Instrument zur allgemeinen Nutzenbewertung von Arzneimitteln erarbeitet. Es handelt sich um das mittlerweile etablierte sogenannte 9-Felder-Modell, in welchem der Nutzen des Einsatzes eines Arzneimittels mittels Beurteilung der wissenschaftlichen Evidenz und des Ausmasses des medizinischen Effekts (in der Onkologie mittels Überlebenszeit und progressionsfreier Zeit gemessen) beurteilt wird. Durch die Kombination der Beurteilung der wissenschaftlichen Evidenz und dem medizinischen Effekt können vier Nutzenkategorien eingeteilt werden.

Es ist Aufgabe des behandelnden Arztes, den Nutzen nicht gelisteter Medikamente mit dem Patienten direkt zu diskutieren. Die Nutzenbeurteilung kann dem Gesuch um Kostenübernahme beigefügt und somit ein effizienterer Kostengutspracheprozess unterstützt werden.

Aktuell wird in der Schweiz eine kontroverse Diskussion darüber geführt, ob Patienten mit seltenen Erkrankungen ausschliesslich an spezialisierten Zentren behandelt werden dürfen (Verordnung zur Hochspezialisierten Medizin, HSM). Die Resultate dieses politischen Prozesses sind abzuwarten und könnten in den nächsten Jahren zu neuen Strukturen in der Behandlung dieser Erkrankungen führen.

Patientenorganisationen und Interessensgemeinschaften

Die Schwierigkeiten, welchen sich die wichtigsten Personen in dieser Diskussion, nämlich die betroffenen Patienten, stellen müssen, betreffen unter anderem falsche oder verspätete Diagnosestellungen, fehlende praktische Unterstützung im Alltag und die damit verbundene psychische Belastung, sowie vor allem ein Mangel an kompetenten Informationen. Abhilfe für diese Schwierigkeiten wollen Patientenorganisationen schaffen. Durch eine Vereinigung zu nationalen und internationalen Allianzen wird versucht, politischen Einfluss zu erzielen. Die gesamteuropäische Allianz „Eurordis“ vereint so beispielsweise 480 Patientenorganisationen aus 45 Ländern (8), während der im 2010 gegründeten „ProRaris“ 37 Patientenorganisationen aus der Schweiz angehören (9). Ein Informationsportal für seltene Erkrankungen und deren Behandlungen bildet das Orphanet (10). Mittlerweile sind dabei fast 40 Staaten, inklusive der Schweiz, beteiligt. Rare Cancers Europe (11) ist eine Initiative aus 30 verschiedenen Interessensgruppen, welche sich dafür einsetzt, dass seltene Krebserkrankungen auch auf politischer Ebene diskutiert werden.

Gesellschaftspolitische Herausforderung

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass zu günstige und somit für die Pharmaunternehmen unrentable Medikamente dazu führen, dass sie nicht entwickelt werden. Zu teure Medikamente führen dazu, dass die Kosten eine übermässig hohe Belastung für das Gesundheitssystem und somit die Gesellschaft darstellen und deshalb vom Versicherer nicht übernommen werden. In beiden Fällen wird dem betroffenen Patienten das Recht auf eine Heilungschance verwehrt.

Insgesamt führen also der Einsatz von Orphan-Medikamenten und die damit verbundenen finanziellen Belastungen zu einer Diskussion, in welcher das Interesse des einzelnen Betroffenen dem Interesse der Gesellschaft gegenüber steht. Neben den finanziellen Herausforderungen gilt es künftig auch, die juristischen, politischen und vor allem ethischen Schwierigkeiten besser zu meistern.

Im Rahmen des 3. Internationalen Tages der Seltenen Krankheiten in der Schweiz im Februar 2013 kündigte der Direktor des Bundesamtes für Gesundheit die Ausarbeitung eines nationalen Aktionsplanes für seltene Krankheiten für das zweite Quartal 2014 an.

Dr. med. Richard Cathomas

Dr. med. Christoph Leitner

Abteilung für Hämatologie und Onkologie
Kantonsspital Graubünden
Loëstrasse 170, 7000 Chur
richard.cathomas@ksgr.ch

+ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Lazor R, D'Amato D L. Seltene Erkrankungen: 30 Millionen Menschen in Europa sind betroffen. Schweiz Ärztezeitung. 2008;89(15):636-638.
2. Committee for orphan medicinal products and the european medicines agency scientific secretariat (2011). European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. Nat Rev Drug Discov 10:342-349.
3. Hillmen P, Hall C, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2004;350(6):552-559.
4. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. N Engl J Med 2007;356(23):2372-2380.
5. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Verzeichnis_der_in_Europa_zugelassenen_Orphan_Drugs.pdf
6. http://www.euoplanproject.eu/_newsite_986989/index.htmlwww.eurordis.org
7. Ferner R, Hughes D. The problems of orphan drugs. BMJ 2010;341:c6456.
8. www.eurordis.org
9. www.proraris.ch
10. www.orphanet.ch
11. www.rarecancerseurope.org

Take-Home Message

- ◆ Ein Arzneimittel ist ein Orphan Drug, wenn damit Krankheiten behandelt werden, die weniger als 5 von 10000 Menschen betreffen. Ultra Orphan Drugs dienen der Diagnose, Prävention oder Behandlung von lebensbedrohlichen oder gravierenden Krankheiten, die weniger als 1 von 50000 Personen betreffen
- ◆ 67 Arzneimittel sind derzeit in Europa als Orphan Drugs am Markt zugelassen
- ◆ Betroffene von seltenen Erkrankungen leiden unter anderem an falscher oder verspäteter Diagnosestellung, fehlender praktischer Unterstützung im Alltag und einer damit verbundenen psychischen Belastung sowie vor allem an einem Mangel an kompetenten Informationen
- ◆ Aufgrund der teilweise enormen Medikamentenkosten steht das Interesse des Einzelnen, der von einer seltenen Erkrankung betroffenen ist, oft im Gegensatz zum Interesse der Gesellschaft. Dadurch entstehen schwierige gesellschaftspolitische und ethische Fragen

Message à retenir

- ◆ Un médicament est un orphan drug si des maladies sont traitées avec ce médicament, qui concernent moins de 5 sur 10000 personnes. Les Ultra Orphan Drugs servent au diagnostic, à la prévention ou au traitement de maladies mortelles ou graves qui touchent moins de 1 personne sur 50000
- ◆ 67 médicaments sont actuellement approuvés sur le marché en Europe en tant que Orphan Drugs
- ◆ Les personnes atteintes de maladies rares souffrent entre autres d'un diagnostic faux ou tard, d'un manque de soutien concret dans la vie quotidienne et par conséquent d'un stress mental, et en particulier d'un manque d'information compétente
- ◆ En raison des coûts parfois énormes des médicaments, l'intérêt de la personne qui est touchée par une maladie rare est souvent contraire aux intérêts de la société. Cela donne lieu à des problèmes socio-politiques et éthiques difficiles