

## **Medikamente für seltene Krankheiten: 10 Jahre nach Zulassung häufig noch unzureichende Kenntnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit**

Ziel der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden war es, durch Anreize – beispielsweise beschleunigte Zulassungsverfahren, ermäßigte Bearbeitungsgebühren, 10-jähriges Marktexklusivitätsrecht – pharmazeutische Unternehmer (pU) zu motivieren, verstärkt Orphan drugs (OD) zu entwickeln (1, 2). Ähnliche Regelungen existieren in den USA bereits seit 1983 und in Japan seit 1993 (2). Als selten gelten in Europa Krankheiten, wenn sie statistisch höchstens 5 von 10.000 Einwohnern betreffen (Prävalenz). Bisher wurden 6.000 bis 8.000 solcher Krankheiten entdeckt. Während sich ursprünglich nur wenige pU im Bereich der OD engagiert hatten, bewirkten die zuvor genannten Anreize für die Entwicklung von OD, aber auch die Unterscheidung kleiner Untergruppen bei eher häufigen Krankheiten anhand von Biomarkern im Rahmen der individualisierten Medizin (z.B. in der Onkologie), dass auch große pU OD als sehr lukratives Geschäftsfeld erkannten (3, 4). Das bedeutet: Stabiles Umsatzwachstum, Wachstumsraten von etwa 7,5%/Jahr und ein globaler Umsatz von mehr als 100 Mrd. US-\$/Jahr sowie inzwischen ein Anteil von etwa 15% am weltweiten Umsatz von Arzneimitteln (5).

Im Jahr 2008 untersuchten italienische Pharmakologen, wie gut Wirksamkeit und Sicherheit der damals 44 als OD in Europa zugelassenen Arzneimittel belegt sind (6). Die Ergebnisse waren ernüchternd. Bei 19 von 44 OD lagen keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) vor. Bei 22 von 25 OD mit RCT wurde der neue Wirkstoff gegen Placebo verglichen. Meist wurden für die Zulassung keine patientenrelevanten Endpunkte, sondern Surrogatparameter zur Beurteilung der Wirksamkeit untersucht. Vor diesem Hintergrund hatten sowohl das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) dafür plädiert, dass auch im Rahmen der durch das AMNOG eingeführten frühen Nutzenbewertung OD hinsichtlich ihres Zusatznutzens bewertet werden (3, 7). Dies wurde leider durch erfolgreiche Lobbyarbeit der pharmazeutischen Industrie mit Unterstützung durch die "Allianz chronischer seltener Erkrankungen" (ACHSE) verhindert, und es wird bereits allein durch die Zulassung als OD von einem belegten Zusatznutzen ausgegangen (3, 7). Ein wichtiges Ziel der 1999 verabschiedeten EG-Verordnung – "Patienten mit seltenen Leiden haben den selben Anspruch auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln wie andere Patienten" – wurde somit verfehlt.

Kürzlich wurde von derselben Arbeitsgruppe aus Italien wie 2008 am Beispiel von 6 OD untersucht, welche weiteren wissenschaftlichen Erkenntnisse durch klinische Studien für diese Arzneimittel in den 10 Jahren nach der Zulassung generiert wurden (8). Die ausgewählten Arzneimittel waren alle im Jahr 2004 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) als OD zugelassen worden, hatten teilweise

aber bereits länger eine nationale Zulassung. Ausgewählt wurden für diese Auswertung drei onkologische Wirkstoffe (Anagrelid, Cladribin, Mitotan) sowie drei andere Wirkstoffe zur Behandlung seltener Krankheiten: Ibuprofen für das Anwendungsgebiet: Verschluss des offenen Ductus arteriosus bei Neugeborenen; Porfimer-Natrium für die photodynamische Therapie des Barrett-Ösophagus; Zinkacetat für die Therapie des Morbus Wilson. Am Beispiel der drei onkologischen Wirkstoffe konnten die Wissenschaftler verdeutlichen, dass der von pU reklamierte, angeblich durch die Zulassung bereits belegte Zusatznutzen auch 10 Jahre nach der Zulassung nicht durch wissenschaftliche Erkenntnisse nachgewiesen werden konnte und dass weiterhin wichtige Erkenntnisse fehlen zu Wirksamkeit und Sicherheit dieser Arzneimittel in den zugelassenen Anwendungsgebieten.

*Anagrelid* (Xagrid<sup>®</sup>) wurde zur Verringerung der erhöhten Thrombozytenzahl bei Risikopatienten mit essentieller Thrombozythämie (ET) zugelassen. Die Zulassung basierte auf zwei "compassionate use"-Programmen an insgesamt 1176 Patienten. Weitere Studien vor der Zulassung wurden entweder frühzeitig abgebrochen oder lieferten keine aussagekräftigen Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Anagrelid. Von den insgesamt acht nach der Zulassung durchgeführten Studien verglichen drei Anagrelid mit Hydroxyurea, die jedoch keine signifikanten Vorteile für Anagrelid ergaben (9). Somit ist auch 10 Jahre nach der Zulassung durch die EMA nicht klar, ob Anagrelid wirksamer als beispielsweise Hydroxyurea die Zahl der Thrombozyten bei ET reduziert und vor allem, ob thrombotische und hämorrhagische Komplikationen der ET wirksamer verhindert werden (8).

