

Seltene Erkrankungen und deren Therapie mit Orphan Drugs im Versorgungsalltag

Real World Evidence und Big Data ermöglichen neue Erkenntnisse zu Diagnose- und Therapieprofilen

Christian Zinsmeister

IQVIA, Frankfurt/Main

Lange Zeit standen nur für wenige seltene Erkrankungen adäquate Therapieoptionen zur Verfügung. Seit Inkrafttreten der Orphan-Drug-Verordnung im Jahr 2000 stehen die Orphan Drugs jedoch immer mehr im Fokus der Arzneimittelentwicklung. Auf Basis von Verordnungs- und Routinedaten sowie Methoden der künstlichen Intelligenz ist es möglich, die Diagnose und Behandlung seltener Krankheiten in ihrer Komplexität besser zu verstehen. IQVIA-Forscher konnten mittels longitudinaler, anonymisierter Patientendaten Einblicke in die für den Arzneimittelmarkt wichtigsten Therapien für Orphan Diseases gewinnen. Eine weiterführende Analyse der Jahrestherapiekosten führte zu unerwarteten Ergebnissen.

Weltweit gibt es zirka 7 000–8 000 seltene Erkrankungen (Orphan Diseases). Von ihnen lassen sich etwa 80 % auf genetische Anomalien zurückführen. Welche Erkrankung als selten eingestuft wird, unterscheidet sich von Region zu Region. In der Europäischen Union (EU) werden als Prävalenz < 5 Patienten pro 10 000 Einwohner genannt, bezogen auf Deutschland entspricht dies einer Zahl von ca. 40 000 Patienten. In den USA liegt der Grenzwert bei insgesamt absolut 200 000 Patienten (entsprechend einer Prävalenz von ca. 1:1 500) und in Japan bei 50 000 Patienten bzw. einem Verhältnis von ca. 1:2 500 [1].

Trotz der jeweils einzelnen indikationsspezifischen geringen Fallzahlen sind allein in Deutschland etwa 4 Mio. Menschen von seltenen

Erkrankungen betroffen, weltweit sind 600 Mio.–800 Mio. Menschen erkrankt. Nur wenige dieser Krankheiten können jedoch behandelt werden.

Orphan Drugs in der EU

Einer schier unüberblickbaren Vielfalt an seltenen Erkrankungen stehen nur wenige Pharmaka gegenüber. Wie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa) berichtet, gibt es europaweit momentan 112 Orphan Drugs, sprich Arzneistoffe gegen seltene Erkrankungen. Hinzu kommen 46 Medikamente gegen seltene Krankheiten, die ihren besonderen Status nach 10 Jahren automatisch verloren haben. Im Schnitt der letzten 5 Jahre machen Orphan Drugs rund 27 % der jährlichen Neueinführungen aus [2].

Hinsichtlich rechtlicher Aspekte unterscheiden sich Orphan Drugs nicht wesentlich von Arzneistoffen für große Zielgruppen. Vor der Zulassung untersuchen Hersteller ihren Wirkstoff an Tieren und später auch an Menschen. Zulassungsrelevante Studien umfassen jedoch nur wenige

AUTOR



Christian Zinsmeister

ist Engagement Manager bei IQVIA, einem weltweit tätigen Beratungs-, Technologie- und Marktforschungsunternehmen. Er blickt auf 15 Jahre Erfahrung in der klinischen Forschung und Pharmaberatung zurück. Nach dem Studium der Bioinformatik arbeitete er im Drug Development für die Morphosys AG, am Aufbau medizinischer Patentdatenbanken für Strand Life Sciences sowie an der biostatistischen Auswertung klinischer Studien für Nycomed, Amersham Health und GE Healthcare. Seit 2006 arbeitet Christian Zinsmeister bei IQVIA und hat dort ein internationales Team im Bereich Real World Evidence etabliert. Dieses entwickelt neue Methoden und Dienstleistungen, welche auf Basis anonymisierter longitudinaler Patientendaten medizinische Erkenntnisse zum Versorgungsalltag der Patienten hervorbringen.

Patienten, was bei seltenen Erkrankungen in der Natur der Sache liegt.

Anschließend greift das AMNOG-Verfahren: Nach Markteinführung übermittelt der Hersteller dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Dossier mit relevanten Daten zum Nutzen seines Arzneimittels. Vergleichstherapien gibt es bei seltenen Erkrankungen i. d. R. nicht. Die Quantifizierung des Zusatznutzens nimmt der G-BA selbst vor, also ohne Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), wie ansonsten üblich. Auf Basis des Mehrwerts handeln der Hersteller und der GKV-Spitzenverband einen Erstattungsbetrag aus.

Diese Erleichterungen haben ihre Grenzen. Erzielt ein Unternehmen mit dem Medikament mehr als 50 Mio. Euro Umsatz pro Jahr, wird

das Präparat wie ein gewöhnliches Arzneimittel behandelt. Neben dem üblichen Dossier ist eine frühe Nutzenbewertung vorzunehmen. Die späteren Erstattungsbeträge werden auf Basis solcher Informationen ermittelt. Theoretisch kann ein Medikament das AMNOG-Verfahren also 2-mal durchlaufen: anfangs im Orphan-Drug-Status und später als normales Präparat.

Orphan Drugs wurden v. a. zur Therapie diverser onkologischer Erkrankungen (63) zugelassen, gefolgt von Stoffwechselerkrankungen (38) und neurologischen Leiden (10) (Abb.1) [1].

