DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 52, S. 37a; Ausgabe 05 / 2018

Abtreibungspille in neuem Gewand als „Orphan Blockbuster“

Wiederholt haben wir über die Problematik von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Erkrankungen berichtet (1, 2), deren Entwicklung und Vermarktung in Europa und den USA seit einigen Jahren gesetzlich gefördert werden (erleichterte Zulassungsverfahren, ermäßigte Bearbeitungsgebühren und Steuern, Exklusivitätsrechte auf dem Markt). Diese – grundsätzlich begrüßenswerten – Sonderbestimmungen werden immer wieder von pharmazeutischen Unternehmern (pU) zur Profitmaximierung genutzt.

Über ein besonders eklatantes Beispiel berichtet aktuell das Medizin-Internet-Portal Medscape (3): Mifepriston („RU 486“) wurde erstmals 1988 in Frankreich als Mifegyne® für den medikamentösen Schwangerschaftsabbruch (unter strengen Auflagen) zugelassen und machte damals als sogenannte Abtreibungspille auch in der Laienpresse Schlagzeilen. Erst Jahre später erfolgten Marktzulassungen im Großteil der übrigen europäischen Länder. Da Boykotte gegen den Hersteller (Roussel-Uclaf, einer Hoechst-Tochter) drohten, wurde die Produktion 1997 in ein eigenes Unternehmen (Exelgyn; einziges Produkt: Mifepriston) ausgegliedert. Mittlerweile ist das Arzneimittel auch als Generikum erhältlich.

In den USA wurde Mifepriston (als Mifeprex®) im Jahr 2000 für die oben genannte Indikation zugelassen. Der US-amerikanische pU Danco (einziges Produkt: Mifepriston) war von Beginn an auf der Suche nach anderen Einsatzgebieten für Mifepriston, das neben der antiprogestagenen auch eine starke antiglukokortikoide Wirkung hat. Nachdem zunächst über viele Jahre erfolglos der Einsatz als Antidepressivum untersucht wurde, konzentrierte man sich auf die Behandlung des Hyperkortisolismus beim Cushing-Syndrom und hatte hier mehr Glück: Vor sechs Jahren erfolgte die US-Marktzulassung von Mifepriston unter dem Namen Korlym® zur Behandlung von Hyperglykämien bei erwachsenen Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom, die operativ nicht behandelt werden können oder die nicht auf eine Operation angesprochen haben. Zulassungsstudie war eine kleine, unkontrollierte Studie an 50 Patienten über 24 Wochen (4). Sie zeigte einen positiven Einfluss von Mifepriston auf metabolische (z.B. Blutzucker, Gewicht) und klinische Parameter (z.B. Lebensqualität, Depression, Kognition). Ansonsten wurden nur kleine Fallserien und Einzelfallberichte publiziert. Die Durchführung einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie ist allerdings kaum möglich in Anbetracht der Seltenheit und Schwere dieser Erkrankung, fehlender spezifischer (medikamentöser) Therapiealternativen und Schwierigkeiten bei der Definition harter klinischer Endpunkte.

Der Wirkstoff Mifepriston der beiden US-amerikanischen Präparate Mifeprex® und Korlym® ist identisch – der Preis nicht: 80 US$ kostet die zur Induktion eines Abortes erforderliche Einmaldosis von 200 µg Mifeprex®, dagegen 550 US$ die Einzeldosis von 300 µg Korlym®, die bis zu dreimal täglich über Monate bis Jahre eingenommen werden muss. Die mittleren jährlichen Therapiekosten für einen

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Cushing-Patienten liegen bei 180.000 US$. Dies war nicht immer so: 2012 wurde Korlym® von der FDA als „Orphan Drug“ mit entsprechendem Marktschutz und Steuererleichterungen (s.o.) auf deutlich niedrigerem Preisniveau zugelassen. Dies nutzte der pU im Laufe der Jahre für eine sukzessive Preissteigerung um 150%. Dies wird mit den hohen Kosten für Forschung und Entwicklung des selektiveren Wirkstoffs Relacorilant gerechtfertigt, aber auch anderer, chemisch nicht verwandter Substanzen. Die Rechnung ist bisher aufgegangen, und es wird erwartet, dass der Gewinn des pU weiter steigt. Obwohl 2017 in den USA nur 1.000 Patienten behandelt wurden, lag dieser bei 160 Mio. US$ – doppelt so hoch wie im Vorjahr.

Sehr häufige Nebenwirkungen von Mifepriston sind (bei Frauen) abdominelle Schmerzen, Uteruskrämpfe und vaginale Blutungen, weniger häufig sind Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Schwindel, Müdigkeit und Fieber. Eine bestehende Schwangerschaft stellt naturgemäß eine absolute Kontraindikation dar. Während und bis einen Monat nach der Therapie muss eine strikte nicht-hormonelle Kontrazeption erfolgen („Boxed Warning“ in der US-Gebrauchsinformation). Mifepriston wird über das hepatische CYP3A4-Enzymsystem metabolisiert und hat dadurch auch potenziell verschiedene Wechselwirkungen.

Fazit: Der für den medikamentösen Schwangerschaftsabbruch zugelassene Arzneistoff Mifepriston ist auch ein potentes Antiglukokortikoid und in den USA seit einigen Jahren zur Behandlung metabolischer Auswirkungen bei inoperablem Cushing-Syndrom zugelassen. Obwohl es sich um den selben Wirkstoff handelt, liegt der Preis bei dieser Indikation um ein Vielfaches höher – ein Beispiel für die nicht seltene und kritikwürdige Praxis pharmazeutischer Unternehmer bei der Entwicklung und Vermarktung sogenannter „Orphan Drugs“. In Europa ist Mifepriston für diese Nischenindikation nicht zugelassen – in Anbetracht des Neben- und Wechselwirkungspotenzials unserer Ansicht nach zu Recht.

Literatur

1. AMB 2008, **42**, 73. Link zur Quelle
2. AMB 2016, **50**, 62b. Link zur Quelle
3. Tribble, S.J.: How the Abortion Pill Turned Into a Rare-Disease Profit Machine-Medscape, Apr. 10, 2018. Link zur Quelle
4. Fleseriu, M., et al. (SEISMIC = Study of the efficacy and safety of CORLUX in the treatment of endogenous Cushing’s syndrome): J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012, **97**, 2039. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.