

## **Symposium der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 9. März 2022**

**im Rahmen des 7<sup>th</sup> German Pharm-Tox Summits**

### ***„Chancen und Herausforderungen bei der Entwicklung von Orphan Drugs“***

Die Session mit rund 150 via Livestream Teilnehmenden wurde geleitet von **Prof. Dr. Dietmar Trenk** (Deutsche Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie) und **Dr. Daniel Kalanovic** (Sprecher des Vorstandes der PMS und Country Medical Director Germany, Pfizer Pharma GmbH).

**Seite 1/4**

**Kontakt:**

Dr. Rolf Hömke  
Telefon 030 20604-204  
rolf.hoemke@paul-  
martini-stiftung.de

### **Verbreitete Probleme mit seltenen Erkrankungen**

Drei bis vier Millionen Menschen in Deutschland leiden an seltenen Erkrankungen. Bisher wurden rund 8.000 solcher Krankheiten identifiziert, jedes Jahr kommen weitere hinzu – in allen Gebieten der Medizin. Über die Herausforderungen bei der Entwicklung neuer Therapeutika berichteten zwei Wissenschaftler aus der universitären Forschung und zwei Experten von pharmazeutischen Unternehmen auf einem Symposium der Paul-Martini-Stiftung in Berlin im Rahmen des 7th German Pharma-Tox Summits - Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie.

Selten sind Erkrankungen dann, wenn weniger als 5 von 10.000 Menschen davon betroffen sind. Es gibt extrem seltene Krankheiten wie etwa die Adrenomyodystrophie mit zwei bekannten Fällen in der EU und häufigere wie die zystische Fibrose (Mukoviszidose) mit etwa 8.000 Erkrankten allein in Deutschland. (1) Weil diese Krankheiten so selten und oft von unspezifischen Symptomen in unterschiedlicher Ausprägung an mehreren Organsystemen begleitet sind, bekommen Betroffene durchschnittlich erst nach fünf Jahren eine korrekte Diagnose. Dabei kann eine Diagnose im Frühstadium helfen, die Schädigungen an Organen möglichst gering zu halten.

Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin  
www.paul-martini-  
stiftung.de

## Evidenzgenerierung mit wenig Studienteilnehmern

Nur 20 % der bisher bekannten seltenen Erkrankungen sind aktuell therapierbar. Der Anstoß zur Entwicklung neuer Behandlungen gehe oft auf Betroffene oder Eltern von erkrankten Kindern zurück, berichtete **Dr. Markus Dietrich**, Leiter Medical Management Rare Diseases bei Sanofi-Genzyme. Auch Patientenorganisationen spielten eine immense Rolle. Ein Hindernis für Therapiestudien ist, dass die wenigen geeigneten Patienten auf der ganzen Welt verteilt leben. Sie mehrfach vor der Therapie zur Untersuchung, dann zur Behandlung und schließlich nach der Therapie zur Überwachung in Studienzentren zu bringen, ist aufwändig und teuer. "Wenn aber ein einziger Patient schon fünf Prozent Studienpopulation darstellt, ist der Aufwand gerechtfertigt", sagte Dietrich. Hilfreich seien auch Patientenregister – diese allerdings bedürften dringend einer technischen Aktualisierung, da sie miteinander nicht kompatibel seien.

Seite 2/4

Manchmal komme die gleiche Therapie gleich für ein ganzes Bündel seltener Erkrankungen in Betracht, etwa wenn es sich um Störungen im gleichen Stoffwechselweg handelt, die alle durch eine „upstream-Intervention“ beeinflussbar seien. Dann ließen sich größere Studienpopulationen durch „Pools“ von Betroffenen aller dieser Krankheiten zusammenstellen. Beispielhaft dafür, so Dietrich, sei der Glykosphingolipid-Metabolismus. In diesem Stoffwechselweg sind mehrere Enzyme (Hydrolasen) aktiv, deren individueller Ausfall zu verschiedenen Varianten lysosomaler Speicherkrankheiten führt, wie Morbus Gaucher, Tay-Sachs-Krankheit, GM1-Gangliosidose, Mucopolysaccharidose I (Sialidose), und Morbus Sandhoff. Die Akkumulation von Glykosphingolipiden lässt sich verhindern, indem man einen der ersten Syntheseschritte – durch Glykosylceramid-Synthase – inhibiert, so dass das Fehlen der nachgeschalteten Hydrolasen sich nicht mehr negativ auswirken kann. Das ist mit dem Wirkstoff Venglustat möglich. Diese Behandlung wird derzeit im Rahmen der Phase-3-Studie AMETHIST mit einem entsprechenden Patientenkollektiv geprüft.

