

MEDIZIN FORUM

Fernziel personalisierte Therapie

Orphan diseases aus onkologischer Perspektive

194 maligne Erkrankungen werden den „rare cancer entities“ zugeordnet und nur 16 den „common cancers“. Für erstere sind in der EU 62 sogenannte „orphan drugs“ auf dem Markt. Mehr als die Hälfte dieser Medikamente ist für onkologische Indikationen zugelassen.



Prof. Dr. med.
Thomas Cerny
St.Gallen

+ 194 maladies malignes sont attribués au «rare cancer entities» et seulement 16 au «common cancers». Pour les premiers dans l'UE 62 les soi-disant «orphan drugs» sont dans le marché. Plus de la moitié de ces médicaments est approuvé pour des indications oncologiques.

Kürzlich war im Wall Street Journal vom 4.10.2010 die Überschrift zu lesen: „Do we need a war on rare diseases?“ und leitet diesen Artikel ein mit dem folgenden Worten: „Is it time to declare a national war on rare diseases comparable to the famous war on cancer that began in the 1970?“ Es lohnt sich wohl auch aus europäischer Sicht und durchaus mit einer globalen Perspektive dieses Thema kurz zu beleuchten.

Wer auf der Webseite der EU zu diesem Thema sucht, findet unter www.rarecare.eu für die Onkologie folgende Situation: 194 maligne Erkrankungen werden den „rare cancer entities“ zugeordnet und nur 16 den „common cancers“. Die Definition einer seltenen Krankheit in der EU lautet: Weniger als 230 000 Patienten sind in der EU betroffen, das heisst pro Jahr weniger als 5/10 000 Einwohner. Die Definition für die USA ist ähnlich und lautet: Weniger als 200 000 Patienten pro Jahr oder weniger als 7.5 auf 10 000 Einwohner. Global gesehen rechnet man mit ca. 30 000 verschiedenen Krankheiten

und ca. 7000 davon erfüllen die Bedingungen einer „orphan disease“. Weltweit gesehen leben ca. 622 Mio. Patienten mit einer „orphan disease“, 30 Mio. davon in den USA und 35 Mio. in der EU. In Tabelle 1 ist die Situation zusammengefasst: Dabei sind in der EU 62 sogenannte „orphan drugs“ auf dem Markt und in den USA sind es 57. Mehr als die Hälfte dieser Medikamente ist für onkologische Indikationen zugelassen. Interessant und zum Teil widererwartend ist die Tatsache, dass 27 der als „orphan drugs“ zugelassenen Medikamente in den USA einen Umsatz von >1 Milliarde Dollar ausmachen. Es handelt sich somit nicht einfach um Nischenprodukte, sondern um sehr markante kommerziell attraktive Marktanteile. Dies ist insbesondere dem Faktum zuzuschreiben, dass für orphan indications häufig der Wettbewerb gering ist und ein Medikament trotz der relativen Seltenheit der Erkrankung praktisch den ganzen Markt beanspruchen kann. Auch werden einige dieser Medikamente in der chronischen Applikation eingesetzt und zum Teil als Dauertherapie oder sogar lebenslange Therapie, wie z.B. Glivec bei der CML, was das Marktvolumen enorm vergrössert. Weiter kommt als potentieller Kollateralbenefit dazu, dass weitere Indikationen gefunden werden, wie z.B. Glivec als Therapie der Wahl beim Gastrointestinalen Stromatumor (GIST)

TAB. 1 Einstufung als seltene Krankheit

EU:	Weniger als 230 000 Patienten pro Jahr oder <5/10 000 Einwohner → ein Betroffener/2000 Einwohner
USA:	Weniger als 200 000 Patienten pro Jahr oder <7.5/10 000 Einwohner
Japan:	Weniger als 50 000 Patienten pro Jahr oder <4/10 000 Einwohner

TAB. 2 Globale Sicht Orphan Disease

▶ Ca. 30 000 Krankheiten
▶ Ca. 7 000 mit Orphan Status
▶ Ca. 622 Mio Orphan Kranke USA: 30 Mio, EU 35 Mio
▶ Ca. 62 Orphan Drugs auf Markt 27 >1 Mia Umsatz in USA
Quelle: www.bccresearch.com www.orphanet.de www.ec.europa.eu/health/documents

Noch vor wenigen Jahren sind die Pharmafirmen kaum zu interessieren gewesen für seltenere Indikationen und haben sich einem Herdentrieb folgend fast ausschliesslich um die häufigen Indikationen in der Onkologie gekümmert. Nun haben viele Strategen auch bei grossen Pharmafirmen begriffen, dass ein kleiner Anteil eines grossen Marktes einem grossen Anteil eines kleinen Marktes durchaus unterlegen sein kann. Dies wurde insbesondere auch noch gefördert durch die gesundheitspolitische Erleichterung durch die Regulation der „orphan drug designation“. In Tabelle 2 sind die sehr relevanten Entwicklungsvorteile aufgeführt, welche die Firmen beanspruchen können, wenn sie dieses Gebiet beforschen. So ist die bisher gängige Definition der orphan drug nicht mehr ganz zutreffend, da es sich nicht mehr durchweg um Arzneimittel handelt, deren Entwicklung gerade nicht durch wirtschaftliche Interessen der pharmazeutischen Industrie angetrieben wird, sondern durch den Bedarf der öffentlichen Gesundheitsversorgung gegeben ist.