Real World Evidence mit GKV-Versorgungsdaten

Diese wissenschaftliche bzw. arzneimittelrechtliche Herangehensweise

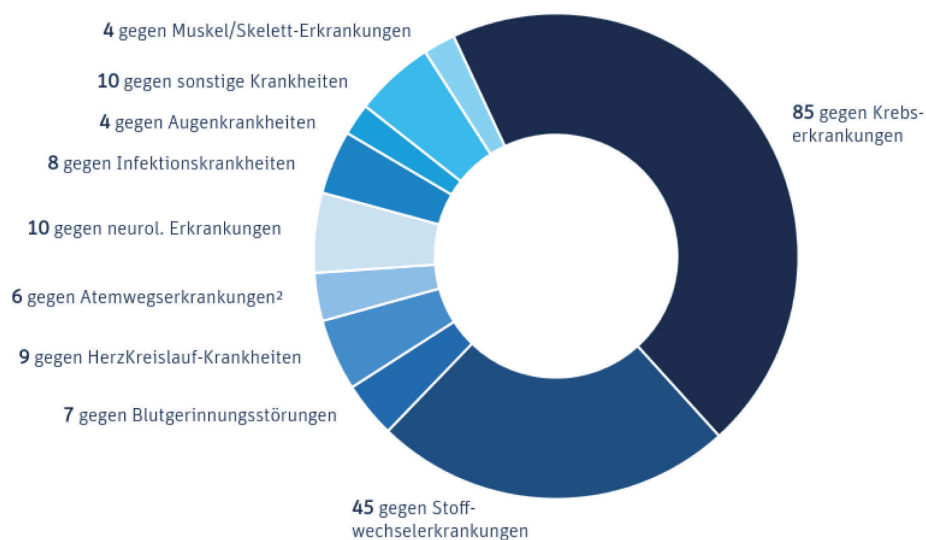
beantwortet jedoch keine Aspekte der Versorgungsforschung. Deshalb arbeitet IQVIA mit Routine- und Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenversicherungen. Dazu gehören u. a. Daten zur ambulanten und stationären Versorgung, zu Pharmakotherapien, zu Heil- und Hilfsmitteln, aber auch zur Arbeitsunfähigkeit und zur Rehabilitation.

Im Bereich Real World Evidence stehen mehrere Datenbanken auf Basis longitudinaler anonymisierter Behandlungshistorien zur Verfügung. Die Palette reicht von GKV-Routinedaten und Electronic-Medical-Records(EMR)-Datenbanken (IMS® Disease Analyzer) über Onkologie-Panel- und -Register (IMS® OncologyDynamics) bis hin zu GKV-Abrechnungsdaten (IMS® LRx). LRx ist in besonderem Maß für die Analyse der Orphan Diseases und Orphan

■ Abbildung 1

Orphan Drug-Zulassungen, nach Anwendungsgebieten

Insgesamt wurden Medikamente mit 158 Wirkstoffen gegen 131 Krankheiten zugelassen¹



Quelle: vfa

Stand 02. Januar 2019

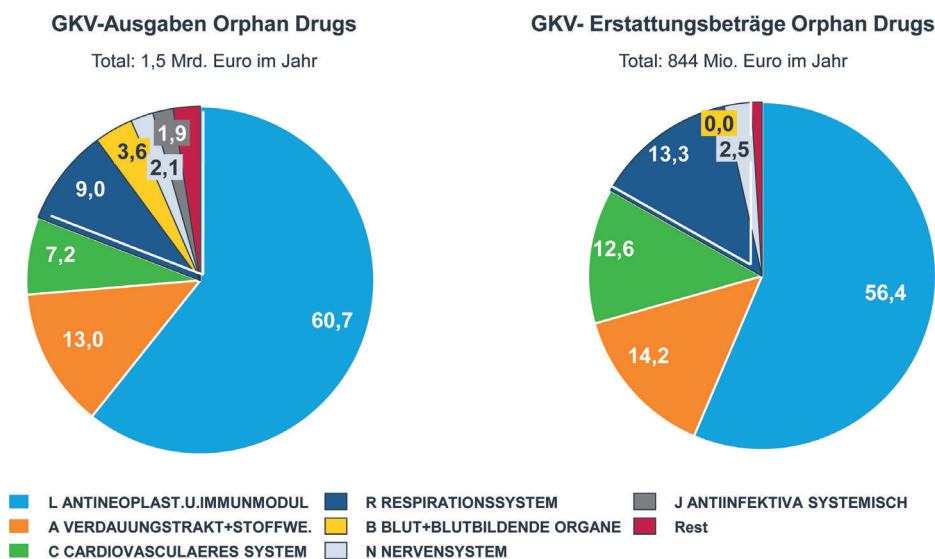
¹ darin enthalten Medikamente mit 45 Wirkstoffen,

die keinen Orphan Drug-Status mehr haben; ohne Generika

² z.B. Lungenfibrose; keine Krebs- oder Infektionskrankheiten

Orphan-Drug-Zulassungen, nach Anwendungsgebieten (Quelle der Abbildung: [1]).

■ **Abbildung 2**



Definition Orphan Drugs nach vfa-Liste der zugelassenen Arzneimittel gegen seltene Krankheiten, ohne Präparate mit gleichzeitigem Status Orphan und Ex Orphan aufgrund verschiedener Indikationen, Stand: 07.11.2018; Datenstand , 10/2017 – 9/2018

Quelle: IQVIA: IMS PharmaScope® Polo, Basis: GKV AVP* Real (unter Berücksichtigung aller Zwangsrabatte für Hersteller und Apotheker)

GKV-Ausgaben und -Erstattungsbeträge zu Orphan Drugs (Quelle der Abbildungen 2–7: der Autor/IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG).

Drugs geeignet, da die Datenbank mehr als 80 % aller abgerechneten Kassenrezepte abdeckt.

Mit den genannten Datenbanken lassen sich diverse praxisrelevante Fragestellungen aus der Versorgungsforschung untersuchen, z. B.:

- Wie viele Patienten mit einer bestimmten seltenen Erkrankung gibt es bundesweit?
- Wie viele Personen erkranken jährlich neu?
- Welche Facharztgruppen sind von Bedeutung?
- Wo werden Erstdiagnosen gestellt?
- Welche Differenzialdiagnosen sind in der Praxis von Bedeutung?
- Welche Komorbiditäten haben Patienten?
- Welche Pharmakotherapien setzen Ärzte ein, und wie passen sie die Behandlung evtl. an?
- Werden Patienten leitliniengerecht therapiert?
- Wie ist die Adhärenz von Patienten – und gibt es Möglichkeiten diese zu verbessern?
- Und nicht zuletzt: Welche Kosten verursacht eine bestimmte Erkrankung?

