

# DER ARZNEIMITTELBRIEF

## Umstrittene Zulassung von Aducanumab zur Behandlung des Morbus Alzheimer in den USA [CME]

**Zusammenfassung:** Grundlage der beschleunigten Zulassung der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) für Aducanumab (Aduhelm®) zur Behandlung des Morbus Alzheimer ist die Wirkung auf einen Surrogatparameter: In klinischen Studien wurde unter Aducanumab durchgängig eine Reduktion der Beta-Amyloid-Ablagerungen in der Bildgebung beobachtet. Dagegen wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis zum primären Endpunkt, der Verlangsamung der Progression der Demenz unter Aducanumab im Vergleich zu Placebo, nur in einer von zwei Phase-III-Studien erreicht, bei zudem höchstens grenzwertiger klinischer Relevanz des Unterschieds. Diesem sehr unsicheren klinischen Nutzen von Aducanumab stehen aufwändige Begleituntersuchungen und das Risiko für bedeutsame neurologische Nebenwirkungen gegenüber. Die pharmazeutischen Unternehmer (pU) haben nun auch bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) einen Antrag für eine Zulassung gestellt (17); eine Entscheidung darüber wird bis Ende des Jahres erwartet.

**Wir hoffen, dass sich die EMA bei ihrer Entscheidung mehr an den vorliegenden Daten und den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin orientiert als die FDA. Aus unserer Sicht gehört das Konzept, Amyloid-Plaques mit Hilfe monoklonaler Antikörper zu entfernen, als Therapieprinzip bei der Alzheimer-Demenz weiterhin auf den Prüfstand. Patienten mit Morbus Alzheimer und ihre Familien benötigen Vieles, aber keine trügerischen Hoffnungen (19).**

In Deutschland sind schätzungsweise 1,5 Mio. Menschen an Demenz erkrankt, davon 50-70% an Morbus Alzheimer (MA; 1, 2). MA ist eine neurodegenerative Erkrankung, die zu einem irreversiblen Verlust von Nervenzellen und Synapsen führt. Histopathologisch charakteristisch ist die Akkumulation extrazellulärer Amyloid-Plaques (aus Amyloid Beta-Protein) und intrazellulärer Alzheimer-Fibrillen (aus Tau-Protein) im Gehirn. Verschiedene genetische Veränderungen und Risikofaktoren sind mit der Entwicklung eines MA assoziiert, die genaue Pathogenese ist jedoch unklar.

Zu den Arzneimitteln, die zur Behandlung des MA eingesetzt werden, gehören Cholinesterasehemmer, Memantin und Extrakte aus den Blättern des Ginkgo-Baums (2). Diese Arzneimittel sind jedoch von fraglicher Wirksamkeit und haben teils relevante Nebenwirkungen (vgl. 18). Erstmals seit dem Jahr 2003 hat nun die FDA ein neues Arzneimittel

## Inhalt

Umstrittene Zulassung von Aducanumab zur Behandlung des Morbus Alzheimer in den USA . . . . .	57
Myokarditis nach SARS-CoV-2-Impfung mit mRNA-Impfstoffen . . . . .	59
Metaanalyse zu Ivermectin bei milden bis mittelschweren Verläufen von COVID-19: keine Behandlungsoption . . . . .	60
Wirksamkeit der Impfung mit BNT162b2 (Comirnaty®) bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie . . . . .	61
Meldung von Arzneimittel-Nebenwirkungen . . . . .	62

Dosisangaben ohne Gewähr.

gegen MA zugelassen – allerdings gegen die Empfehlung einer externen Beratungskommission (3).

Aducanumab (Aduhelm®) ist ein rekombinanter monoklonaler Antikörper gegen aggregierte Formen von Amyloid Beta (4, vgl. 5). Durch die Bindung soll ein Abbau der Amyloid-Plaques im Gehirn angeregt werden. Das Arzneimittel wird einmal pro Monat als intravenöse Infusion über eine Stunde verabreicht. Untersucht wurde die Wirksamkeit von Aducanumab bei Patienten mit einer frühen Alzheimer-Demenz in zwei doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien mit jeweils hoch (bis 10 mg/kg Körpergewicht = KG) und niedrig (bis 6 mg/kg KG) dosiertem Aducanumab (EMERGE mit 1.638 Patienten und ENGAGE mit 1.647 Patienten; 6, 7). In dem identischen Prüfprotokoll der beiden Studien war als primärer Endpunkt definiert die Veränderung im Vergleich zur Baseline im Score der „Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes“ (= CDR-SB), der von 0 bis 18 reicht, wobei höhere Punktzahlen eine schlechtere Kognition und Einschränkungen der Funktionsfähigkeit im Alltag bedeuten. Die Aufteilung in zwei Phase-III-Studien ist inhaltlich schwer nachvollziehbar und dürfte in erster Linie taktische Gründe gehabt haben: zwei Studien sind in der wissenschaftlichen Argumentation überzeugender und für einen Zulassungsantrag wichtig.

Den Phase-III-Studien vorangegangen war eine Phase-Ib-Studie zur Dosisfindung (PRIME; 8). Die Studien wurden im März 2019 vorzeitig abgebrochen, nachdem eine vorab geplante, sogenannte Futility-Analyse der Phase-III-Studien eine Wirkungslosigkeit von Aducanumab gezeigt hatte, basierend auf Daten von 1.748 Patienten zum 26. Dezember 2018 (9). Damit schien die Entwicklung von Aducanumab gescheitert, wie zuvor von anderen Antikörpern mit ähnlichem Ansatz (vgl. 5). Die bis dahin eingeschlossenen Patienten hatten jedoch die Möglichkeit, die Behandlung über den ursprünglich geplanten Behandlungszeitraum von 18