

Bericht über den Workshop der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 12. Mai 2009 in Berlin

„Arzneimitteltherapie seltener Krankheiten – Herausforderungen und Chancen“

Prof. Peter Scriba begrüßte die 85 Teilnehmer aus Akademia, Ministerien, Behörden, Krankenkassen und Industrie und verwies in seiner Einführung auf die inzwischen 52 zugelassenen Arzneimittel gegen seltene Krankheiten und 600 weitere, die derzeit entwickelt werden. Anschließend gab er einen kurzen Ausblick auf das Programm.

Prof. Rembert Elbers / Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gab eine „Allgemeine Einführung/ Regulatorische Rahmenbedingungen für die Entwicklung und Zulassung von Orphan Medicinal Products“. Da auch Patienten mit seltenen Krankheiten einen ethisch-moralischen Anspruch auf Behandlung mit geprüften wirksamen und sicheren Arzneimitteln haben und deren Entwicklungskosten unter normalen Bedingungen nicht refinanziert werden können, wurde mit der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 seit Anfang 2000 ein Ausgleich geschaffen (10 Jahre Marktexklusivität, kostenlose Beratung beim Prüfprotokoll, Reduzierung der Zulassungsgebühren, leichter Zugang zu EU-Förderprogrammen). Er erläuterte die Definition eines Orphan-Arzneimittels (max. 5 von 10.000 Einwohnern in der EU betroffen oder keine wirtschaftliche Entwicklung möglich; lebensbedrohliche oder zu dauernder Behinderung führende Krankheit, das Verfahren der Zuerkennung des „Orphan“-Status durch den Ausschuss für Arzneimittel gegen seltene Krankheiten (COMP) bei der europäischen Zulassungsagentur EMEA sowie dessen Zusammensetzung und das spätere normale Zulassungsverfahren für Orphan-Medikamente.

Seite 1/6

Kontakt:

Dr. Siegfried Throm
Telefon 030 20604-301
info@paul-martini-stiftung.de

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
www.paul-martini-stiftung.de

Prof. Reinhard Berner / Universitätsklinikum Freiburg ging in seinem Beitrag „Orphan Diseases und Orphan Drug-Entwicklung im Kindes- und Jugendalter“ zunächst auf die Begriffe rare, neglected und orphan disease ein. Nach der EU-Definition seien 40.000 Betroffene die Obergrenze für eine „Orphan“-Krankheit in Deutschland. 75 % betreffen bevorzugt/ausschließlich Kinder. 30 % der Patienten mit seltenen Krankheiten sterben vor Erreichen des 5. Lebensjahres. Dazu gehören z. B. Entwicklungs- und metabolische Störungen. Die Hauptprobleme liegen in falschen/verzögerten Diagnosen, unzureichenden Informationen/medizinischem Kenntnisstand und fehlenden Versorgungsstrukturen. Er forderte mehr Grundlagenforschung und Industrieaktivitäten, einen nationalen gesellschaftlichen/akademischen Aktionsplan, eine bessere Erfassung und Dokumentation seltener Krankheiten und verstärkte Investitionen in Forschungsprogramme, die national/international abgestimmt sind. Aufgrund der EG-Verordnung zu Orphan-Medikamenten habe es seit 2000 über 600 Zuerkennungen des „Orphan“-Status gegeben, wobei 10 % ausschließlich und 45 % auch Kinderkrankheiten betreffen. Abschließend stellte er eine Reihe von Wirkstoffen wie Metformin und Bisphosphonate vor, die außerhalb der zugelassenen Anwendungsbereiche („Off-Label“) bei Kindern eingesetzt werden.