*Cladribin* (Litak<sup>®</sup>, Leustatin<sup>®</sup>) ist für die Behandlung der Haarzell-Leukämie (HCL) zugelassen, wobei Leustatin<sup>®</sup> als kontinuierliche intravenöse Infusion über sieben aufeinander folgende Tage und Litak<sup>®</sup> als subkutane Bolusinjektion an fünf aufeinander folgenden Tagen verabreicht wird. Die Zulassung von Cladribin für die Behandlung der HCL basierte auf zwei einarmigen Studien mit widersprüchlichen Ansprechraten auf dieses Purinanalogen (97% bzw. 19%). Angaben zum Einfluss auf das Gesamtüberleben – auch angesichts des langjährigen chronischen Verlaufs der HCL ist dies ein patientenrelevanter Endpunkt – liegen nicht vor. Die nach Zulassung durchgeführten Studien ergaben keinen Unterschied hinsichtlich Ansprechrate und Toxizität bei unterschiedlichen Applikationsformen (tägliche bzw. wöchentliche Verabreichung). Eine weitere einarmige Phase-II-Studie ergab Hinweise für eine Überlegenheit der Kombination einer 5-tägigen Applikation von Cladribin gefolgt von acht wöchentlichen Gaben von Rituximab einen Monat später (10). Somit ist auch für Cladribin 10 Jahre nach der Zulassung durch EMA nicht klar, welche Applikationsart zu den besten Ansprechraten führt und ob eine kombinierte Therapie mit Rituximab das Ansprechen verbessert bzw. die Dauer der Remission verlängert (8).

*Mitotan* (Lysodren<sup>®</sup>) ist zugelassen für die symptomatische Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren, metastasierten oder rezidivierten) Nebennierenrinden-Karzinoms. Die Wirkung bei nicht-funktionellem Nebennierenrinden-Karzinom ist nicht belegt. Die Zulassung basiert auf 18 unkontrollierten Studien, ganz überwiegend retrospektiven Fallserien. Nur wenige dieser Studien haben den Einfluss von Mitotan auf das Überleben untersucht, und zumeist waren diese Ergebnisse widersprüchlich. Nach der Zulassung wurde ein RCT (11), zwei einarmige Studien der Phase I bzw. Phase II und eine Beobachtungsstudie durchgeführt. In dem RCT fand sich kein Unterschied im

Gesamtüberleben bei Patienten, die mit Mitotan in Kombination mit drei Zytostatika (Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin) oder Mitotan in Kombination mit Streptozocin behandelt wurden. Die Phase-I-Studie wurde wegen Toxizität abgebrochen und die Phase-II-Studie berichtete über ein komplettes Ansprechen auf Mitotan bei nur 5 von 72 Patienten. Somit wurde durch keine dieser Studien ein überzeugender Beleg für eine Verlängerung des Überlebens durch Mitotan erbracht.

**Fazit:** Die Analyse der nach Zulassung von sechs Orphan drugs im Jahr 2004 durchgeführten Studien verdeutlicht erneut, wie lückenhaft die Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit dieser beschleunigt zugelassenen Arzneimittel auch 10 Jahre nach Zulassung noch sind. Orphan drugs mit häufig unzureichenden Belegen für ihre Wirksamkeit und Sicherheit gefährden Patienten und belasten mit ihren meist überhöhten Preisen unser solidarisch finanziertes Gesundheitssystem. Auch wir halten deshalb eindeutige Auflagen der EMA hinsichtlich der nach Zulassung durchzuführenden klinischen Studien für erforderlich, ebenso wie Sanktionen – z.B. Marktrücknahme bzw. Beauftragung unabhängiger Institutionen, die erforderlichen Studien nach Zulassung durchzuführen. Der Zusatznutzen von Orphan drugs ist durch die Zulassung häufig nicht belegt und sollte deshalb im Rahmen einer regulären frühen Nutzenbewertung durch IQWiG und G-BA bewertet werden.

## Literatur

1. Verordnung (EG)Nr. 141/2000: Off. J. Eur. Communities 2000, L18, 1. [Link zur Quelle](#)
2. AMB2008, **42**, 73. [Link zur Quelle](#)
3. Windeler, J., et al.: Dtsch. Ärztebl.2010, **107**, A2032. [Link zur Quelle](#)
4. Côté,A., und Keating, B.: Value Health 2012, **15**, 1185. [Link zur Quelle](#)
5. NZZ: SteteGewinne mit seltenen Krankheiten, 5. August 2013. [Link zur Quelle](#)
6. Joppi,R., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2009, **67**, 494. [Link zur Quelle](#)
7. AMB2010, **44**, 89. [Link zur Quelle](#)
8. Joppi,R., et al.: BMJ 2016, **353**, i2978. [Link zur Quelle](#)
9. Harrison, C.N., et al.: N. Engl.J. Med. 2005, **353**, 33 [Link zur Quelle](#) . Vgl. AMB 2005, **39**,68. [Link zur Quelle](#)
10. Ravandi,F., et al.: Blood 2011, **118**, 3818. [Link zur Quelle](#)
11. Fassnacht,M., et al. (FIRM-ACT = **F**irst **I**nternational **R**andomized trial in locallyadvanced and **M**etastatic **A**drenocortical **C**arcinoma **T**reatment): N. Engl. J. Med. 2012,**366**, 2189. [Link zur Quelle](#)