



„Für lediglich fünf Prozent aller seltenen Erkrankungen gibt es heute ein Medikament. Der Umkehrschluss: 95 Prozent aller Betroffenen haben nach wie vor keine Chance auf Heilung“

Ulrike Holzer
Obfrau Pro Rare Austria – Allianz für seltene Erkrankungen



„Ich plädiere für mehr Transparenz, vor allem hinsichtlich der Preise für Orphan Drugs. Die Regulation dazu stammt aus dem Jahr 2000! Derzeit ist das, was die Preise auf europäischer Ebene betrifft, ein völlig unreguliertes Monopol“

Dr. Anna Bucsics
Project Advisor MoCA



„Für Medikamentenentwicklung und -produktion braucht es ein professionelles Netzwerk, um jegliche Zulassungsregularien zu erfüllen. Das können nur Pharmafirmen mit Erfahrung. Gleichzeitig tragen sie das finanzielle Risiko“

Dr. Sylvia Nanz
Country Medical Director Pfizer Corporation Austria



„Nur, weil in vielen Fällen heute ein Überleben erreicht ist, heißt das noch lange nicht, dass alles gut ist. Was für die Kinderonkologie gilt, gilt erst recht für das Spektrum seltener Krankheiten“

Univ.-Prof. Dr. Ruth Ladenstein
St. Anna Kinderkrebsforschung, St. Anna Kinderspital



„Ich glaube, in die österreichische Volksmusik wird mehr investiert, als in die universitäre klinische Forschung. Es kann aber nicht die Aufgabe der pharmazeutischen Industrie sein, die heimischen medizinischen Universitäten zu sponsern“

Ao. Prof. Dr. Brigitte Schwarzer-Daum (verw. Blöchl-Daum)
Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie MedUni Wien

Seltene Krankheiten: Der lange Weg zum Medikament

Akzente setzen. KURIER und PHARMIG diskutieren in der neuen Gesprächsreihe „Pharmaindustrie: Impulse – Innovationen – Patientenmehrwert“ wichtige Gesundheitsthemen. Diesmal: Behandlungen für „Orphan Diseases“

PHARMAINDUSTRIE: Impulse – Innovationen – Patientenmehrwert

VON **CORDULA PUCHWEIN** (TEXT) UND **FRANZ GRUBER** (FOTOS)

Schon einmal von Epidermolysis bullosa, Chorea Huntington oder Mukoviszidose gehört? Das sind nur drei der 6.000 bis 8.000 in Europa anerkannten seltenen Krankheiten. Wenngleich von jedem Leiden oft nur eine Handvoll Patienten betroffen ist, hochgerechnet auf Europa sind das doch bis zu 35 Millionen.

In Österreich müssen sich 400.000 Menschen mit einer seltenen Krankheit auseinandersetzen. Viele haben schlimme Leidenswege hinter sich, ehe endlich die richtige Diagnose gestellt wird. Lange wurden Orphan Diseases – seltene Krankheiten – und entsprechende Arzneien – Orphan Drugs – vernachlässigt.

Welche neuen Wege Forschung und Industrie hier gehen und welche Anreize geschaffen werden müssen, diskutierte eine hochkarätige Expertinnenrunde im Rahmen der neuen Veranstaltungsreihe „Pharmaindustrie: Impulse – Innovationen – Patientenmehrwert“, initiiert von KURIER und PHARMIG, dem Verband der pharmazeutischen Industrie, moderiert von KURIER-Chefredakteurin Martina Salomon.

KURIER: Sind Orphan Drugs die Waisenkinder des Gesundheitssystems?

Brigitte Schwarzer-Daum: Vor dem Jahr 2000 wurden nur wenige Medikamente für seltene Erkrankungen zugelassen. Die Industrie war lange lediglich an Medikamenten-Blockbustern interessiert, Statine, Blutdruckmedikamente und Ähnliches. Auch die Forschung war bis dahin wenig in diese Art der Medikamentenentwicklung involviert. Zudem gab es in den EU-Mitgliedsstaaten unterschiedliche Zugänge der Zulassung. Das alles war wenig zufriedenstellend, weshalb die EU beschlossen hat, die Forschung von Orphan Drugs anzukurbeln, indem sie Forschung und Industrie motiviert, Arzneien zu entwickeln, damit sie die hohen Kosten dafür hereinspielen.