Seite 2/6

Prof. Stephan vom Dahl / St. Franziskus-Hospital Köln zeigte in seiner Präsentation „Enzymersatztherapien bei seltenen Stoffwechselstörungen – Herausforderungen und Chancen; Sicht der Klinik“ ausgehend von den Ausgaben für Präparate gegen M. Gaucher und M. Fabry auf, welche großen Fortschritte bei der Behandlung einiger seltener, vererbter Stoffwechselstörungen (derzeit sind 70 lysosomale Speicherkrankheiten bekannt) entwickelt wurden. Von M. Gaucher sind insbesondere Knochen und Milz betroffen, und zur Erreichung der Therapieziele bei Kindern stehen derzeit zwei Medikamente (Miglustat für leichte Fälle und das Enzymersatzpräparat Glucocerebrosidase) zur Verfügung; einige weitere befinden sich in Entwicklung. Die Erfolgsquote (number needed to treat, NNT) einer 4jährigen Enzymersatztherapie liegt bei 2 bis 15, und die allgemeine Lebenserwartung ist gegenüber Gesunden um 9 bis 13 Jahre vermindert. Abschließend nannte er einige Herausforderungen, die es zu meistern gilt, und verwies auf die Arbeitsgemeinschaft für Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin (ASIM), die die Behandlung erwachsener Patienten sicherstellen bzw. verbessern will.

Dr. Hans Peter Schulz / Genzyme trug zum Thema „Enzymersatztherapien bei seltenen Stoffwechselstörungen – Herausforderungen und Chancen; Sicht der Industrie“ vor. Zunächst ging er kurz auf die Historie der Firma Genzyme und die Meilensteine bei der Erforschung und Behandlung lysosomaler Speicherkrankheiten ein. Dabei verdeutlichte er auch den hohen Aufwand bei der Erforschung und Entwicklung, der gentechnischen Herstellung sowie für Aktivitäten nach der Zulassung (Finanzierung von firmenunabhängig geführten Registern; weitere Studien), der trotz der geringen Patientenzahl refinanziert werden müsse. Das als Auflage im Zulassungsverfahren 1991 eingerichtete M. Gaucher-Register erfasst inzwischen rund 5.500 Patienten weltweit und das für M. Fabry seit 2001 über 3.000 Patienten. Beide Register generieren eine wachsende Zahl von Publikationen. Nach etwa 100 Jahren Vorlaufzeit gibt es jetzt für sechs lysosomale Speicherkrankheiten gute Therapiemöglichkeiten, und für einige weitere sind solche in Entwicklung.

Seite 3/6

Dr. Nicola Gökbüget / Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main sprach über „Therapiemöglichkeiten von Leukämien – Herausforderungen und Chancen; Sicht der Klinik“. Akute lymphatische Leukämien (ALL) sind selten: Selbst Fachärzte sehen nur 1 bis 10 ALL-Patienten im Jahr. 1978 betrug die Überlebensrate lediglich 8 %. Durch entsprechende Förderung des Bundesforschungsministeriums (BMBF) konnte mit 7 konsekutiven Therapiestudien hier der internationale Goldstandard gesetzt und die Überlebensrate stark (auf 50 %) verbessert werden. Heute werden 50 bis 90 % aller ALL-Patienten in Studien behandelt. Diese Erfolge sind z. T. der Stammzelltherapie bei Hochrisikopatienten, aber auch mehreren Medikamenten wie Kinasehemmern und Antikörpern zu verdanken. So konnte in bestimmten Untergruppen durch die zusätzliche Gabe von Imatinib das Überleben von 10 % auf 50 bis 70 %, bei Chemotherapie durch Rituximab von 50 % auf 80 bis 90 % verbessert werden, und durch Nelarabin in Verbindung mit einer Stammzelltransplantation von 5 auf 32 %. Multizentrische Studiengruppen sind Netzwerke für eine effektive und praxisnahe klinische Forschung und damit kompetente Ansprechpartner für die Industrie. Als Herausforderungen nannte sie komplexere und kostenintensivere Therapien, die erforderlichen Langzeitbeobachtungen, die Personalknappheit, das Fehlen der Basisfinanzierung und die Erschwernisse für Therapiestudien durch die 12. Novellierung des Arzneimittelgesetzes.