Mit Advanced Analytics Muster in Daten erkennen

Gerade bei seltenen Erkrankungen spielen große Datenmengen ihre Stärken aus. Anwendungen aus dem Machine Learning, Deep Learning und anderen Disziplinen der künstlichen Intelligenz erkennen Muster und Gesetzmäßigkeiten in Big Data. Die prädiktive Analytik ermöglicht es, mit einem hohen Maß an Genauigkeit wahrscheinliche Ergebnisse vorauszusagen. Und die präskriptive Analytik empfiehlt Maßnahmen, um ein wahrscheinlich eintretendes Ereignis zu optimieren. Diese Technologien gehören zu Advanced Analytics: einer Strategie, mit der IQVIA große Datenmengen analysiert.

Ein Einsatzgebiet ist die Unterstützung von Ärzten bei der Diagnostik: Die Zeit bis zur Stellung einer gesicherten Diagnose dauert bei seltenen Krankheiten relativ lange. Die Patienten durchleben oft eine lange Zeit der Unsicherheit. Ein niedergelassener Arzt, bei dem die meisten Patienten zuerst vorstellig werden, kann die Symptome von

tausenden Diagnoseprofilen schwer überblicken, noch dazu differieren diese innerhalb eines Krankheitsbilds. Die genannten Methoden der künstlichen Intelligenz ermöglichen es, in den komplexen Gesundheitsdaten Signale und Muster zu erkennen, welche Indikatoren für seltene Krankheiten sind. Diese erlauben im Idealfall im Praxisalltag eine schnellere Diagnosestellung oder die Identifizierung von Risikopatienten.

Darüber hinausgehend findet Advanced Analytics in weiteren medizinischen Forschungsgebieten Anwendung, u. a. bei der

- Entwicklung von Frühwarnsystemen, welche auf eine Progression oder Verschlechterung der Krankheit hinweisen
- Bewertung der Heterogenität einer Zielpopulation, z. B. zur Abgrenzung von Subgruppen mit schlechterer oder besserer Versorgung oder Responder bzw. Non-Responder einer bestimmten Therapie
- Unterscheidung von klinischen Verlaufsformen einer Krankheit
- Identifizierung und Quantifizierung eines ungedeckten medizi-

nischen Bedarfs (unmet medical need)

- Bestimmung von komplexen Begleitumständen, welche positive oder negative Effekte auf die Therapietreue, insbesondere der Compliance und Persistenz eines Patienten haben
- optimierten Rekrutierung von Patienten mit bestimmten Krankheits- und Therapieprofilen für klinische Studien

Besonders wichtig sind auch gesundheitsökonomische Aspekte, wie ein weiteres Projekt von IQVIA zeigt.

Arzneimittelkosten für Orphan Drugs in der GKV

Für gesetzliche Krankenkassen stellt sich die Frage, welche Kosten Orphan Drugs verursachen. IQVIA-Analysen zeigen, dass Arzneistoffe zur Therapie seltener Erkrankungen mit insgesamt 1,5 Mrd. Euro auf Jahresbasis (10/2017–09/2018) zu Buche schlugen. An der Spitze stehen onkologische Indikationen (60,7 % der GKV-Ausgaben), gefolgt von Erkrankungen des Verdauungstrakts bzw. des Stoffwechsels (13,0 %) bzw. respiratorischen (9,0 %) und kardiovaskulären (7,2 %) Erkrankungen (Abb. 2). Bei Betrachtung des Erstattungsbetrags zeigt sich eine Verschiebung der Anteile zu Lasten der Antineoplastika.

Die Kostenverteilung ist äußerst heterogen. Von den 112 Orphan Drugs erzielen nur 3 ein Umsatzvolumen > 100 Mio. Euro, weitere 3 Präparate ein Volumen > 50 Mio. Euro. Die 10 umsatzstärksten Wirkstoffe bilden in Summe 59 % der GKV-Ausgaben für Orphan Drugs ab (Abb. 3).

Konzentration der Arzneimittelkosten in der GKV

Um die Konzentration der Arzneimittelkosten für die Versorgung im niedergelassenen Bereich zu bestimmen, hat IQVIA anonymisierte Abrechnungsdaten aus Offizinapotheken ausgewertet. Für die jeweiligen

Therapien sind die auf dem Kassenrezept aufgedruckten Apothekenverkaufspreise hinterlegt. Für jeden Patienten lassen sich somit die Behandlungskosten über ein komplettes Jahr, hier für den Zeitraum 10/2017–09/2018, getrennt nach Indikations- und Therapiegebieten aufsummieren.

In der LRx-Datenbank¹⁾ von IQVIA fanden Wissenschaftler Daten zu ca. 40 Mio. anonymisierten Patientenprofilen mit einem auf den Rezepten dokumentierten Verordnungsvolumen von insgesamt 24,7 Mrd. Euro für verschreibungspflichtige Medikamente (Tab. 1). Über die Pharmazentralnummer (PZN) und Wirkstoffinformation ließen sich die Behandlungen im Datensatz identifizieren.

Eine erste Betrachtung zeigt, dass die Arzneimittelkosten pro Patienten im Schnitt bei 73 Euro (Median) bzw. 478 Euro (arithmetischer Mittelwert) pro Jahr liegen.

Die Ergebnisse zeigen bei genauere Betrachtung jedoch eine überraschend hohe Konzentration der GKV-Arzneimittelkosten: Ein sehr kleiner Bruchteil von 1 % aller behandelten Versicherten verursacht ca. 40 % der Kosten. Die Hälfte aller Arzneimittelausgaben wird 2,3 % der Versicherten zugerechnet. Die 10 % Patienten mit den höchsten Behandlungskosten stellen 74 % der Ausgaben dar (Abb. 4).

