



Seltene Erkrankungen im Fokus der Forschung

Shire – Focus auf Therapien für seltene Erkrankungen

Shire ist das größte Unternehmen für Spezialbiopharmaka in UK. Gegründet 1986 in Großbritannien agiert das börsennotierte Unternehmen inzwischen weltweit. Die Zahl der Mitarbeiter liegt bei über 5.300 in 29 Ländern. In Deutschland sind ca. 125 Mitarbeiter beschäftigt. Die großen Niederlassungen befinden sich in der Schweiz und den USA. Fusionen, Akquisitionen und Distributionen sorgten in den letzten 20 Jahren für ein stetes Wachstum des Konzerns, der inzwischen zu den Top 40 der pharmazeutischen Unternehmen gehört. Als forschendes Pharmaunternehmen richtet Shire den Fokus auf differenzierte und innovative Therapien für seltene und schwerwiegende Erkrankungen. Von den bislang 13 Präparaten, die der Konzern in Deutschland vertreibt, gehören sieben in den Bereich „orphan drugs“. Auch in der Forschung befinden sich vorwiegend Wirkstoffe für Orphan Diseases. Die Motivation der Mitarbeiter: „Menschen mit seltenen Erkrankungen eine bestmögliche Therapie bieten zu können.“ Ihr Credo: „to be as brave as the people we help“.



„Auch Patienten mit seltenen Erkrankungen haben Anspruch auf eine bestmögliche Therapie“, so die Auffassung von Dr. Werner Föllner, Geschäftsführer von Shire in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Das Unternehmen für Spezialbiopharmaka richtet deshalb seinen Fokus in der Forschung auf die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen. Etabliert hat sich das Unternehmen besonders in der Therapie lysosomaler Stoffwechselkrankheiten. Für Morbus Hunter, Morbus Fabry und Morbus Gaucher konnten kausale Therapien entwickelt werden, die die Lebensqualität der Patienten erheblich verbessern. Zu den Zielen von Shire gehört es aber auch, die Aufmerksamkeit für seltene Erkrankungen bei Ärzten und in der Allgemeinbevölkerung zu erhöhen.

Mehr als vier Millionen Menschen leiden in Deutschland an einer seltenen Erkrankung. Als „selten“ gelten in der Europäischen Union (EU) Krankheiten, die nicht mehr als einen von 2.000 EU-Bürgern betreffen. Das Wissen über Ursachen, Symptome und Behandlungsmöglichkeiten seltener Erkrankungen ist gering. Therapie-

Shire Service

Bei Verdacht auf eine lysosomale Speicherkrankheit (Morbus Fabry, Morbus Gaucher, Morbus Hunter) bietet Shire unter diagnostikservice@shire.com einen kostenlosen Diagnostikservice an. Informationsmaterial zu allen Therapien, die das Unternehmen anbietet, können Sie ebenfalls hier anfordern.

optionen gibt es wenige, wissenschaftliches Engagement ist dringend erforderlich. Shire hat diese Problematik erkannt und arbeitet seit 15 Jahren intensiv an der Erforschung seltener Erkrankungen und an der Entwicklung wirksamer Medikamente. Ein weiteres Ziel ist es, die Aufmerksamkeit für diese Erkrankungen sowohl bei Ärzten als auch in der Allgemeinbevölkerung zu erhöhen.

Erfolgreiches Engagement bei Orphan Drugs

Das intensive Engagement zahlt sich aus: „Wir vertreiben in Deutschland sieben Präparate aus dem Orphan-Drug-Bereich, unser Schwerpunkt sind lysosomale Speicherkrankheiten“, so Föllner. Hier konnte Shire im Verlauf von 14 Jahren für drei Indikationen eine kausale Therapie entwickeln: Idursulfase (Elastrate®) bei Morbus Hunter (Mukopolysaccharidose Typ II), Agalsidase alfa (Replagal®) bei Morbus Fabry und Velaglucerase alfa (VPRIV®) bei Morbus Gaucher. Gegen das hereditäre Angioödem

bietet Shire Icatibant (Firazyr®) zur Therapie akuter Schwellungsattacken und das C1-Inhibitor-Konzentrat (Cinryze®) zur Prophylaxe und auch Akuttherapie. Weitere Präparate von Shire bei seltenen Erkrankungen sind Anagrelid (Xagrid®) bei essentieller Thrombozytämie und

Hydrocortison (Plenadren®) zur Behandlung der Nebennierenrindensuffizienz bei Erwachsenen (Morbus Addison). Außerdem befinden sich Medikamente für weitere seltene Erkrankungen in der Forschung.

