

## Übereilte Arzneimittelzulassung: Schneller Aufstieg und schneller Fall des Natalizumab (Tysabri®)

Von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA wurde im November 2004 der monoklonale Antikörper Natalizumab (Tysabri®) zur Behandlung der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose in einem beschleunigten Verfahren zugelassen. Schon nach drei Monaten musste das Medikament wegen Todesfällen vom Markt genommen werden. Bei genauer Betrachtung der Fakten kommen nur ökonomische Gründe als Triebfeder für die völlig übereilte Zulassung des Medikaments in Frage.

**Wissenschaftlicher Hintergrund:** Integrine spielen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Multiplen Sklerose (MS) und des Morbus Crohn. Es handelt sich um Adhäsionsmoleküle, die in der Zellmembran liegen und die für Vernetzung und Kommunikation von Zellen mit ihrer Umgebung verantwortlich sind. Adhäsionsmoleküle vermitteln auch die Durchwanderung von Leukozyten aus der Blutbahn in nahezu jedes Körpergewebe. Kommen Leukozyten mit den Endothelzellen der Gefäße in Berührung, so bremsen Adhäsionsmoleküle die Leukozyten ab und sorgen dafür, dass sie an der Gefäßwand entlang rollen. Chemokine können nun die Adhäsionsmoleküle aktivieren und dieses aktivierte Adhäsionsmolekül bindet den Leukozyten an eine Stelle der Gefäßwand. Von dort wandert er in das Gewebe ein. Aktiviertes Integrin ist auch notwendig, damit T-Lymphozyten und Monozyten die Blut-Hirn-Schranke überwinden und die für die Multiple Sklerose pathognomonischen perivaskulären Demyelinisierungsherde bilden. Natalizumab ist ein rekombinanter, monoklonaler Antikörper gegen Integrin, der in der Lage ist, solche Demyelinisierungsherden zu vermindern (1).

Vor der Zulassung von Natalizumab zur Behandlung der Multiplen Sklerose sind nur zwei klinische Endpunktstudien publiziert worden, die über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr nicht hinausgingen. Im N. Engl. J. Med. wurden im Jahre 2003 die Krankheitsverläufe von 213 MS-Patienten, die mit 3 mg/kg, 6 mg/kg Natalizumab oder Plazebo behandelt wurden, dargestellt (2). Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde plazebokontrollierte Studie. 26 Zentren in den USA, Kanada und Großbritannien waren involviert. Die Patienten wurden nach einer sechsmonatigen Behandlungsphase mit vierwöchentlicher i.v. Medikamentengabe weitere sechs Monate ohne Therapie nachuntersucht. Das Auftreten von „objektiven Schüben“ wurde bestimmt durch eine genau definierte neurologische Verschlechterung über mindestens 48 Stunden. Bei der Betrachtung der „objektiven Schübe“ erreichte aus unklaren Gründen nur die 3-mg-Gruppe (3% der Gruppenteilnehmer;  $p = 0,004$ ), nicht aber die 6-mg-Gruppe (11% der Patienten;  $p = 0,11$ ) gegenüber Plazebo (21% der Probanden) Signifikanzniveau. Erst bei Einbeziehung auch der „subjektiven Schübe“, die der behandelnde Neurologe ohne klare Kriterien feststellte, zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit 3 mg/kg und 6 mg/kg gegenüber Plazebo. Die Abbruchrate lag bei 7% in der Plazebo- und 3-mg-Gruppe und bei 11% in der 6-mg-Gruppe. Während der ersten neun Monate

stieg die Zahl von Lymphozyten, Monozyten und Eosinophilen im Blut an. Antikörper gegen Natalizumab entwickelten 11% der Probanden in der Verum-Gruppe. Klinisch bedeutsame UAW waren eine ausgeprägte anaphylaktische Reaktion mit Urtikaria und Bronchospasmus, Exantheme, gehäufte Infektionen, vor allem Harnwegsinfektionen und Pharyngitiden. Die Autoren schlossen mit der Bemerkung, dass weitere Langzeitdaten notwendig seien und ein Vergleich mit den etablierten Behandlungsverfahren der MS noch nicht stattgefunden habe.

Sämtliche Ergebnisse dieser Studie wurden vom Hersteller verwaltet und analysiert. Von den zehn Hauptautoren waren zwei bei dem Herstellerunternehmen angestellt, sieben bezogen Bezüge davon und nur eine Autorin gab keinen Interessenkonflikt an.