Welche Anreize gibt es?
Brigitte Schwarzer-Daum: Die Pharmafirmen erhalten für zehn Jahre die Marktexklusivität. Deshalb gibt es von Orphan Drugs zunächst keine Generika. Die zentrale Zulassung wird zudem für die gesamte EU gewährt, wissenschaftliche Beratung zur Verfügung gestellt und auch Förderungen vergeben.

Wer entscheidet über den Orphan-Status von Arzneien?
Brigitte Schwarzer-Daum: Das ist Aufgabe des COMP, Com-

mittee for Orphan Medicinal Products. Darin vertreten: Wissenschaftler aus jedem Mitgliedsstaat plus drei Patienten-Vertreter. Sie alle geben wichtigen Input.

Wie riskant ist es, in diesen Bereich zu investieren?

Sylvia Nanz: Es ist grundsätzlich immer riskant, in Arzneimittelforschung zu investieren. Am Beginn steht eine Hypothese zu bestimmten Wirkmechanismen. Hat man eine passende Substanz gefunden, die möglicherweise funktioniert, ist es aber noch ein langer Weg. Man tastet sich über mehrere Studienphasen an Verträglichkeit und Wirksamkeit heran. Durchschnittlich dauert so eine Entwicklung 12 Jahre.

Bei seltenen Krankheiten ist das wohl noch schwieriger, da oft Kinder betroffen sind?

Ruth Ladenstein: Ist ein Kind in einer lebensbedrohenden Situation, sei es durch chronische Erkrankung, Erb- oder Krebserkrankung, ist der Wunsch der Familie groß, früh Zugang zu neuen Medikamenten in Studien zu bekommen. Damit ist die große Hoffnung auf Heilung verknüpft. In solchen Fällen ist das Recruitment unter guter Aufklärung nicht schwierig.

Wer kommt in die Studien?

Ruth Ladenstein: Das ist stark indikationsabhängig. Gerade bei seltenen Erkrankungen gibt es viele Expertengruppen, die vernetzt sind. Das Behandlungskonzept orientiert sich daher wann immer möglich an breitem Expertenwissen. Die von der EU geschaffenen Referenznetzwerke werden für seltene Erkrankungen Patienten zentriert Diagnos-

Die Teilnehmer

Dr. Sylvia Nanz
Country Medical Director Pfizer Corporation Austria; stv. Vors. PHARMIG Standing Committee Rare Diseases

ao. Univ.-Prof. Dr. Brigitte Schwarzer-Daum
MedUni Wien, Universitätsklinik für klinische Pharmakologie; stv. Leiterin; Österr. Vertreterin im Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)

Dr. Anna Bucsics
Project Advisor, Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal Products (MoCA), Lecturer, Vienna School of Clinical Research (VSCR)

Univ.-Prof. Dr. Ruth Ladenstein
St. Anna Kinderkrebsforschung, Leiterin Koordinierungszentrum für Klinische Studien; Member of Board European Society for Paediatric Oncology; GF OKIDS, ÖGK Leiterin Arbeitsgruppe Pädiatrische Hämato-Onkologie

Ulrike Holzer
Obfrau Pro Rare – Austria Allianz für seltene Erkrankungen und Betroffene (Mutter eines Kindes mit ektodermaler Dysplasie)

tikwege und Therapien weiter optimieren. Die Kinderonkologie am St. Anna Kinderspital kann bereits auf ein halbes Jahrhundert Studiengeschichte verweisen. Dadurch haben wir einen gewissen Vorteil und sind auf EU-Ebene gut vernetzt. Bei anderen seltenen Krankheitsbildern mit weniger starken Lobbys ist das ungleich schwerer.

Sylvia Nanz: Die Studien sind so aufgebaut, dass das Risiko aufgrund schon vorliegender Daten vertretbar ist. Die Si-

cherheit für die Studienteilnehmer wird genauso ernst genommen wie die Qualität des Medikaments und dessen Produktion. Und auch nach einer Zulassung werden Patienten oft noch in Nachbeobachtungsstudien über lange Zeit weiter kontrolliert.

Wie fühlt man sich als betroffene Mutter da aufgehoben?

