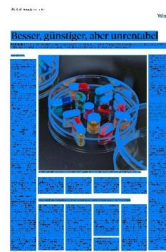


## Besser, günstiger, aber unrentabel

**Krebsmedizin** Schweizer Forscher versuchen, ein altes HIV-Medikament in Kampf gegen Krebs einzusetzen. Auch wenn die Wirkung vielversprechender ist als bei neuen teuren Behandlungen, fehlt das Geld für solche Umnutzungen.



Bei alten Medikamenten sind die Risiken bekannt, deshalb wären Studien über neue Anwendungsbereiche kostengünstig. Foto: Getty Images



## Felix Straumann

Es ist ein veritabler Coup von Schweizer Forschern: Ein alter Wirkstoff namens Nelfinavir, der in den 90er-Jahren weltweit HIV-Standardtherapie war, wirkte in einer Untersuchung viel besser gegen den häufigen Blutkrebs Multiples Myelom als sämtliche neuen, für Hunderte Millionen von Franken entwickelten Medikamente. Vergangene Woche veröffentlichten die Mediziner um Christoph Driessen vom Kantonsspital St. Gallen ihre Phase-2-Studie mit 34 Patienten im Fachblatt «Blood». Bereits im Vorfeld sorgten sie mit ihren Resultaten auf internationalen Kongressen für Aufsehen.

Der Erfolg der Schweizer Forscher ist ein Paradebeispiel für die Umnutzung von bekannten Medikamenten, deren Patentschutz abgelaufen ist. In den letzten Jahren sind immer mehr Artikel in Fachjournalen erschienen, die verstärkte Anstrengungen im Bereich des sogenannten Drug Repurposing fordern. Weil bei alten Medikamenten Risiken und Wirkungen bekannt sind, lassen sich Studien für neue Anwendungen einfacher, sicherer und günstiger durchführen. Und weil der Patentschutz abgelaufen ist, sind auch die Herstellungskosten tiefer als bei Neuentwicklungen. Insbesondere in den USA und Grossbritannien existieren inzwischen eigentliche Drug-Repurposing-Förderprogramme.

Das Potenzial dürfte gross sein. Laut Driessen existieren weltweit über 3000 Medikamente, zu denen Studien mit Patienten durchgeführt wurden. «Im Krebsbereich wären Umnutzungen besonders interessant», sagt der Chefarzt Onkologie/Hämatologie. Nicht nur wegen der ex-

plodierenden Preise für neue Medikamente und der aufwendigen Entwicklung neuer Wirkstoffe. Auch ermöglicht der beeindruckende Zuwachs an Wissen zur Krebsentstehung heute, bei alten Medikamenten systematisch nach neuen Anwendungen zu suchen. Auch Wirkstoffe, die in ersten klinischen Studien geprüft wurden, dann aber durchgefallen sind, könnten dafür geeignet sein.

## Kommerzielles Potenzial

Die bislang erfolgreichste Umnutzung im Krebsbereich dürfte diejenige von Contergan sein. Das ehemalige Schlafmittel führte in den 50er- und 60er-Jahren zu schweren Missbildungen bei Ungeborenen. Später stiess man zufällig darauf, dass sich der Wirkstoff Thalidomid als hochwirksame Myelomtherapie eignet. Heute existiert eine ganze Medikamentenklasse mit ähnlicher Wirkung. Zahlreiche weitere Kandidaten werden derzeit als mögliche Krebsmittel diskutiert. Etwa das Diabetisemittel Metformin, Aspirin oder das Epilepsiemedikament Valproat.

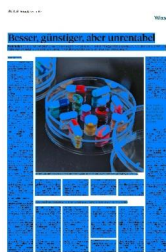
So weit gediehen wie das umgenutzte HIV-Medikament Nelfinavir ist bislang allerdings keines der neueren Kandidaten. «Die meisten Medikamentenumnutzungen scheitern, wenn es konkret wird», sagt Driessen. Weil die Wirkstoffe keinen Patentschutz mehr haben, lässt sich mit ihnen kaum Geld verdienen. Für Pharmafirmen sind sie dadurch uninteressant. «Die Finanzierung einer grossen klinischen Studie ohne Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie ist heute fast unmöglich.» Das hat zur Folge, dass auch an Universitäten und Spitälern kaum entsprechende For-

schung stattfindet. «Auch die akademische Medikamentenforschung ist praktisch vollständig von der Unterstützung durch die Pharmaindustrie abhängig und daher auch durch sie beeinflusst», so Driessen. Öffentliche Förderorganisationen wie der Nationalfonds, die Stiftung Krebsforschung Schweiz oder die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) können diese Lücke nicht schliessen. Der tiefe zweistellige Millionenbetrag, der dort zur Verfügung steht, ist verglichen mit den Mitteln der Pharma verschwindend klein.

Ein weiteres Problem zeigt sich exemplarisch am Fall von Nelfinavir. Denn auch dort stockt trotz Erfolgen die Weiterentwicklung. «Ausser einer Firma stellt heute niemand mehr das Medikament her», so Driessen. Und diese eine Firma wird die Produktion voraussichtlich auch bald einstellen, weil das Medikament in der HIV-Therapie entbehrlich geworden ist.