¹⁾ Die Datenbank IMS® LRx liefert anonymisierte behandlungsorientierte Verordnungsinformationen und erfasst eingelöste GKV-Rezepte und stellt arzt- und apothekenübergreifende Therapie- und Behandlungsverläufe aus dem Versorgungsalltag tagesgenau und longitudinal dar. Derzeit werden mehr als 80 % aller deutschlandweit eingelösten GKV-Rezepte für Fertigarzneimittel seit 2008 abdeckt. Berücksichtigt werden die Verordnungsangaben aller ordnungsrelevanten Facharztgruppen mit der exakten Produktdefinition sowie die verschriebene Anzahl an Packungen pro Rezept.

Die ggf. im Zusammenhang mit Daten verwendeten Begriffe Patient, Arzt, Arztpraxis, Verordner oder Apotheke bezeichnen keine personenbezogenen, sondern ausschließlich (nach einschlägigen, gültigen Datenschutzbestimmungen) anonyme Informationen.

Die Konzentration unterscheidet sich im Übrigen zwischen den Krankenkassen. Während die Techniker Krankenkasse als größte deutsche Krankenkasse sogar eine noch höhere Konzentration zeigt, ist die Kostenstruktur bei der Landwirtschaftlichen Krankenkasse und der Knappschaft erwartungsgemäß homogener. Beide Kassen weisen im Vergleich deutlich mehr ältere Versicherte auf. Daneben ist hier die Morbidität innerhalb der Versicherungsgemeinschaft gleichmäßiger verteilt.

Die Wissenschaftler suchten nun gezielt nach Behandlungsprofilen, welche mit außerordentlich hohen Arzneimittelkosten verbunden waren. Im Gesamtpanel fanden sich hierbei 146 Patienten mit einem Gesamtverordnungsvolumen über 500 000 Euro und weitere 663 Patienten mit einem Volumen zwischen 250 000 Euro und 500 000 Euro.

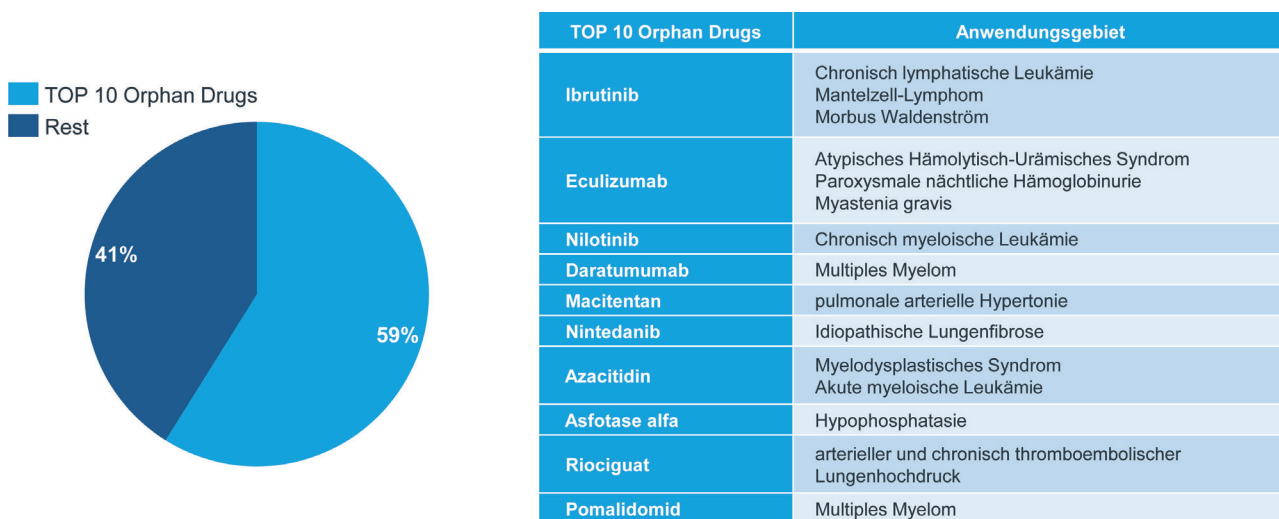
Ausnahmslos alle in Summe 809 Patienten leiden an einer seltenen Krankheit gemäß EU-Definition. Es gibt somit im ganzen Panel keinen einzigen Patienten mit einem Volumen größer 250 000 Euro, der nicht an einer seltenen Erkrankung leidet. Insgesamt werden 664 (82 %) Patienten mit mindestens einem Wirkstoff mit aktivem Orphan-Drug-Status behandelt. Die verbleibenden 145 Patienten leiden zwar an einer seltenen Krankheit, werden jedoch anderweitig behandelt (Abb. 5).

Die Gesamtheit der Patienten verteilt sich auf insgesamt nur 27 unterschiedliche seltene Erkrankungen. Davon sind mehrheitlich 21 Erkrankungen – 558 (69 %) der 809 Patienten betreffend – angeborenen seltenen Gendefekten zuzuordnen. Lediglich 2 hämolytische Anämien, 2 onkologische Erkrankungen, die idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie sowie das Kurzdarmsyndrom werden im Laufe des Lebens erworben.

Um welche Indikationen geht es dabei im Detail (Abb. 6)?

An erster Stelle sind lysosomale Speicherkrankheiten (53 %) zu nen-

■ **Abbildung 3**



Definition Orphan Drugs nach vfa-Liste der zugelassenen Arzneimittel gegen seltene Krankheiten Stand: 7.11.2018; ohne Präparate mit gleichzeitigem Status Orphan und Ex Orphan aufgrund verschiedener Indikationen

Quelle: IQVIA: IMS PharmaScope® Polo, Basis: GKV AVP* Real (unter Berücksichtigung aller Zwangsrabatte für Hersteller und Apotheker)

10 umsatzstärkste Orphan Drugs erzielen mehr als die Hälfte des Umsatzes.

■ **Tabelle 1**

Anzahl der GKV-Patienten im LRx-Panel (Quelle: IQVIA IMS® LRx, Datenstand: 10/2017–09/2018).