Ulrike Holzer: Nach wie vor fühlen sich Betroffene bei der Diagnose einer seltenen Krankheit völlig alleine gelassen. Man wird vor vollendete Tatsachen gestellt, weiß oft nicht, wo und wie man Hilfe bekommt. Und dann: Was bedeutet die Diagnose eigentlich? Bei meinem Sohn, heute 38 Jahre, war es im Babyalter die Diagnose Ektodermale Dysplasie. Wird mein Kind je ein normales Leben führen können? Welche Behandlungen gibt es? Was ist zu tun? Das waren Fragen, die unser Leben über Jahre beherrscht haben. (Mehr dazu im Beitrag unten rechts.) Die Vernetzung von Wissen, Patientengruppen und Forschungseinrichtungen ist deshalb extrem wichtig. Das Internet macht da heute vieles leichter.

Anna Bucsics: Einen wesentlichen Beitrag leistet hier auch MoCA, Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal Products. Ein Projekt, das Pharmafirmen informell, unverbindlich und kostenlos nutzen können. MoCA bemüht sich darum, Hürden bei der Arzneimittelentwicklung und -beschaffung zu beseitigen. Pharmazeutische Unternehmer, Patientenvertreter und solche der öffentlichen Hand versuchen, gemeinsam Probleme zu lösen, damit solche Medikamente auf den Weg gebracht werden.

Wie schwierig ist es, an diese Medikamente zu kommen? Brigitte Schwarzer-Daum: Als

Fakten

Von einer seltenen Krankheit spricht man, wenn maximal 5 von 10.000 Menschen betroffen sind, die Krankheit lebensbedrohlich ist bzw. chronische Invalidität bedeutet

400.000 Menschen sind in Österreich, ca. 50 % davon Kinder.

Seit Einführung der Orphan-Legislatur im Jahr 2000 sind mehr als

200 neue Medikamente auf den Markt gekommen



PHARMIG und KURIER luden zum Expertentalk ins Hotel Intercontinental



Die Expertinnen der Diskussion von li.: Univ.-Prof. Dr. Ruth Ladenstein, ao.Univ.-Prof. Dr. Brigitte Schwarzer-Daum, Dr. Anna Bucsics, Ulrike Holzer, Dr. Sylvia Nanz

Mitglied der Heilmittel-Evaluierungskommission kann ich versichern, dass in Österreich jeder Patient das Medikament bekommt, das er braucht und von der Kasse bezahlt wird, selbst wenn es sehr teuer ist. Erst kürzlich hat das Gesundheitssystem die Therapiekosten von fast zwei Millionen Euro pro Jahr für ein Kind mit spinaler Muskelatrophie übernommen.

Wieso sind diese innovativen Medikamente oft so teuer?

Sylvia Nanz: Grundlagenforschung wird oft von Institutionen, wie der St. Anna Kinderkrebsforschung oder ähnlichen Einrichtungen, auf den Weg gebracht. Wenn es aber dann darum geht, die potenzielle Wirksamkeit der Medikamente in klinischen Stu-

dien zu prüfen, braucht es eine große Firma. Denn klinische Studien sind noch mal eine größere Dimension. Nicht zu vergessen: Die Medikamente müssen auch produziert werden. Hier braucht es ein riesiges Netzwerk bis hin zur Qualitätssicherung, um jegliche Zulassungsregularien zu erfüllen. Das können nur Pharmafirmen mit Erfahrung. Das Risiko, dass dabei etwas schiefliegt, liegt auch bei ihnen. Stellt sich in Phase 3 der Entwicklung heraus, dass die erhoffte Wirksamkeit nicht erreicht wird, sind sämtliche Investitionen weg.

Das können also nur große Firmen?

Sylvia Nanz: Nicht unbedingt. Das können durchaus auch kleinere, weil ja oft auch die

Logistik dahinter kleiner ist. Man hat dann eben nicht 10.000 Patienten, sondern vielleicht nur 200 in Studien. Ein Risiko kann bisweilen aber darin bestehen, dass sich eine Firma auf ein einziges Medikament konzentriert. Das ist dann schon ein Komplett-Risiko-Investment.