Immerhin besteht bei Nelfinavir nun dank eines Tricks ein gewisses kommerzielles Potenzial. Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat das Medikament als sogenannte Orphan Drug anerkannt. «Dadurch erhalten wir in den USA für sieben Jahre Marktexklusivität», sagt Christoph Driessen. Den gleichen

## Von Aspirin bis Valproat: Die Liste der möglichen Krebsmittel ist lang.



Status erhielt das Medikament unter dem Namen «Nelfinavir Driessen» auch von Swissmedic in der Schweiz. Inhaber der Rechte ist die SAKK, welche die nun veröffentlichte Studie massgeblich finanziert und unterstützt hat.

### Astronomische Preise

Orphan Drugs sind Medikamente für die Behandlung von seltenen Krankheiten, die von den Zulassungsbehörden weltweit mit weniger strengen Vorgaben belegt werden. Die Absicht dahinter ist, Pharmafirmen in diesem eigentlich wenig lukrativen Bereich zu Investitionen zu bewegen.

Für die Weiterentwicklung von Nelfinavir ist dieser Status wohl eine gute Sache. Doch: «Das funktioniert nur, weil wir den Orphan-Drug-Status eigentlich nicht so anwenden, wie er gemeint war», so Christoph Driessen. «Eigentlich ist das Multiple Myelom nicht selten, sondern eine der häufigsten hämatologischen Krebsarten.» Trotzdem ist die gültige Definition für eine seltene Erkrankung erfüllt.

Der Onkologe versucht nun schnell vorwärtszumachen. Die Strategie ist, einen Generika-Hersteller vom kommerziellen Potenzial der Marktexklusivität in den USA zu überzeugen. Er würde das Medikament dann herstellen und eine grössere Zulassungsstudie mit vielleicht 200 Patienten finanzieren.

Wenn alles klappt, könnte es allerdings sein, dass das Medikament dann zu einem hohen Preis für die Myelom-Erkrankung vermarktet wird. Es wäre nicht das erste Mal, dass dann bei einem eigentlich alten Medikament der Preis plötzlich in as-

tronomische Höhen steigt. «Das könnte absolut passieren», bestätigt Driessen. Denn aus wirtschaftlicher Sicht würde der Hersteller letztlich irrational handeln, wenn er sich nicht an den hohen Preisen von bereits vorhandenen Myelom-Medikamenten orientieren würde.

## Krebszellen werden unempfindlich gegenüber ihrem eigenen «Schrott»

Das Multiple Myelom ist für Pharmafirmen attraktiv: Der Blutkrebs ist vergleichsweise häufig, bis heute nicht heilbar, auf molekularer Ebene aber gut erforscht. Zudem sind die Medikamentenpreise hoch. «Alle grossen Pharmahersteller, die im Bereich hämatologischer Tumorerkrankungen aktiv sind, unterhalten drei- bis vierstellige Millionenbudgets für die Entwicklung neuer Therapien im Bereich Myelom», sagt Christoph Driessen, Chefarzt am Kantonsspital St. Gallen.

Die grossen Anstrengungen der Pharmafirmen machen den Erfolg der Schweizer Mediziner um Driessen zusätzlich bemerkenswert: die Umnutzung des altbekannten HIV-Medikaments Nelfinavir als Myelom-Therapie. In der nun veröffentlichten Studie behandelten die Ärzte 34 Patienten, die nicht mehr auf die Standardtherapie mit Proteasom-Inhibitoren ansprachen. Bei solchen Resistenzen gibt es bis jetzt kaum weitere Behandlungsmöglichkeiten.

«Wir fanden heraus, wie Tumorzellen resistent gegen die herkömmlichen Myelom-Medikamente werden, und suchten systematisch bei bekannten Substanzen nach entsprechenden Wirkungen», erzählt Driessen. Was anfangs eine Spielerei im Labor war, wurde plötzlich ernst, als sich die vermutete Wirkung des HIV-Medikaments bestätigte. «Die Daten waren so stark, dass wir das Medikament unbedingt auch an Patienten testen mussten.»

In der Schweiz erkranken je-



des Jahr rund 560 Personen an Multiplem Myelom, 330 sterben daran. Bei den Betroffenen vermehren sich die Antikörper produzierenden Plasmazellen im Knochenmark krankhaft. Dies beeinträchtigt andere Immunzellen und letztlich die gesamte Abwehr. Die wuchernden Plasmazellen produzieren dabei grosse Mengen an Eiweiss, «viel Schrott», wie Driessen sagt.

### Doppelt so wirksam

Damit der Krebs weiter wachsen kann, müssen die Zellen die störenden Eiweisse abbauen. Die Standardmedikamente, sogenannte Proteasom-Inhibitoren, behindern diesen Abbau und so auch das Krebswachstum. Mit der Zeit gewöhnen sich die Tumorzellen jedoch an den «Schrott» und vermehren sich trotzdem. «Das HIV-Medikament macht die Zellen wieder empfindlich», so der Mediziner. Mit Nelfinavir verlieren gemäss Studie rund zwei Drittel der Betroffenen ihre Resistenz. «Ein bisher unerreichtes Resultat in dieser Patientengruppe», sagt Driessen.

Neu entwickelte Medikamente der Pharmafirmen erzielen die gleiche Wirkung nur bei jedem dritten bis sechsten Patienten. Unerreicht tief sind bislang auch die Kosten von Nelfinavir: 1000 Franken pro Patient und Monat. Mit Neuentwicklungen ist es bis zu 25-mal so teuer. (fes)