	Patienten N	Patienten %
GKV-Patienten im LRx-Panel	ca. 40 Mio.	100 %
Kohorte 1: davon mit Jahresbehandlungskosten > 500 000 Euro	146	0,0004 %
Kohorte 2: davon mit Jahresbehandlungskosten 250 000–500 000 Euro	663	0,0017 %
Kohorte 3: davon mit Jahresbehandlungskosten > 250 000 Euro	809	0,0020 %

nen, gefolgt von Ausprägungen der hämolytischen Anämie (23 %). Diese Erkenntnis überrascht insofern, da sowohl bei den Neuzulassungen als auch bei den Gesamtkosten Krebserkrankungen an erster Stelle stehen. Beide Krankheitsgruppen stellen zwar nur einen kleineren Anteil der seltenen Krankheiten dar. Jedoch tragen deren enorme Behandlungskosten dazu bei, dass in der Subgruppe von Patienten mit einem Volumen von über 250 000 Euro mehr als drei Viertel der Patienten entsprechend diagnostiziert sind. In der Kohorte mit Kosten von über 500 000 Euro sind nahezu alle Patienten diesen beiden Krankheitstypen zuzuordnen. Lediglich 5 Patienten (einem Anteil von 3 % entspre-

chend) leiden an anderen Krankheiten.

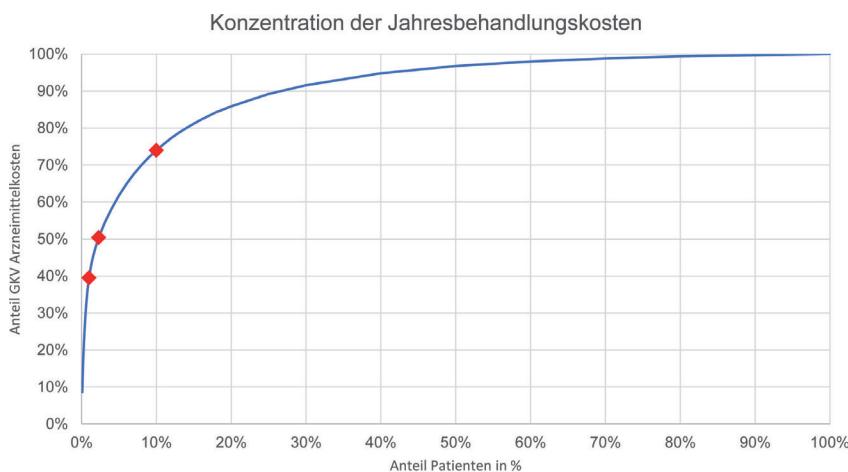
Tabelle 2 zeigt eine detaillierte Aufstellung der Indikationen und den dazugehörigen Therapieoptionen für die analysierten Kohorten.

Ergänzend sei kurz die Rolle der Klinikapotheken erwähnt. Hohe Behandlungskosten bei seltenen Krankheiten entfallen hier ebenfalls auf die hämolytischen Anämien, die Hämophilie sowie zusätzlich auf die Behandlung der spinalen Muskelatrophie mit Nusinersen. Andere Krankheiten, darunter auch alle Arten von Speicherkrankheiten, spielen hierbei jedoch im Gegensatz zur Abgabe in Offizinapotheken keine oder eine untergeordnete Rolle.

Die jeweils häufigsten Indikationen der Stoffwechselerkrankungen, hämolytischen Anämien und Hämophilien stellen sich wie folgt im Kurzprofil dar:

■ **Stoffwechselerkrankungen und lysosomale Speicherkrankheiten**

Mit einer Speicherkrankheit wird eine bestimmte Gruppe von Stoffwechselstörungen bezeichnet, welche die Synthese oder den Abbau eines Stoffwechselprodukts betrifft. Daraus resultiert eine indikationspezifische Anhäufung eines Stoffwechselprodukts mit einem spezifischen Verteilungsmuster im Körper. Von den 809 Patienten der beiden Kohorten leidet eine erstaunlich ho-

■ **Abbildung 4**

Quelle: IQVIA IMS® LRx, Datenstand: 10/2017 – 9/2018

Konzentration der Jahresbehandlungskosten.

he Anzahl von 428 Patienten an einer Stoffwechselerkrankung. Nahezu alle, genau genommen 425 Patienten, leiden an einer lysosomalen Speicherkrankheit, welche durch eine Fehlfunktion im Lysosom ausgelöst wird. Das Lysosom ist für den Abbau von Substanzen wie Proteinen, Polysacchariden, Nukleinsäuren und Lipiden in der Zelle zuständig. Im Folgenden werden die wichtigsten lysosomalen Speicherkrankheiten charakterisiert:

Morbus Gaucher ist die häufigste lysosomale Speicherkrankheit. Dabei reichern sich Glucocerebroside in Makrophagen und in Monozyten an. Dadurch kommt es zu entzündlichen Vorgängen im Körper mit Beteiligung von Zytokinen als Botenstoffen. Raumforderungen innerer Organe, v. a. der Milz, der Leber, des Knochenmarks sowie der Lunge, führen zu Dauerschmerzen. Auch das Skelettsystem wird angegriffen. Eine Behandlung erfolgt durch Infusion biotechnologisch hergestellter Enzyme oder eine Substratreduktionstherapie mit Miglustat.

Bei *Morbus Fabry* akkumuliert sich Globotriaosylceramid v. a. in Endothelzellen, der Innenauskleidung von Blutgefäßen. In der Frühphase klagen Patienten über

Schmerzen in Händen und Füßen. Diese Akroparästhesien lassen sich durch Schäden an dünnen Nervenfasern erklären. Charakteristisch sind auch Angiokeratome, rot-violette Hautveränderungen mit leichten Erhebungen. Mittelfristig werden eine Vielzahl von Organsystemen, etwa die Augen, Herz, Nervensystem, Nieren und Magen-Darm-Trakt in Mitleidenschaft gezogen. Die Behandlung erfolgt mit Enzymersatztherapien und dem Iminozucker Migalastat.