15 Jahre Orphan-Drugs-Regelung

Unterstützung erhält die Erforschung seltener Erkrankungen seit dem Jahr 2000 durch die europäische Regelung für Orphan Medical Products. Sie verpflichtet die europäische Zulassungsagentur EMA (European Medicines Agency) zur gebührenfreien Beratung von Fir-

Lebensbedrohlich: Akutes hereditäres Angioödem

- Autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit Neigung zur Ausbildung von Angioödemem
- Mangel oder Funktionseinschränkung des C1-Inhibitors
- Häufigkeit: 2–4 pro 100.000 Menschen sind betroffen
- Gestörte Regulation des Komplement- und Kininsystems
- Klinische Symptome:
 - Schwellungsattacken in allen Körperregionen, am häufigsten umschriebene Areale an Gesicht, Händen, Füßen, Armen, Beinen oder Genitalien
 - Schwellungsattacken im Bereich der Atemwege, vor allem der Zunge und des Kehlkopfbereichs können lebensbedrohlich sein
 - Krampfartige gastrointestinale Schmerzen, teilweise mit Übelkeit, Erbrechen und Durchfall



Angioödeme im Kopf-Hals-Bereich können lebensbedrohlich sein

© Charité Berlin

Therapie: Icatibant subkutan oder C1-Inhibitor-Konzentrate i.v.

Shire Firmenprofil

Standort Deutschland: Berlin

Mitarbeiter: ca. 5.300 weltweit,
ca. 125 in Deutschland

Absatzmarkt: USA 67 %

Europa 22 %

Umsatz 2013: 4,934 Mrd. US-Dollar

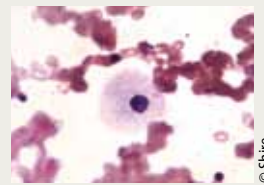
men, die sich für die Therapie seltener Erkrankungen engagieren. Üblicherweise fallen bei der Zulassung Gebühren an, die ganz oder teilweise erlassen werden. Besonders interessant ist laut Föller die „Exklusivität“: Die europäische Verordnung für Orphan Drugs sieht ein exklusives Vermarktungsrecht von zehn Jahren vor, mit einer Überprüfung der Fördervoraussetzungen am Ende des fünften Jahres. „Das schafft tatsächlich bessere Voraussetzungen“, so Föller, „das finanzielle Risiko ist aber genauso hoch wie bei Non-Orphan-Drugs, da die Investitionen für die Entwicklung der Medikamente vergleichbar sind, die Zahl der Patienten aber um ein Vielfaches niedriger ist. So sind beispielsweise in Deutschland gerade einmal ca. 100 Morbus-Hunter-Patienten diagnostiziert.“

Lysosomale Speicherkrankheiten in Kürze

Morbus Gaucher

- Autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselkrankheit
- Defekt des Enzyms Beta-Glukocerebrosidase
- Akkumulation von Glukocerebrosiden, die sich in Leber, Milz und Knochen anreichern
- Geschätzte Häufigkeit: 1:40.000 bis 1:60.000
- Sicherung der Diagnose: Bestimmung der Enzymaktivität der Glukocerebrosidase
- Typische Symptome im Kindesalter: Splenomegalie (die sich klinisch als chronische Bauchschmerzen äußert), Fatigue, Wachstumsstörungen, Knochenkomplikationen, Gelenkkomplikationen, Blutungsneigung
- Weitere Symptome: Thrombozytopenie, Anämie

Therapie bei Morbus Gaucher Typ 1: Enzymersatztherapie z.B. mit Velaglucerase alfa



Lichtmikroskopische Aufnahme einer Gaucher-Zelle

© Shire

Morbus Hunter

- X-chromosomal rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit
- Defekt des Enzyms Iduronat-2-Sulfatase
- Akkumulation spezifischer Glykosaminoglykane in Zellen, Geweben und Organen
- Geschätzte Häufigkeit: 1:162.000
- Sicherung der Diagnose: Bestimmung der Aktivität der Iduronat-2-Sulfatase
- Nicht-neuropathische Verlaufsform:
 - Typische Symptome im Kindesalter: Veränderte Gesichtszüge (95%), Hepatosplenomegalie (89%), Nabel- und Leistenhernien (78%), Otitiden (74%)
 - Weitere Symptome: Kardiale Komplikationen, vor allem Herzklappendefekte, obstruktive und restriktive Atemwegkrankungen, Gelenkkontrakturen, Karpaltunnelsyndrom, Einschränkung der Hörfähigkeit
- Neuropathische Verlaufsform (zusätzliche Symptome)
 - Typische Symptome im Kindesalter: Schlafstörungen, Hyperaktivität, Verhaltensauffälligkeit, Sauberkeitserziehung gestört
 - Entwicklungsstörungen, Entwicklungsregression, Demenz, Epilepsie