## Sequenzierung für Forschung und Diagnose

80 % der seltenen Erkrankungen sind genetisch bedingt. Doch erst mit den jüngst entwickelten kostengünstigen Methoden der Genomsequenzierung ist es nun möglich, in den Genomen vieler Patient:innen nach krankheitsauslösenden Veränderungen zu suchen. Auf diese Weise sei man der Ursache der erblichen immunologischen Erkrankung BENTA auf die Spur gekommen, berichtete **PD Dr. Dr. Fabian Hauck** von der Ludwig-Maximilian-Universität in München. Sie ist von einem komplexen Phänotyp gekennzeichnet: die humorale Immunität ist schwer beeinträchtigt, da Betroffene keine IgA-Antikörper, nur wenig oder kein IgG, bilden. Massiv vergrößerte Lymphknoten, Hepatitis, ungewöhnliche Hautveränderungen und Autoimmunität gegen Thrombozyten gehören zu Krankheitsbild. Durch die Sequenzierung identifizierte man

Gain of Function-Mutationen im CARD11-Gen als Verursacher. Diese bewirken, dass CARD11 überaktiv ist, was eine massive Proliferation von B-Lymphozyten auslöst. Ähnliche Veränderungen fand man auch bei im späteren Leben erworbenen Erkrankungen. "Das eröffnet uns möglicherweise den Zugang zu größeren Krankheitsgruppen, um neue Therapieprinzipien zu generieren", erklärte Hauck. Er denkt dabei an Inhibitoren, aber auch an Zelltherapien, die sich gegen den beteiligten B-Zell-Rezeptor richten. "Vielleicht können wir Frühstadien von maligner Proliferation verhindern und damit den Patienten sehr elegant eine Chemotherapie oder Immunsuppression ersparen", so Hauck.

### **Vorgeburtliche Therapie einer seltenen Erkrankung**

Seite 3/4

Beispielhaft für die Höhen und Tiefen der Entwicklung einer Therapie für seltene Erkrankungen ist die vorgeburtliche Behandlung der X-chromosomalen hypohidrotischen ektodermalen Dysplasie (XLHED, Christ-Siemens-Touraine-Syndrom), die **Prof. Dr. Holm Schneider** von der Universitätsklinik Erlangen und sein Team vorangetrieben haben. Betroffenen fehlen Haare, die meisten Zahnanlagen sowie ekkrienen Schweißdrüsen. Letzteres ist von Geburt an potenziell lebensgefährlich, denn ohne Schwitzen kommt es bei fieberhaften Infekten, sommerlichen Temperaturen oder körperlicher Anstrengung zu Hitze-stau mit möglichem Hitzschlag als Folge. Die Ursache von XLHED liegt in einer Mutation des auf dem X-Chromosom gelegenen Gens *EDA*, die zum Ausfall des Moleküls Ektodysplasin A1 führt. Dieses sorgt als Signalmolekül während der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen zwischen der 20. und der 30. Schwangerschaftswoche für die Anlage der Schweißdrüsen. Das definiert das Zeitfenster für eine Therapie, die somit *in utero* stattfinden muss. In einem ersten Heilversuch seien ännliche Zwillinge durch Gabe eines Ersatzproteins in das Fruchtwasser erfolgreich behandelt worden, berichtete Schneider. Die inzwischen 6-jährigen Kinder entwickelten Schweißdrüsen wie Gesunde und können seit der Geburt schwitzen. Als Wirkstoff diente ein Fusionsprotein aus der Rezeptorbindungsdomäne von Ektodysplasin A1 und dem Fc-Teil eines Antikörpers; es wird bei Ungeborenen vom Immunglobulin-Rezeptor im Darm (der eigentlich maternale Antikörper bergen soll) aus getrunkenem Fruchtwasser in den Blutstrom überführt. Sponsoren für klinische Studien zu finden, sei alles andere als einfach gewesen, berichtete Schneider. Man habe letztlich aber über die Schweizer EspeRare-Stiftung finanzielle Unterstützung und mit der französischen Pharmafirma Pierre Fabre einen Industriepartner und Produzenten für das Therapeutikum gefunden. Nach einer längeren Pandemie-bedingten Verzögerung hat die klinische Prüfung nun begonnen. Bis zu 20 männliche Ungeborene mit XLHED sollen darin eingeschlossen werden.