Bei *Morbus Pompe* kann Glykogen in Muskelzellen nicht mehr abgebaut werden und reichert sich an. Die Lysosomen nehmen Schaden und Muskelzellen gehen zugrunde. Typisch ist eine fortschreitende Schwäche der Atemmuskulatur und der rumpfnahen Skelettmuskulatur. Kardiomyopathien oder Kardiomegalien werden ebenfalls beschrieben. Durch gespeichertes Glykogen vergrößert sich außerdem die Leber. Der Tod tritt meist durch Atemversagen oder Pneumonien ein. Mittlerweile steht Ärzten das fehlende Enzym in Form von rekombinanten Proteinen zur Verfügung.

Mukopolysaccharidosen (MPS) beruhen auf Störungen des enzymatischen Abbaus der sauren Gly-

kosaminoglykane, welche in den Lysosomen gespeichert werden. Dies führt zu Störungen des zellulären Stoffwechsels und in schweren Fällen zum Zelltod. Betroffen sind v. a. Gewebe des Skelettsystems, des zentralen Nervensystems, viszeraler Organe, der Haut und des Endokards. Die klinischen Merkmale unterscheiden sich zwischen den verschiedenen Typen I–IX. Für die Typen I, II, IVa und VI sind Enzymersatztherapien verfügbar.

■ **Hämolytische Anämien**

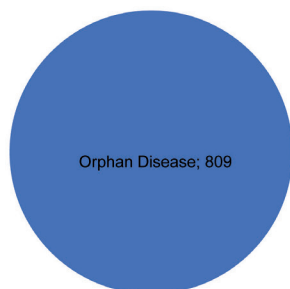
Eine hämolytische Anämie ist eine Form der Blutarmut, bei denen die roten Blutkörperchen ihre normale Lebensdauer nicht erreichen. Im Bereich der seltenen Erkrankungen steht mit dem monoklonalen Antikörper Eculizumab eine Therapieoption für die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) und das atypische hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS) zur Verfügung, welche die Prognose der Patienten drastisch verbessert.

Die *paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)* ist bedingt durch einen erworbenen Gendefekt in den multipotenten hämatopoetischen (blutbildenden) Stammzellen im Knochenmark, die einen Membrandefekt der Stammzellen und ihrer Nachkommen, einschließlich Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten, verursacht. Dies führt zu einer kontinuierlichen intravasalen Hämolyse (Auflösung) von Erythrozyten und einer verminderten Produktion von Leukozyten und Thrombozyten durch das Knochenmark.

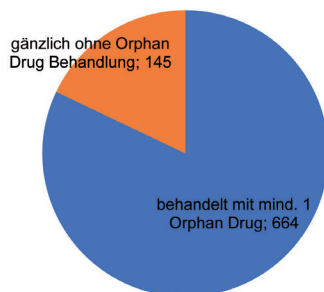
Das *atypische hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS)* wird durch eine Regulationsstörung im Komplementsystem, einem Teil des Immunsystems, hervorgerufen. Dadurch entstehen Blutgerinnsel im ganzen Körper, die v. a. die Haargefäße (Kapillaren) verstopfen. Dadurch wird die Durchblutung lebenswichtiger Organe wie Gehirn, Herz und Niere beeinträchtigt und sie können für immer geschädigt werden.

■ Abbildung 5

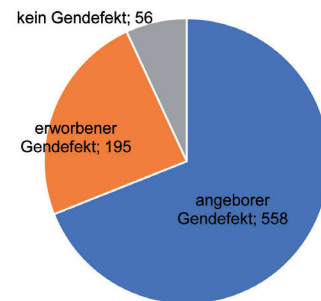
Prävalenz der Erkrankung
N = 809 Patienten



Orphan Drug Behandlung
N = 809 Patienten



Angeborene Krankheiten
N = 809 Patienten

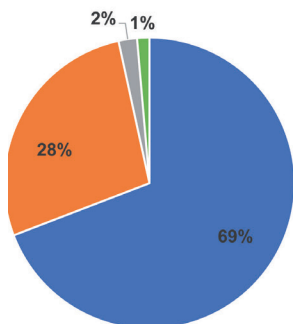


Quelle aller Abbildungen: IQVIA IMS® LRx, Datenstand: 10/2017 – 9/2018

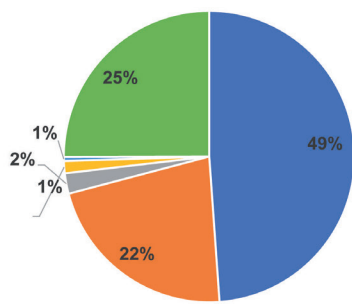
Indikations- und Behandlungsprofil der Patienten mit Jahresbehandlungskosten > 250 000 Euro.

■ Abbildung 6

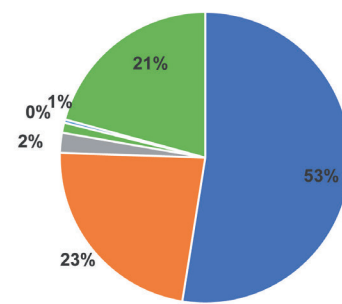
Kohorte 1: > 500.000 €
N = 146 Patienten



Kohorte 2: 250.000 - 500.000 €
N = 663 Patienten



Kohorte 3: > 250.000 €
N = 809 Patienten



- lysosomale Speicherkrankheit
- onkologische Erkrankung
- hämolytische Anämie
- andere Stoffwechselerkrankungen
- Haemophilie
- Rest

Quelle aller Abbildungen: IQVIA IMS® LRx, Datenstand: 10/2017 – 9/2018

Anteil Indikationsgruppen an den Patientenkohorten mit den höchsten Jahresbehandlungskosten.