Dr. Peter Schuld / Novartis Pharma, Italien steuerte zu „Therapiemöglichkeiten von Leukämien – Herausforderungen und Chancen“ die Sicht der Industrie bei. Leukämien machen nur 3 % der onkologischen Erkrankungen aus, wobei die chronische myeloische Leukämie (CML) 15 bis 20 % der adulten Leukämien darstellt. Bei 95 % der CML-Patienten sei eine genetische Anomalie (Philadelphia-Chromosom) zu beobachten, die mit Imatinib behandelt werden kann. Dadurch konnte die Überlebensrate nach 7 Jahren auf 86 % verbessert werden. Für solche Patienten, die nicht mehr auf Imatinib ansprechen, sind inzwischen weitere Kinasehemmer verfügbar und eine Vielzahl weiterer therapeutischer Optionen in der klinischen Erprobung. Parallel dazu wurden die Methoden des Therapiemonitorings durch Fortschritte in der Molekularbiologie und der Pharmakokinetik stark erweitert. Um die Herausforderungen der Individualisierung der Therapie und der damit verbundenen Segmentierung der Patienten zu meistern, sind klinische Studien gerade bei seltenen Erkrankungen nur bedingt möglich. Eine Chance für einen weiteren Erkenntniszugewinn liegt in überregionalen Kooperationen zwischen akademischer Forschung und Industrie, wie sie an einem Beispiel der Kooperation zwischen dem Europäischen Leukämie-Netzwerk und Novartis 'EUTOS' vorgestellt wurde.

Seite 8/6

Dr. Birgit Wetterauer / Bundesministerium für Bildung und Forschung, Berlin informierte über „Forschungsförderung für seltene Erkrankungen“. Aufgrund der speziellen Herausforderungen bei seltenen Krankheiten hat sich das BMBF für einen „Bottom-up“-Ansatz ohne Vorgaben von Krankheitsgebieten, aber mit den Schwerpunkten Translation, kritische Masse und interdisziplinäre Vernetzung entschieden. In der ersten Phase wurden 10 nationale Netzwerke gefördert. In der Zwischenbegutachtung wurde die Arbeit der Netzwerke und die Maßnahme als Ganzes als beispielhaft in Europa bewertet. In der Folge wurde entschieden, die Maßnahme 2007 neu auszuschreiben. Im Ergebnis werden nun 16 Netzwerke über einen Zeitraum von max. 3x3 Jahren mit ca. 7,5 Mio. Euro pro Jahr gefördert. Spezifische Förderprogramme für seltene Erkrankungen gibt es außer in Deutschland auch in Frankreich und Italien. Aber auch bei allgemeinen Förderprogrammen schneiden Anträge zu seltenen Erkrankungen gut ab. Darüber hinaus haben sich in dem ERA-Net E-RARE mehrere nationale Förderorganisationen zusammengeschlossen, um eine bessere Koordinierung zu erreichen. Bisher wurden zwei Calls durchgeführt: 2007 haben sich sechs Länder beteiligt, 2008 waren es bereits zehn. Im ersten Call wurden 13 internationale Projekte zur Förderung ausgewählt; die 150 Anträge des zweiten Calls werden derzeit noch ausgewertet. Die Beteiligung von Wissenschaftlern aus Deutschland sei bei E-RARE sehr stark.

Mirjam Mann / ACHSE e. V., Berlin stellte in ihrem Beitrag „Der Patient im Mittelpunkt: Bedürfnisse und Beiträge der Betroffenen“ zunächst die Aufgaben und Ziele der ACHSE vor, die unter der Schirmherrschaft von Eva Louise Köhler steht und von der Robert-Bosch-Stiftung gefördert wird. Dazu gehören Interessenvertretung, Öffentlichkeitsarbeit (z. B. erster europaweiter Tag der seltenen Krankheiten am 29. Februar 2008), Verleihung von Forschungspreisen, Beratung von Betroffenen und Angehörigen, Erstellung von Krankheitsbeschreibungen, Forschungsförderung und Vernetzung mit europäischen Organisationen wie Eurordis und Epposi. Als besondere Bedürfnisse der Patienten nannte sie mehr Forschung, mehr Information, aber auch eine bessere Kooperation bei der Schnittstellenproblematik, wenn ambulant gut eingestellte Patienten wegen einer anderen Erkrankung stationär behandelt werden müssen. Zu den Beiträgen der Betroffenen stellte sie die Ergebnisse einer kleinen Umfrage vor; diese könnten sein: Ideen für Forschungsansätze, klinische Endpunkte und patient reported outcomes, Beteiligung an klinischen Studien und Patientenregister. Die Einbeziehung von Eurordis bei der EMEA (COMP, Formulierung der Zusammenfassungen der Zuerkennungsempfehlung und nach der Zulassung des öffentlichen Bewertungsberichts) wird bereits seit Jahren erfolgreich praktiziert.