Therapie: Enzymersatztherapie mit Iduronat-2-Sulfatase



Typische Gesichtszüge bei Morbus Hunter

© Shire

© Shire

Morbus Fabry

- X-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit
- Defekt des Enzyms alfa-Galaktosidase
- Akkumulation von Globotriaosylceramid im Gewebe unterschiedlicher Organe mit progressivem Funktionsverlust
- Geschätzte Häufigkeit bei Männern: 1:40.000, bei Frauen 1:20.000
- Vielfältiges Spektrum an meist unspezifischen klinischen Symptomen bei Beteiligung aller Organe
- Typische klinische Symptome im Kindesalter: Angiokeratome (ca. 80%), Akroparästhesien (ca. 80%), Wärme-/Kälteintoleranz, Hypohidrosis
- Weitere Symptome im Krankheitsverlauf:
 - Proteinurie, Mikrohämaturie, fortschreitende Niereninsuffizienz, TIA und Schlaganfälle oft schon in jungen Jahren,
 - Kardiale Symptome wie Kardiomyopathie, linksventrikuläre Dysfunktion und Herzinsuffizienz
 - Cornea verticillata, Lidödeme, verminderte Tränenflüssigkeit
 - Gastrointestinale Symptome, wie Schmerz, Diarrhoe-Attacken, Übelkeit und Erbrechen
- Sicherung der Diagnose durch Bestimmung der alfa-Galaktosidase-Aktivität bei Männern und Jungen bzw. durch Mutationsanalyse bei Frauen und Mädchen

Therapie: Enzymersatztherapie z.B. mit Agalsidase alfa



Angiokeratome bei Morbus Fabry können überall auftreten

© Uniklinik Mainz



„Den Patienten ein Licht am Ende des Tunnels zeigen“

Interview mit Dr. Werner Föllner, Geschäftsführer Shire Deutschland, Österreich und Schweiz

Was macht Shire so besonders?

Föllner: Das Besondere an Shire ist, dass wir uns sehr stark auf die Entwicklung von Medikamenten für seltene Erkrankungen konzentrieren. Wir haben vor 15 Jahren, zeitgleich mit der europäischen Regelung für Orphan Medical Drugs, damit begonnen, diesen Bereich aufzubauen. Inzwischen haben wir als forschendes Pharmaunternehmen unsere Aktivitäten sowohl im klinischen als auch im präklinischen Bereich immer mehr auf die Entwicklung solcher Medikamente konzentriert. Von den insgesamt 13 Präparaten, die wir in Deutschland vertreiben, sind derzeit sieben „orphan drugs“. Auch in unserer Medikamenten-Entwicklung mit derzeit mehr als 20 Substanzen handelt es sich vor allem um Wirkstoffe gegen seltene Erkrankungen. Unser Ziel ist es, uns als führendes Unternehmen für Spezialbiopharmaka auf diesem Gebiet zu etablieren und diesen schwer kranken Patienten ein Licht am Ende des Tunnels zu zeigen.

Woher rührt dieses große Engagement für seltene Erkrankungen?

Föllner: Wir sind der Überzeugung, dass Patienten mit einer seltenen Erkrankung nicht allein gelassen werden dürfen. Auch sie haben Anspruch auf eine bestmögliche Therapie. Wie wichtig das ist, wird besonders deutlich, wenn Sie mit Patientenorganisationen über einzelne Patientenschicksale und den langen Weg bis zur Diagnosestellung sprechen, der sich oft über viele Jahre hinzieht. Sicher ist die Diagnose für die Patienten und deren Angehörige zunächst ein Schock, zumal häufig aufgrund der Vererbung weitere Familienmitglieder betroffen sind. Letztlich bedeutet sie aber eine Erleichterung, weil die Odyssee beendet ist und die Patienten z.B. nicht mehr als Simulanten abgetan werden. Wenn dann eine kausale Thera-

pie zur Verfügung steht, kann das die Lebensqualität dieser Menschen wesentlich verbessern. In den letzten 15 Jahren wurden in Europa über 100 Arzneimittel für Orphan Diseases zugelassen. Die Zahl der „Orphan Diseases“ liegt zwischen 6.000 und 8.000. Erst etwa 1% der Patienten mit einer seltenen Erkrankung hat demnach die Chance auf eine kausale Therapie.

Was sind die besonderen Herausforderungen?