Auf molekularer Ebene immer mehr Subentitäten

Heute darf aufgrund der Fakten klar festgehalten werden, dass im Orphan-drug-Bereich kommerziell interessante Entwicklungen im hohen Masse stattfinden können und zunehmend auch stattfinden. Es ist sogar davon auszugehen, dass in der Onkologie die „orphan designation“ immer häufiger gegeben wird, da durch die präzisere Definition der einzelnen Erkrankungen auf molekularer Ebene die grossen Krebsentitäten sich zunehmend in kleinere Subentitäten aufteilen. So ist heute ein sogenanntes ALK-positives nicht kleinzelliges Lungenkarzinom oder ein EGFR mutiertes Lungenkarzinom als klar begründete diagnostisch und therapeutisch differente Subentität zu verstehen, welche nicht mehr subsummiert werden kann unter die historische Einteilung der grossen Gruppe der Non-Small-Cell-Lung-Cancers NSCLC als einen Diagnose-Topf. Für sich gesehen haben diese Subgruppen die Attribute der „orphan disease“ und müssen auch entsprechend privilegiert von den Zulassungsbehörden behandelt werden. Ähnliches gilt für zunehmend viele andere Tumorerkrankungen, zu nennen sind etwa die trippelnegativ Mammakarzinome oder K-RAS Wildtyp Kolonkarzinome.

Orphan-diseases nicht wie „Mainstream-Forschung“ behandeln

In wie weit kann der teilweise gigantische administrative Aufwand für die Markt-Zulassung auf ein vernünftiges Mass reduziert werden, um insbesondere auch die Erforschung der „orphan diseases“ auf internationalem bzw. globalem Niveau zu ermöglichen? Heute ist es für eine nicht kommerziell getragene klinische Forschung in der Onkologie und auch anderswo schlichtweg nicht möglich, die gleichen stringenten Kriterien zu erfüllen, wie dies bei der klinisch kommerziellen Forschung heute noch verlangt wird.

Es müsste möglich sein, nicht zuletzt gerade auch aus ethischen Gründen die Erforschung neuer Diagnostika und Therapeutika im Bereiche der schweren lebensbedrohlichen Erkrankungen anders zu gestalten als die Mainstreamforschung mit klarer kommerzieller Ausrichtung.

Als abschliessende Bemerkung möchte ich festhalten, dass die sogenannte „personalisierte“ oder „individualisierte“ Behandlung letztlich die ultimative Konsequenz der Orphan-disease-Definition darstellen wird. Das individuelle molekulargenetisch definierte Muster einer Krankheit wird mehr und mehr ungeachtet des Primärtumorsitzes bestimmen, welche Therapeutika in welcher Kombination

TAB. 3	Orphan Drugs
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Arzneimittel, deren Entwicklung nicht durch wirtschaftliche Interessen der pharmazeutischen Industrie angetrieben wird, sondern durch den Bedarf, der in der öffentlichen Gesundheitsversorgung existiert ▶ Darüber hinaus kann eine „Orphan-Indikation“ auch Produkte umfassen, die für die Behandlung seltener Krankheiten genutzt werden können, obwohl die Entwicklung des Wirkstoffs eigentlich für die Therapie einer häufigen Krankheit erfolgte. 	

TAB. 4	Anreiz für seltene Krankheiten
<ul style="list-style-type: none"> ▶ 10 Jahre Markt-Exklusivität (ohne IP) ▶ EU-Grants für Orphan R&D ▶ Reduzierte Gebühren ▶ Freier Scientific Advice ▶ „Centralised Procedure“ a priori 	

TAB. 5	Orphan-diseases in der Onkologie
<ul style="list-style-type: none"> ▶ EU: „Rare-case-surveillance“ <6/100000 Inzidenz! ▶ Nur 16 „common cancers“ und ▶ 194 „rare cancer entities“ <p>Quelle: www.rarecare.eu</p>	

und Abfolge im Einzelfall optimal sind und im Verlaufe der Erkrankung aufgrund neuer diagnostischer Befunde noch individuell angepasst werden müssen. Da und dort blitzen solche ersten Erfahrungen bereits auf, wenn z.B. nach einer gewissen Zeit Resistenzen auftreten und kritische Mutationen gefunden werden, welche dann eine entsprechend erfolgreiche Umstellung der Therapie ermöglichen. Es ist zu erwarten, dass insbesondere die raschen Fortschritte im Verstehen von epigenetischen Veränderungen im Verlauf einer Erkrankung hier mitentscheidend sein dürften, dass solche Entwicklungen einer dynamischen und individualisierten Therapiefindung vermehrt realisiert werden können.

Wir brauchen gewiss keinen „war for orphan diseases“, aber eine breite Diskussion, welche die Förderbedingungen und Beschleunigung der Entwicklungen in diesem Bereich ermöglichen.

Prof. Dr. med. Thomas Cerny
 Chefarzt Onkologie Kantonsspital St. Gallen
 Rorschacherstr. 95, 9007 St. Gallen
 thomas.cerny@kssg.ch

Take-Home Message
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Die Mehrzahl der malignen Erkrankungen werden den seltenen Krebsarten (rare cancer entities) zugeordnet. ◆ In der EU sind insgesamt 62 sogenannte Orphan Drugs (Medikamente für seltene Krankheiten) auf dem Markt, mehr als die Hälfte davon ist für onkologische Indikationen zugelassen. ◆ Eine dynamische und individualisierte Therapiefindung ist in der modernen Onkologie besonders hilfreich.