Was wäre wünschenswert? Brigitte Schwarzer-Daum:

Vor allem mehr Geld für die akademische Forschung. Wir haben viele blitzgescheite Wissenschaftler mit guten Ideen. Leider gehen viele Spitzenforscher ins Ausland, weil bei uns die Budgets fehlen. Ich glaube, in die österreichische Volksmusik wird mehr investiert, als in die universitäre klinische Forschung. Es kann aber nicht Aufgabe der phar-

mazeutischen Industrie sein, die österreichischen medizinischen Universitäten zu sponsern, damit diese wissenschaftlich arbeiten können.

Ruth Ladenstein: Wesentliche Impulse gehen von der Grundlagenforschung und Translationalen Forschung aus, sie bereiten den Weg für neue Medikamente. Dafür sind gute Netzwerke, letztlich auch Public Private Partnership notwendig. In dieser Symbiose liegt die Zukunft.

Anna Bucsics: Es gibt derzeit einen Vorstoß der Europäischen Kommission, die Health Technology Assessment, also die Arzneimittelbewertung für die Kostenübernahme auf europäischer Ebene aufzusetzen, zumin-

dest was den klinischen Bereich betrifft. Das wäre ein großer Fortschritt. Seltene Erkrankungen könnte das eine Vorreiterrolle zukommen. Weil es oft nur wenige Patienten gibt, macht es ja ohnehin wenig Sinn, dass jedes Land einzeln evaluiert.

Ulrike Holzer: Das österreichische Gesundheitssystem gehört sicherlich zu den besten. Was seltene Krankheiten angeht, gibt es aber noch viel Luft nach oben. Ohne Anstöße der Europäischen Kommission, etwa die Einrichtung europäischer Referenznetzwerke, wird es nicht gehen.

Leider sehen wir immer noch, dass man wenig Interesse an dieser Bevölkerungsgruppe hat, wenngleich es in der klinischen Bereich betrifft. Das wäre ein großer Fortschritt. Seltene Erkrankungen könnte das eine Vorreiterrolle zukommen. Weil es oft nur wenige Patienten gibt, macht es ja ohnehin wenig Sinn, dass jedes Land einzeln evaluiert. Hier logischerweise nicht. Man kann keinen Bedarf schaffen, wenn es nur wenige Patienten gibt. Hier muss es politische Entscheidungen geben, um mehr in Richtung „rare diseases“ zu tun. Covid hat gezeigt, was möglich ist.

Ulrike Holzer: Für lediglich fünf Prozent aller seltenen Krankheiten gibt es heute ein Medikament. Heißt im Umkehrschluss: 95 Prozent aller Betroffenen haben nach wie vor keine Chance auf Heilung oder begleitende Therapien. Viele Betroffene wären aber schon glücklich, wenn sie überhaupt eine richtige und schnellere Diagnose bekämen. Auch wo sie Hilfe finden. Das sind die brennenden Fragen jener Menschen, die von einer seltenen Erkrankung betroffen sind.

Diese Serie erscheint in redaktioneller Unabhängigkeit mit finanzieller Unterstützung der PHARMIG.

Österreich rund 400.000 Betroffene gibt. Das sind so viele Einwohner wie im Land Vorarlberg. Auch beim Thema Kostenersatz ist das föderale System ein großer Hemmschuh. Die Erstattungen sind von Bundesland zu Bundesland ganz unterschiedlich.

Ruth Ladenstein: Nur, weil in vielen Fällen heute schon ein Überleben erreicht ist, heißt das nicht, dass alles gut ist. Was für die Kinderonkologie gilt, gilt erst recht für das breite Spektrum seltener Erkrankungen. Wir benötigen auch für junge Patienten die Entwicklung von neuen, effektiveren Medikamentenklassen mit geringeren Nebenwirkungen, um Lebensqualität weiter zu verbessern. Der medizinische Bedarf ist extrem hoch.

Was wir in der Politik auf EU-Ebene brauchen, ist eine frühzeitige Verzahnung und Vernetzung. Bei den Orphan Diseases träume ich davon, dass wir mit smartem Studiendesign und adaptierten regulatorischen Prozessen ad-hoc Einschüsse von Patienten mit seltener Erkrankung in passende Studien ermöglichen ohne im Vorfeld mit hohen Kosten viele Sires hochzufahren, um dann dort oft vergeblich auf passende Patienten zu warten. So könnten wir effizienter Patienten rekrutieren und Arzneimittelentwicklungen beschleunigen.