Weil die MRT-Ergebnisse positiv ausfielen, wurden sie nicht nur im N. Engl. J. Med. publiziert, sondern im darauf folgenden Jahr noch einmal als Detailproblem im J. Neurol. (3). Es wurde die Entwicklung neuer Herde zu definitiven „schwarzen Löchern“ dargestellt. Der wissenschaftliche Wert dieser Redundanz ist ganz sicher gering, und man wundert sich, dass diese Studie im J. Neurol. so publiziert werden konnte. Aber Redundanz ist gut fürs Marketing.

Im Jahr 2004 erschien eine randomisierte plazebokontrollierte Doppelblindstudie in Neurology, bei der ein möglicher Effekt von Natalizumab bei MS-Patienten mit einem akuten Schub evaluiert wurde (4). Die Einmalgabe von 1 mg/kg oder 3 mg/kg Natalizumab führte zu keinem besseren neurologischen Verlauf innerhalb der 14-wöchigen Nachbeobachtung. Auch Zahl und Volumen der Plaques unterschieden sich am Ende des Beobachtungszeitraums zwischen Verum- und Plazebo-Gruppe nicht. UAW wurden nicht festgestellt.

Die Einjahresergebnisse *zweier nicht publizierter Firmenstudien* führten nach Angaben der für Arzneimittel zuständigen US-amerikanischen Behörde FDA am 23. November 2004 zur beschleunigten Zulassung von Natalizumab. Von beiden Untersuchungen wurden nur sporadische Ergebnisse in den Zulassungspapieren der FDA zitiert. Es wurde von der FDA explizit darauf hingewiesen, dass Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nur bis zu einem Jahr vorlägen. Bemerkenswerter Weise zeigen die veröffentlichten Natalizumab-Studien schlechtere Resultate als die für die Bewertung der FDA Ausschlag gebenden Untersuchungen.

Am 28. Februar 2005 verbreitete die FDA via Internet einen Newsletter, der den sofortigen Zulassungsstopp von Natalizumab in Folge zweier Todesfälle zum Inhalt hatte. Sogar die Medikation in Rahmen von klinischen Studien sollte umgehend abgebrochen werden. Bei beiden Verstorbenen fand sich als Todesursache eine Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML). Die PML wird hervorgerufen durch die Infektion von Gehirnzellen mit Polyomaviren und führte in allen bekannten Fällen zum Tode. Das Virus ist trotz hohem Durchseuchungsgrad in der Bevölkerung normalerweise für immunkompetente Menschen keine Gefahr. Bei Immunsuppression kann dieser Erreger allerdings zu einer bisher unbehandelbaren ZNS-Infektion führen. Durch Natalizumab wird das Eindringen immunkompetenter Zellen in das ZNS behindert. Es entsteht dort ein „AIDS-ähnlicher“ Zustand.

Die beiden verstorbenen Patienten wurden im Rahmen von MS-Behandlungsstudien zwei Jahre lang mit Natalizumab und parallel mit Interferon beta behandelt. Unter der Therapie mit Interferon beta ist

eine PML bisher nicht aufgetreten, so dass diese UAW auf Natalizumab bezogen wurde. Nach Bekanntgabe dieser beiden Fälle wurden die Gehirne aller verstorbenen Studienteilnehmer immunhistochemisch nachuntersucht, darunter auch ein Patient aus einer Studie zur Therapie des Morbus Crohn, der über einen Zeitraum von 18 Monaten 8 Dosen Tysabri<sup>®</sup> erhalten hatte. Das anfangs vermutete Astrozytom war eine Fehldiagnose, denn auch dieser Patient war schon im Dezember 2003 an einer PML gestorben. Mittlerweile sind diese Fälle auch veröffentlicht (7, 8, 9).

**Ökonomischer Hintergrund:** Pharmaunternehmen stehen unter hohem Druck, ihre Präparate zur Marktreife zu führen und durch gute Umsatzzahlen Aktienkurse und Dividende zur Befriedigung der Aktionäre hoch zu halten. Die wirtschaftlichen Dimensionen, in denen man sich bei diesem Geschäft bewegt, werden schnell klar, wenn sieht, dass allein an dem Montag, an dem der FDA-Newsletter verbreitet wurde, die Investoren einen Verlust von 17 Milliarden US-\$ (!) zu beklagen hatten. Mittlerweile ist allen Anlegern klar, spätestens seit der Marktrücknahme von COX-2-Inhibitoren und der damit verbundenen Kapitalvernichtung in Höhe von 100 Milliarden \$, dass Biotechnologieaktien mit einem hohen Risiko verbunden sind. Aber diese Risiken versuchen die Pharmaunternehmen zu minimieren, in dem sie viel Wert auf gute Verbindungen zu den Zulassungsbehörden legen. Laut einer Umfrage des US-Gesundheitsministeriums standen von 400 befragten FDA-Mitarbeitern jeder sechste „unter Druck“, als er Produkte trotz Zweifeln an der Wirksamkeit oder Sicherheit empfahl oder zuließ. Der staatliche Sparkurs führt zu einer weiteren Verschärfung, da die FDA nach Kooperationen mit der Industrie sucht und dadurch in Abhängigkeit gerät (5).