■ Hämophilie A und B

Die *Hämophilie* ist eine Störung der Blutgerinnung (Koagulopathie), welche durch das Fehlen oder eine Funktionsstörung des Gerinnungsfaktors VIII (bei Typ A) und IX (bei Typ B) gekennzeichnet ist. Gerinnungsfaktoren sind Eiweiße im Blut, die nötig sind, damit das Blut gerinnen kann bzw. sich Blutgerinnsel bilden und Wunden verschließen können. Die Gefahr stellen weniger Verblutungen, sondern wiederholte Einblutungen z. B. in Gelenke und

Muskulatur dar, welche wiederum zu Arthrose oder Muskelschäden führen können. Mit der Gabe von Faktorenkonzentraten (Faktor VIII oder IX) ist ein weitgehend normales Leben möglich.

Ausblick: echte Heilung per Gen- und Zelltherapie

Über lange Zeit hinweg war es nicht möglich, seltene Erkrankungen mit genetischer Ursache zu heilen. Die Behandlung zielte darauf ab, fehlen-

de Enzyme zu substituieren oder unerwünschte Moleküle mit Antikörpern zu eliminieren. Mittlerweile ist die Forschung weiter vorangekommen. Ärzte setzen große Erwartungen in die Gentherapie. Hier werden fehlerhafte Sequenzen im Erbgut ausgetauscht. Alternativ kann extrachromosomales Material eingebracht und exprimiert werden, um intakte Proteine herzustellen. Auch die Gabe von Antisense-RNAs zur Steuerung von Translationsvorgängen gehört in diesen Bereich.

■ Tabelle 2

Anzahl der Patienten je Indikation und Jahrestherapiekostengruppe (Quelle: IQVIA IMS® LRx, Datenstand: 10/2017–09/2018).

Indikation	Therapieoptionen	Anzahl Patienten je Indikation und Jahrestherapiekostengruppe		
		Kohorte 1: > 500.000 €	Kohorte 2: 250.000 > 500.000 €	Kohorte 3 (Summe): > 250.000 €
paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	ECULIZUMAB	40	146	186
atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)				
Morbus Fabry	AGALSIDASE ALFA, AGALSIDASE BETA, MIGALASTAT	3	134	137
Morbus Gaucher	IMIGLUCERASE, VELAGLUCERASE ALFA, MIGLUSTAT, ELIGLUSTAT	25	79	104
Morbus Gaucher / Niemann-Pick-Krankheit	MIGLUSTAT		7	7
Morbus Pompe	ALGLUCOSIDASE ALFA	33	59	92
Mukopolysaccharidose Typ II = Morbus Hunter	IDURSULFASE	16	9	25
Mukopolysaccharidose Typ VI = Maroteaux-Lamy-Syndrom	GALSULFASE	9	4	13
Mukopolysaccharidose Typ I = Morbus Scheie / Morbus Hurler	LARONIDASE	4	9	13
Mukopolysaccharidose Typ IVA = Morquio A-Syndrom	ELOSULFASE ALFA		6	6
Hypophosphatasie	ASFOTASE ALFA	9	4	13
nephropathische Cystinose	MERCAPTAMINE		6	6
Zerebrotendinöse Xanthomatose	CHENODEOXYCHOLIC ACID		5	5
Lysosomale saure Lipase Mangel	SEBELIPASE ALFA	2	2	4
angeborene Tyrosinämie Typ 1 (HT-1)	NITISINONE		1	1
X-chromosomaler Hypophosphatämie	BUROSUMAB		1	1
Hyperammonämie	CARGLUMIC ACID		1	1
Hämophilie A	FACTOR VIII, MOROCTOCOG ALFA, OCTOCOG ALFA, EMICIZUMAB	3	13	16
Hämophilie B	NONACOG ALFA		2	2
FLT3-mutierte akute myeloische Leukämie, Mastrozytose	MIDOSTAURIN		8	8
B-Vorläufer-ALL	INOTUZUMAB OZOGAMICIN		1	1
Mukoviszidose bei Patienten mit einer G551D- oder F508del-Mutation im CFTR-Gen	IVACAFTOR		60	60
hereditäres Angioödem (HAE)	C1 INHIBITOR, ICATIBANT, CONESTAT ALFA	1	38	39
Kurzdarmsyndrom	TEDUGLUTIDE		30	30
pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)	TREPROSTINIL		26	26
Cryopyrin-assoz. periodisches Syndrom, TRAPS, MKD, FMF	CANAKINUMAB	1	11	12
Mangel an Prothrombinkomplex-Faktoren, Mangel eines Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktors	PROTEIN C		1	1
Total		146	663	809

EU-weit sind bisher 4 Gentherapien zugelassen und in Deutschland verfügbar; allesamt für seltene Erkrankungen: Alipogentiparvovec, Talimogen laherparepvec, Voretigen neparvovec und Nusinersen.

Alipogentiparvovec ist zur Behandlung der familiären Lipoprotein-Lipase-Defizienz (LPLD) zugelassen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat 2015 jedoch auf Basis einer Auswertung von Follow-up-Daten ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Wirkstoff festgestellt, worauf die Beschlussfassung für das Nutzenbewertungsverfahren seitens des G-BA abgebrochen wurde. Daraufhin hat der Hersteller das Medikament freiwillig vom Markt genommen; es darf nur noch Bestandspatienten verabreicht werden.

Talimogen laherparepvec besteht aus onkolytischen Herpesviren zur Behandlung des resezierbaren oder metastasierten Melanoms. Die genetisch modifizierten Viren dringen

nicht mehr willkürlich in alle (und somit auch gesunde) Körperzellen ein, sondern infiltrieren direkt spezifische Tumorzellen und zerstören (lysieren) diese. Gleichzeitig aktivieren sie damit auch die Immunabwehr.

Voretigen neparvovec wurde Dez. 2018 für die Therapie des Sehverlusts aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie zugelassen. Der Wirkstoff wird direkt unter die Netzhaut appliziert. Dort infiziert er die Netzhaut und korrigiert die falsche Genmutation.

