

Goldrausch

Wie es zur Daclizumab-Katastrophe kam und welche Konsequenzen daraus zu ziehen sind.



Daclizumab (Zinbryta®) wurde vom Hersteller Biogen im August 2016 in Deutschland für alle Patienten mit schubförmiger Multiple Sklerose auf den Markt gebracht. Ganz im Gegensatz zur US-amerikanischen Zulassung, wo das Produkt mit ausdrücklichen Sicherheitswarnhinweisen versehen und die Anwendung auf Betroffene eingeschränkt war, bei denen mindestens zwei vorhergehende Therapien versagt hatten.¹ Die europäische Arzneimittelbehörde EMA hatte kurz vorher die europäische Zulassung für Patienten mit schubförmiger Multiple Sklerose ohne Anwendungsbeschränkungen erteilt. Nur in Deutschland führt eine europäische Zulassung zur sofortigen Verfügbarkeit des Medikamentes für die Betroffenen.

Patienten als Versuchskaninchen

Daclizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an CD25 bindet, eine Untereinheit des Interleukin-2-Rezeptors auf T-Zellen. Durch die Bindung von Daclizumab kommt es zu einer Hemmung aktivierter T-Zellen, die bei der Entstehung von MS-Entzündungsherden eine Rolle spielen, aber auch zur Hemmung von regulatorischen T-Zellen, die der Entstehung von Autoimmunität beim Menschen entgegen wirken. Die Bindung von Daclizumab erfolgt darüber hinaus auch an so ge-

nannte NK-Zellen, die bei einer MS ihre Schutzfunktion nicht gut erfüllen, aber deren Blockade durch Daclizumab aufgehoben wird. Letzteres veranlasste einige deutsche MS-Spezialisten zu der Erwartungshaltung, Daclizumab wäre ein eher harmloses, schützendes Präparat, wobei sie die anderen Wirkmechanismen von Daclizumab, die zu Immunsuppression und Steigerung der Autoimmunität führen können, völlig außer Acht ließen.² Solche Expertenstatements sind für pharmazeutische Unternehmen gute Verkaufsargumente, weswegen sie gerne Spezialisten für Beratungsleistungen und Vortragstätigkeiten entlohnen.³ Um die Zeit der Markteinführung von Daclizumab waren es einige hochrangige deutsche MS-Experten, die sich für Daclizumab aussprachen.⁴ Es erhielt sogar einen Preis als innovativstes Produkt des Jahres 2017. Angeblich hätten sich die Neurologen in einer repräsentativen Meinungsumfrage namens „Pharma Trend“ dafür entschieden.⁵

Daclizumab hatte schon in den Zulassungsstudien SELECT⁶ und DECIDE⁷ ein hohes Risiko für so genannte immunvermittelte Erkrankungen an verschiedenen Organsystemen (Dickdarm, Gefäße, Lunge, Lymphknoten, Niere und Blutplättchen) gezeigt, aber in besonderem Ausmaß an der Leber und an der

Haut. Schon in den Studien war eine Autoimmunhepatitis mit Todesfolge aufgetreten. Auch allergische Überempfindlichkeitsreaktionen kamen vor. Aufgrund seiner Wirkung als Immunsuppressivum stieg das Infektionsrisiko, auch Krebserkrankungen waren vermehrt. Dabei war die Wirkung gar nicht so viel besser als die von Interferon: Die jährliche Schubrate in der DECIDE-Studie lag mit Avonex bei 0,39 Schüben pro Jahr, mit Daclizumab bei 0,22 Schüben pro Jahr, der Unterschied machte nur 0,17 Schübe pro Jahr aus. Es wurde also etwa ein Schub alle sechs Jahre durch Daclizumab gegenüber Avonex eingespart. Ein positiver Einfluss auf die Behinderungsentwicklung konnte nicht eindeutig bewiesen werden.

In der MS-Szene herrscht Goldgräberstimmung, weswegen bewährte ärztlichen Vorsichtsmaßnahmen schlicht außer Kraft gesetzt wurden.