Für die Firma Biogen, dem Hersteller von Natalizumab, war es von fundamentaler Bedeutung, Tysabri<sup>®</sup> schnell auf den Markt zu bringen, denn schon am 21. Januar 2001 konnte man im Wall Street Journal von drohenden Firmenverlusten lesen. Biogens Blockbuster Avonex<sup>®</sup>, ein Interferon beta zur Behandlung der MS, sollte nämlich seine Exklusivrechte auf dem amerikanischen Markt aufgrund von Vergleichsstudien vorzeitig im Jahre 2002 an das Konkurrenzinterferon Rebif<sup>®</sup> verlieren. Weil Avonex<sup>®</sup> zur Behandlung einer seltenen Erkrankung entwickelt wurde, garantierte der sogenannte „Orphan Drug Act“ dem Präparat einen lukrativen Sonderstatus mit einem Exklusivrecht für den US-amerikanischen Markt über sieben Jahre und Steuererleichterungen in Milliardenhöhe.

Es wird nach Zusammenschau der bekannten wissenschaftlichen Daten nicht klar, warum Natalizumab der schnelle Weg zur Zulassung gewährt wurde. Die Verantwortlichen führen als Grund für die beschleunigte Marktzulassung die große klinische Relevanz für MS-Patienten an, für die häufig keine überzeugende Langzeittherapie zur Verfügung steht. Aus Verzweiflung greifen die Erkrankten häufig nach jedem Strohalm. Aber das ist auch genau der Grund, warum man diese Patienten vor unwirksamen und mit UAW behafteten Medikamenten schützen muss. Der FDA kann man vorwerfen, dass sie die Industrieinteressen zu hoch bewertet hat und dass sie ihrer Funktion als Garant für Wirksamkeit und Sicherheit offiziell zugelassener Arzneimittel nicht hinreichend nachgekommen ist.

Die beiden tödlichen JC-Virus-Infektionen (PML) deuten darauf hin, dass das Medikament erheblich in das Immunsystem eingreift, da solche Infektionen sonst nur bei AIDS-Patienten mit sehr niedrigen CD4-Helferzellen ( 100/ $\mu$ l) oder bei Patienten unter erheblicher immunsupprimierender Chemotherapie auftreten.

**Fazit:** Obwohl allenfalls ein marginaler klinischer Nutzen bei der Therapie der Multiplen Sklerose in publizierten Studien nachgewiesen wurde und die Autoren das Abwarten von Langzeitdaten verlangten, wurde Natalizumab die Substanz von der FDA in einem beschleunigten Zulassungsverfahren zugelassen. Wegen mehrerer Todesfälle, die jeweils nach einer Behandlungsdauer von zwei Jahren auftraten, musste das Präparat vom Markt genommen werden. In kritischer Zusammenschau der Fakten hat die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde kläglich versagt, die Sicherheit der Patienten zu wahren. Das deutsche Bundeskabinett hat am 13. April 2005. beschlossen, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in die Deutsche Arzneimittel und Medizinprodukte Agentur (DAMA) umzuwandeln. Damit sollen die Zulassungszeiten für Arzneimittel gestrafft werden. Das kann auf Kosten der Arzneimittelsicherheit gehen, denn die Wirkungen neuer Arzneimittel sind meist noch nicht ausreichend bekannt. Die Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz ist bemerkenswert aktuell (6), wenn sie fordert, neue Arzneimittel deutlich zu kennzeichnen und ihre Indikation einzuschränken.

## Literatur

1. von Andrian, U.H., und Engelhardt, B.: N. Engl. J. Med. [2003, 348, 68.](#)
2. Miller, D.H., et al.: N. Engl. J. Med. [2003, 348, 15.](#)
3. Dalton, C.M., et al.: J. Neurol. [2004, 251, 407.](#)
4. O'Connor, P.W., et al.: Neurology [2004, 62, 2038.](#)
5. Financial Times Deutschland, 2. März 2005.
6. [www.der-arzneimittelbrief.de](http://www.der-arzneimittelbrief.de)
7. <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/NEJMoa051782>
8. <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/NEJMoa051586>
9. <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/NEJMc055235>
- 10.