Föllner: In der klinischen Forschung ist die Herausforderung die kleine Patientenpopulation mit oft sehr heterogener Symptomatik. Nicht jeder Patient kann in eine klinische Studie aufgenommen werden. Die Patientenzahlen sind in den Studien deshalb sehr klein. Da der natürliche Verlauf oft nicht oder kaum bekannt ist, lassen sich zudem nur schwer klinische Parameter festlegen, um zu beweisen, dass ein Präparat wirksam und sicher ist. Auch Vergleichstherapien stehen selten zur Verfügung. Wir sind aber auch stärker in die Versorgung der Patienten eingebunden und ein engerer Partner für Ärzte und Patientenorganisationen, als dies bei anderen Indikationsgebieten der Fall ist. Wir sehen es als unsere Aufgabe an, beide bestmöglich zu unterstützen. Gleichzeitig wollen wir die Aufmerksamkeit für diese Erkrankungen stärken, sodass die Diagnose früher gestellt und der Patient adäquat behandelt werden kann. Eine Sensibilisierung für diese Erkrankungen ist zwingend notwendig. Bestes Beispiel, um für eine seltene Erkrankung Aufmerksamkeit zu erlangen, war im vergangenen Jahr die „Ice Bucket Challenge“, die auf die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) aufmerksam machte. Geschärft werden soll das Bewusstsein für seltene Erkrankungen hierzulande auch mit dem Nationalen Aktionsplan für Menschen mit Seltene Erkrankungen (NAMSE; www.namse.de), der 2010 von einem Nationalen

Aktionsbündnis erarbeitet und 2013 publiziert wurde. Initiator war das Bundesministerium für Gesundheit, gemeinsam mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), der ACHSE e.V. (Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen) sowie Spitzen- und Dachverbände der wesentlichen Akteure im Gesundheitswesen auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen. Shire hat aufgrund seiner besonderen Expertise als Vertreter der Pharmazeutischen Industrie teilgenommen und einen wesentlichen Beitrag liefern können. NAMSE versteht sich als Koordinierungs- und Kommunikationsgremium mit dem Ziel, eine bessere Patientenversorgung für Menschen mit seltenen Erkrankungen auf den Weg zu bringen.

Was können Ärzte und Patienten von Shire in der Zukunft erwarten?

Föllner: Wir haben das Ziel, unsere bereits bestehenden Therapien für die Patienten weiter zu verbessern sowie neue Präparate für andere Indikationen zu entwickeln. In einer Studie konnten wir beispielweise zeigen, dass Patienten mit lysosomalen Speicherkrankheiten eine verbesserte Lebensqualität haben, wenn sie zu Hause behandelt werden können und nicht alle zwei Wochen in eine Spezialklinik fahren müssen, um ihre Therapie zu erhalten. Der Fokus in der Forschung richtet sich derzeit vor allem auf lysosomale neurodegenerative Speicherkrankheiten, die mit einer starken kognitiven Symptomatik einhergehen. Dazu gehören der Morbus Hunter, die metachromatische Leukodystrophie (MLD) und Morbus Sanfilippo (Mukopolysaccharidose III; MPS III). Hier ist die Herausforderung, das Enzym, das ersetzt werden muss, durch die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem zu bringen. Mittels intrathekalen Applikation soll dies nun gelingen. Bei Morbus Hunter hat die FDA eine beschleunigte Zulassung befürwortet, bei Morbus Sanfilippo befinden wir uns in Phase-2-Studien, bei MLD in Phase 1.

Shire ist auch für sein humanitäres Engagement bekannt.

Föllner: Ja, das stimmt. Hier haben wir ein Projekt mit unserem Partner Direct Relief aufgesetzt. Patienten in Entwicklungsländern stellen wir notwendige Enzymersatztherapien umsonst zur Verfügung, und zwar lebenslang. Gleichzeitig versuchen wir auch dort Ärzte auszubilden und Bewusstsein für diese Erkrankungen zu schaffen.

Impressum

Unternehmensporträt
Seltene Erkrankungen im Fokus
der Forschung

Bericht: Dr. Beate Fessler, München

Leitung Corporate Publishing:
Ulrike Hafner (verantwortlich)

Redaktion: Dr. Petra Stawinski

Titelbild: ©Shire Deutschland GmbH, Berlin

Beilage in „Ärzte Zeitung“, Februar 2015

Mit freundlicher Unterstützung der
Shire Deutschland GmbH, Berlin

Springer Medizin
Springer-Verlag GmbH
Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg

Springer ist Teil der Fachverlagsgruppe
Springer Science + Business Media

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015