## Gentherapie bei seltenen Erkrankungen

Zur Behandlung seltener Erkrankungen kommen bisher vor allem Antikörper, Enzymersatzmoleküle und Inhibitoren zum Einsatz. Doch zunehmend sind auch Gentherapien eine Option, wie **Dr. Tobias Lüke**, Medical Lead Rare Disease bei Pfizer berichtete. 1999 war das Interesse an Gentherapien mit dem Tod eines Probanden gebremst. 2012 erzielte man mit der EMA-Zulassung des Gentherapeutikums Glybera zur Behandlung der Lipoprotein-Lipase-Defizienz (LPLD) einen ersten Erfolg. Jetzt sind EU-weit 10 Gentherapeutika (inkl. CAR-T-Zelltherapien), ein somatisches Zelltherapeutikum sowie zwei biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte zugelassen. (2) Sie werden gemeinschaftlich als Advanced Therapy Medical Products, kurz ATMP, bezeichnet. Alle ATMP haben den Status als "Orphan Drug", was ihre Entwicklung und Zulassung unterstützt.

Seite 4/4

"2018 waren 150 Gen- und Zelltherapien in klinischen und präklinischen Studien", so Lüke. In den kommenden fünf Jahren werden bis zu weiteren 20 Zulassungen erwartet. Allerdings gebe es Einschränkungen für die Anwendung einer Gentherapie. Demnach ist der "ideale Gentherapie-Patient" jung, frei von Komorbiditäten und noch niemals mit den weit verbreiteten Adeno-assoziierten Viren (AAV) infiziert gewesen. Denn diese Viren werden in vielen Fällen zum Transport des Gentherapeutikums verwendet; doch war der Patient schon einmal mit solchen Viren infiziert, könnten Immunreaktionen eine erfolgreiche Behandlung verhindern. "Eine Gentherapie ist auch nicht mit einer Infusion erledigt", betonte Lüke. Dieser eigentlichen Therapiemaßnahme vorausginge die Identifizierung und Untersuchung des Patienten. Danach müsse man diesen langfristig beobachten, die Wirkung und Nebeneffekte dokumentieren. Dafür sei die Schaffung einheitlicher Versorgungsstrukturen nötig. Solche werden beispielsweise mit dem Pilotprojekt INTEGRATE-ATMP unter Federführung der Universitätsklinik Heidelberg entwickelt.

So sehr sich durch Forschung und Entwicklung die Lebensqualität und Lebensdauer vieler Betroffenen verbessert hat, ist die Mehrheit der bekannten seltenen Erkrankungen bisher nicht therapierbar; und selbst, wo es wirksame Therapien gibt, werden diese längst nicht allen zuteil. Es bedarf also weiterhin intensiver F&E und Verbesserungen der Versorgung. Das sollten politische Weichenstellungen auch weiterhin unterstützen.

(1) Orphanet Berichtsreihe Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten, Nr. 1, 2022.  
[https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen\\_seltener\\_Krankheiten\\_Alphabetische\\_Liste.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf)

(2) VFA, 29. 11. 2021, <https://www.vfa.de/de/anzneimittel-forschung/datenbanken-zu-anzneimitteln/atmp>