Sylvia Nanz: Wesentlich wäre auch die Intensivierung von Anreizsystemen für die Medikamentenentwicklung. Freie Marktwirtschaft funktioniert hier logischerweise nicht. Man kann keinen Bedarf schaffen, wenn es nur wenige Patienten gibt. Hier muss es politische Entscheidungen geben, um mehr in Richtung „rare diseases“ zu tun. Covid hat gezeigt, was möglich ist.

Anna Bucsics: Ich plädiere für mehr Fairness und Transparenz, vor allem hinsichtlich der Preise für Orphan Drugs. Die Regulation dazu stammt noch aus dem Jahr 2000. Das wird novelliert und bringt hoffentlich auch eine gewisse Regulierung der Preise. Selbstverständlich sollen Unternehmen, die hier investieren und viel riskieren, eine faire Belohnung bekommen. Momentan ist das aber, was die Preise auf europäischer Ebene betrifft, ein völlig unreguliertes Monopol. Hier einen Mechanismus zu finden, der für alle fair ist, wäre ein guter Punkt und müsste auf europäischer Ebene passieren. Dann könnten sich auch Länder mit geringerer Wirtschaftsleistung solche Medikamente leisten.

„Wir gingen von Arzt zu Arzt. Eine Odyssee“

Ulrike Holzer, Obfrau von Pro Rare, über ihre Erfahrungen als Mutter eines Kindes mit seltener Erkrankung

Dass mit ihrem Sohn etwas nicht stimmt, hat Ulrike Holzer schon in den ersten Tagen bemerkt. Der Kleine tat sich schwer beim Trinken, bekam keine Luft. In der Umklekabine schon engen Nasengängen des Buben bildeten sich ständig Borken. Offenbar war zu wenig Nasensekret vorhanden. Akute Hautprobleme kamen hinzu. Auch die Zähne entwickelten sich spät, waren zu dem wenig und spitz. Das Schlimmste aber ist, dass solchen Kindern oft die Schweißdrüsen fehlen. Sie können also nicht schwitzen. Dadurch besteht immer die Gefahr eines Hitze-

schlags und das ist ein lebensbedrohlicher Zustand. „Unser Kind war sehr krank. Wir sind von Kinderarzt zu Hautarzt und HNO-Arzt gelaufen, niemand wusste Rat. Eine Odyssee“, erzählt Holzer und hat seinerzeit Briefe an Zeitungen geschrieben. Offenbar war zu wenig Nasensekret vorhanden. Akute Hautprobleme kamen hinzu. Auch die Zähne entwickelten sich spät, waren zu dem wenig und spitz. Das Schlimmste aber ist, dass solchen Kindern oft die Schweißdrüsen fehlen. Sie können also nicht schwitzen. Dadurch besteht immer die Gefahr eines Hitze-

der ähnliche Symptome hatten. Ein erster Anhaltspunkt. Ein Hautarzt im Wiener AKH hat später endlich die Diagnose ektodermale Dysplasie gestellt. „Das ist eine Erbkrankheit, die dazu führt, dass bei einem Fötus während der Schwangerschaft ektodermale Strukturen wie Haare, Nägel, Haut, Schweißdrüsen nicht angelegt werden. Ein Gendefekt. Angesichts dieser Diagnose waren die Eltern erst einmal geschockt. „Man fühlt sich da schon sehr alleine gelassen, weil ja auch die Ärzte mit seltenen Krankheitsbildern kaum Erfahrung haben. Der Aus-



Weiß um die Problematik aus Erfahrung: Ulrike Holzer

tausch mit Selbsthilfegruppen hat uns sehr geholfen“, sagt Holzer, heute Obfrau von Pro Rare Austria. Der Verein greift Betroffenen unter die Arme und macht

sich stark für ihre Interessen. Ein großes Problem bei seltenen Krankheiten ist ja der lange Diagnoseweg, wertvolle Behandlungszeit verstreicht.

Für ektodermale Dysplasie gibt es nun Hoffnung. Durch Spritzen des fehlenden Proteins in das Fruchtwasser Schwangerer werden die Schweißdrüsen beim Fötus rechtzeitig angelegt. Eine Methode, die nun in einer Studie überprüft wird. Ulrike Holzer: „Die Kontakte zu den Probanden kommen vielfach von Selbsthilfegruppen und sind deshalb für die Forschung von großer Bedeutung.“