Etwa ein Jahr nach der Markteinführung verstarb eine 26-jährige Betroffene aus Deutschland an akutem Leberversagen, ein halbes Jahr nach ihrer MS-Diagnose, die vier Monate lang Daclizumab im Rahmen einer so genannten Anwendungsbeobachtung erhalten hatte. Im März 2018 wurde dann bekannt, dass es zwischenzeitlich zu insgesamt 12 Fällen an immunvermittelten Meningitiden und Enzephalitiden⁸, also Autoimmunreaktionen, die sich gegen Hirnhäute und das Gehirn gerichtet hatten, gekommen war. Diese hatten entweder zu Todesfällen oder schwerster Behinderung geführt, weswegen das Medikament dann endlich vom Markt genommen wurde.⁹

11 dieser 12 Patienten stammten ebenfalls aus Deutschland. Wie das politische ARD-Magazin „Kontraste“ in seinen Recherchen¹⁰ herausfand, stammten von den insgesamt 3290 europaweit mit Daclizumab behandelten MS-Patienten 2890 aus Deutschland, und nur 400 aus dem gesamten übrigen Europa. Darin waren die europäischen Studienpatienten enthalten, aber auch alle, die nach der Markteinführung behandelt wurden.

Aggressives Marketing

Solche Anwendungsbeobachtungen sind formal klinische Studien, haben aber keinen wissenschaftlichen Nutzen, ihre Ergebnisse werden meist auch gar nicht veröffentlicht. Ihr eigentlicher Zweck ist die Markterschließung und Marktforschung, denn die Praxis bzw. Klinik erhält ein lukratives Honorar für die Dokumentation jedes Patienten, der in einer Anwendungsbeobachtung ist. Wie Kontraste herausfand, waren es bei Daclizumab 1320€ für eine fünfjährige Dokumentation der Behandlung pro Patient. So erzeugt die pharmazeutische Industrie also auch bei den verordnenden Neurologen zusätzli-

che finanzielle Anreize, ihr neuestes Präparat sofort zu verschreiben, und das auch langfristig, denn die Gelder fließen ja nur bei dauerhafter Verordnung.

Die deutschen Regelungen rund um die Marktzulassungen führen dazu, dass es einen hohen Gewinnanreiz für die Pharmaindustrie gibt, Multiple-Sklerose-Präparate zu entwickeln, und einen noch höheren, wenn diese bereits vor 2011 für andere Krankheiten zugelassen waren. Es ist deshalb üblich geworden, neue Medikamente in Deutschland besonders aggressiv und skrupellos zu vermarkten. Im europäischen Ausland erfolgen Preisfestlegungen durch die jeweiligen Gesundheitssysteme, die üblicherweise unter dem deutschen Preis liegen. Hierzulande dürfen pharmazeutische Unternehmen im ersten Jahr nach Zulassung den Preis für ihr neues Produkt selbst festlegen, und die gesetzlichen Krankenkassen müssen ihn erstatten. Ein Jahr später erst, wenn die so genannte „frühe Nutzenbewertung“¹¹ abgeschlossen ist, kommt es zu Preisverhandlungen mit Anpassung nach unten, wenn kein Zusatznutzen vorhanden ist. Für Daclizumab gab es allerdings nicht einmal eine frühe Nutzenbewertung, denn Daclizumab ist ein „Altpreparat“, das vor 2011, nämlich von 1999 bis 2009, schon als Medikament zur Verhinderung von Organabstoßung nach Transplantationen auf dem Markt war.¹² Deswegen hatte der Hersteller keine spätere Preisminderung des Einstiegspreises von jährlich um die 25.000 Euro¹³ zu befürchten.

Bei einem neu zugelassenen Medikament besteht grundsätzlich das Risiko, dass in der Phase nach der Markteinführung erstmals schwere Therapiefolgen auftreten können, selbst wenn in klinischen Studien keine Hinweise darauf gefunden wurden. Je länger ein Medikament auf dem Markt ist, desto mehr Erfahrungen kann man damit gewinnen, um so die wahren Risiken besser einzuschätzen. Ein umsichtiger Arzt würde normalerweise nur in gut begründeten Fällen ein neues Medikament in Erwägung ziehen, wenn, wie bei MS, viele andere, bereits bekannte Medikamente verfügbar sind. In der MS-Szene herrscht aber Goldgräberstimmung, weswegen solche bewährten ärztlichen Vorsichtsmaßnahmen schlicht außer Kraft gesetzt wurden. Mit fatalen Folgen.

Konsequenzen aus der Daclizumab-Katastrophe

1. Finanzielle Anreizsysteme für medizinische Experten, neu zugelassene Medikamente zu bewerben, und für Ärzte, sie schnell zu verordnen, müssen abgeschafft werden.
2. Anwendungsbeobachtungen müssen von den Fachgesellschaften geächtet und langfristig per Gesetz verboten werden.
3. Betroffene sollten grundsätzlich die Teilnahme an einer Anwendungsbeobachtung ablehnen. In Deutschland ist gesetzlich geregelt, dass Patienten dadurch keine Nachteile entstehen dürfen.

Jutta Scheiderbauer