Prof. Reinhard Burger / Robert-Koch-Institut, Berlin berichtete über „Epidemiologie von seltenen Krankheiten – Beiträge des Robert-Koch-Instituts“ wobei sich diese gem. Aufgabenkatalog des RKI auf seltene Infektionskrankheiten beschränkten. Er präsentierte aktuelle Erkenntnisse zu sehr seltenen, schwerwiegenden Infektionskrankheiten (Lassa-Fieber, Tuberkulose) sowie zu solchen, die neu auftreten (SARS, vCJD), schwer therapierbar sind (MRSA, XDR-Tuberkulose) oder nur bestimmte Personengruppen gefährden (Parvovirus B 19 für Schwangere). Nach der erfolgreichen Ausrottung der Pocken durch große Impfprogramme gibt es eine zunehmende Zahl von Tierpocken-erkrankungen (z. B. Kuhpocken), die durch engen Tierkontakt, aber auch wegen der Einstellung der Pockenimpfung vor 30 Jahren vermehrt jüngere Personen betreffen. Abschließend wies er auf die von fehlgefalteten Proteinen verursachte bisher unheilbare vCJD hin; bis März 2009 hatte es weltweit 213 Fälle gegeben, davon 168 in UK und 23 in Frankreich, aber noch keinen in Deutschland. Nachdem der Übertragungsweg Rind durch entsprechende Maßnahmen erfolgreich blockiert werden konnte, gibt es noch vereinzelte Übertragungen durch Blut und Blutprodukte, chirurgische Instrumente und Transplantationen; da es sich bei dem krankheitsauslösenden Agens um ein wirtseigenes, identisches Protein handelt, ist die Entwicklung eines geeigneten Tests extrem schwierig.

Frau Prof. Ania Muntau / Klinikum der Universität München

sprang kurzfristig für den erkrankten Herrn Dr. Martin Zenker ein und referierte zu „Sinn und Caveats von/bei Neugeborenen-Screening und privaten Gentests auf seltene Krankheiten“. Nachdem vor vielen Jahren der Guthrie-Test zur Detektion der Phenylketonurie (PKU) eingeführt worden war, wurden im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Rahmen des bayerischen Modellprojekts zum Neugeborenen-Screening 12 seltene Erbkrankheiten für ein erweitertes Screening ausgewählt, auf die mit Zustimmung der Eltern geprüft wird. Durch einige Optimierungsmaßnahmen konnte die Teilnahmequote in Bayern von 80 auf 99,6 % gesteigert werden, und die Detektionsrate hat sich seit 1999 verdoppelt. Die ursprünglich für die Detektion zuständigen Landesgesundheitsämter sind nun mit der Langzeitverfolgung der detektierten Kinder betraut. Das erweiterte Neugeborenen-Screening wurde zum 01. April 2005 vom G-BA bundesweit übernommen.

Seite 6/6

Prof. Rainer Rossi / Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin gab zu

dem am 24. April 2009 vom Bundestag verabschiedeten Gendiagnostikgesetz folgende Erläuterungen: Dieses Gesetz umfasst nicht nur direkte Gentests sondern auch solche, die auf eine genetische Erkrankung hinweisen. Zum Zeitpunkt des Inkrafttretens bereits durchgeführte Reihenuntersuchungen wie das Neugeborenen-Screening fallen auch unter dieses Gesetz. Das pränatale Screening auf Erkrankungen, die erst im Erwachsenenalter manifest werden, ist verboten. Durch die ausnahmslose Festschreibung des Arztvorbehalts gibt es Probleme beim Screening im Falle von Hausgeburten, die etwa 3 % ausmachen. Ein entsprechender Änderungsantrag des Bundesrats war nicht berücksichtigt worden.

Sowohl im Anschluss an die einzelnen Vorträge als auch in den Pausen wurden diese von den Anwesenden lebhaft diskutiert. Durch die gute Beteiligung, auch von Industrievertretern, hat dieser Workshop wesentlich zum Ziel der PMS beigetragen, den Dialog zwischen medizinischen Wissenschaftlern in Universitäten, Krankenhäusern, der forschenden Pharmaindustrie, anderen Forschungseinrichtungen und Vertretern der Gesundheitspolitik und der Behörden zu fördern.