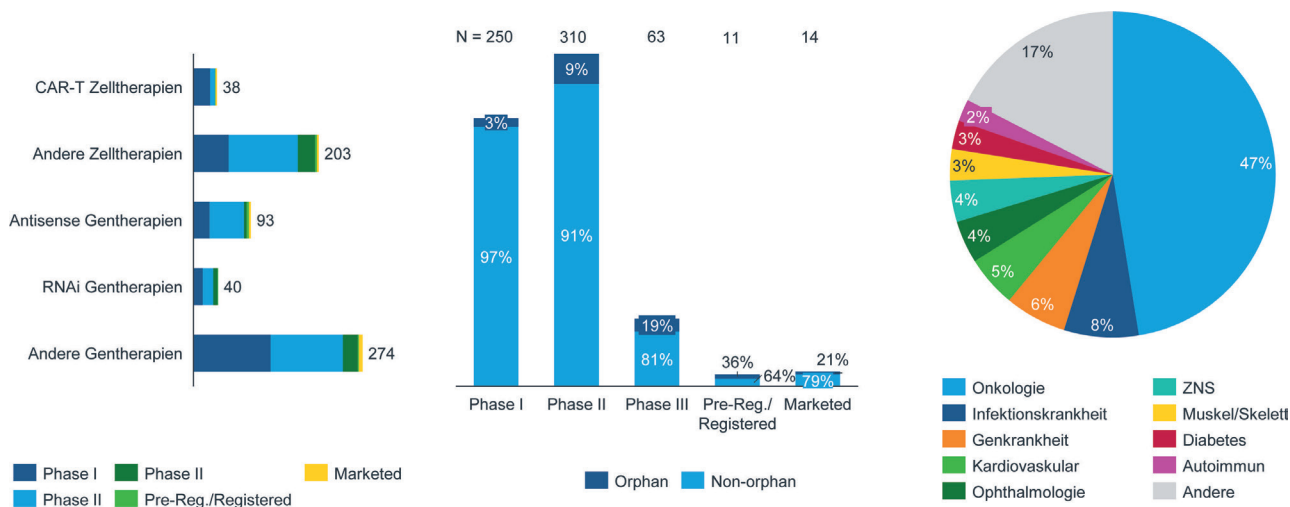
Nusinersen kommt bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie (SMA) zum Einsatz; einer seltenen, genetisch bedingten neuromuskulären Störung, welche zu Muskelschwund führt. Nusinersen erhöht die Produktion eines bei SMA-Patienten nur unzureichend vorliegenden Proteins. Der G-BA attestierte dem Wirkstoff für die beiden schwersten Ausprägungen einen erheblichen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen. Einhergehend mit diesem positiven

Urteil konnten die relativ hohen Jahrestherapiekosten mittels der Datenbank LRx verifiziert werden.

Neben den Gentherapien stehen seit 2019 auch Zelltherapien zur Verfügung. Die sog. Chimeric-Antigen-Receptor(CAR)-T-Zelltherapie mit dem Wirkstoff Tisagenlecleucel wurde Aug. 2018 als erstes Arzneimittel basierend auf dem beschleunigten Bewertungsprozess (PRIME) in der EU zugelassen (Abb. 7). Es wird bei 2 onkologischen Indikationen (akute lymphatische Leukämie (ALL) und diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) eingesetzt. Für eine weitere CAR-T-Zelltherapie mit dem Wirkstoff Axicabtagene Ciloleucel wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) bereits die Zulassung für das primäre mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom empfohlen.

Beide Substanzen bestehen aus körpereigenen T-Zellen des Patienten. Diese werden dem Patienten entnommen und im Labor mit den Genen für den sog. chimären Anti-

Abbildung 7



Quelle: IQVIA European Thought Leadership; IQVIA Pipeline Intelligence 08/2018; nur aktive Phase, Produkte sind ggf. für mehrere Indikationen einsetzbar

Gen- und Zelltherapien von der klinischen Forschung bis zur Vermarktung.

gen-Rezeptor (CAR) versehen. Nach Rückführung in den Patienten erkennen diese Antigene Leukämiezellen und leiten deren Zerstörung ein.

Derzeit befinden sich viele Gen- und Zelltherapien in der Pipeline, sowohl für seltene Krankheiten als auch für jene mit höherer Prävalenz. Zu den wichtigsten Indikationen gehören Krebserkrankungen (47%), gefolgt von Infektionen (8%) und muskuloskelettalen Erkrankungen (6%) [3].

Tiefgreifendes Verständnis komplexer Diagnose- und Therapieprofile seltener Krankheiten zunehmend wichtiger

Seit Inkrafttreten der Orphan-Drug-Verordnung im Jahr 2000 stehen die Orphan Drugs im Fokus der Arzneimittelentwicklung. Auf Basis multi-

dimensionaler Verschreibungs- und Routinedaten und unter Anwendung von Methoden der künstlichen Intelligenz ist es möglich, seltene Krankheiten und deren Diagnose und Behandlung in ihrer Komplexität besser zu verstehen. In Forschung, Praxisalltag und auch aus Sicht der Kostenträger stehen hier wie beschrieben insbesondere angeborene Speicherkrankheiten, hämolytische Anämien, Hämophilien und onkologische Krankheiten im Fokus der Betrachtung. Zusätzlich werden – aufgrund der rapiden medizinischen Entwicklung in diesem Bereich – auch Gen- und Zelltherapien eine zunehmend größere Rolle spielen.

LITERATUR

[1] vfa. Medikamente gegen seltene Erkrankungen. 29. Jan. 2019. www.vfa.de/de/

arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/orphan-drugs-medikamente-gegen-seltene-erkrankungen.html

[2] vfa. Zugelassene Orphan Drugs. 27. Febr. 2019. www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/orphan-drugs-list

[3] Banning U. Changing the Game – Cell and gene therapies lead the Advanced Therapies revolution (White Paper). 12. Nov. 2018. www.iqvia.com/library/white-papers/changing-the-game

Der letzte Zugriff auf alle Links erfolgte am 04.03.2019.

Korrespondenz:

Christian Zinsmeister
 IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG
 Unterschweinstiege 2–14
 60549 Frankfurt am Main (Germany)
 e-mail:
christian.zinsmeister@iqvia.com