

Aducanumab – Aduhelm®: Einsatz nach negativem Votum der EMA?

Addendum: Biogen hat Zulassungsantrag zurückgezogen

Jürgen Fritze, Pulheim, und Lutz Frölich, Mannheim

Aducanumab ist ein gegen Beta-Amyloid gerichteter Antikörper, der bei wiederholter intravenöser Gabe in monatlichem Abstand dosisabhängig Amyloid-Ablagerungen im Gehirn reduziert. Aducanumab hat also grundsätzlich das Potenzial, die Progression der frühen Alzheimer-Krankheit zur Demenz zu verlangsamen. Die FDA (U.S. Food and Drug Administration) hat Aducanumab im Juli 2021 zugelassen unter der Auflage, in weiteren Studien den klinischen Nutzen nachzuweisen. Demgegenüber hat die EMA (European Medicines Agency) im Dezember 2021 empfohlen, die Zulassung von Aducanumab abzulehnen, weil ein Zusammenhang zwischen der Reduktion der Amyloid-Ablagerungen und einem klinisch-symptomatischen Nutzen nicht belegt sei.

Kürzlich haben wir in der PPT [2] diskutiert, wie sich nach einer Zulassung die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gestalten könnte bzw. unter welchen Bedingungen Aducanumab im Falle eines Versagens der Zulassung durch die Europäische Kommission (EC) auf Basis des negativen EMA-Votums bei Patienten in Deutschland eingesetzt werden könnte.

Am 25. Februar 2022 teilte die EMA mit, Biogen habe fristgerecht eine Überprüfung des EMA-Votums gefordert, wodurch die Zulassungsentscheidung der EC ausgesetzt wurde. Am 11. April 2022 fand hierzu eine – vertrauliche – Anhörung statt. Am 22. April 2022 informierte Biogen die Öffentlichkeit, den Zulassungsantrag für Aducanumab bei der EMA zurückgezogen zu haben, weil die Diskussion mit EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Hinweise geliefert habe, dass die derzeit verfügbaren Studienergebnisse für ein positives Votum der EMA nicht ausreichen würden [1].

Inzwischen findet sich bei clinicaltrials.gov die Ankündigung der von der FDA geforderten randomisierten, verblindeten, Placebo-kontrollierten Studie „A Study to Verify the Clinical Benefit of Aducanumab in Participants With Early Alzheimer's Disease (ENVISION)“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05310071). Die Rekrutierung der geplanten 1512 Patienten solle Ende Mai 2022 beginnen und im Jahr 2026 abgeschlossen sein, sodass die Ergebnisse der letzten Patienten Mitte 2027 zu erwarten seien. Primärer Endpunkt sei die Änderung der Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes Scores (CDR-SB Score) in Woche 78 gegenüber der Ausgangslage. Die neun sekundären Endpunkte schließen unter anderem die Änderung

der CDR-SB Scores in Woche 106 sowie Amyloid-PET und tau-PET ein. Laut Angaben des Herstellers werden für diese Studie Patienten auch in Europa (und wahrscheinlich auch in Deutschland) rekrutiert werden.

Patienten, die in Deutschland in die abgeschlossenen (abgebrochenen) Studien rekrutiert und auf Aducanumab randomisiert worden waren, werden derzeit in einer Nachbeobachtungsstudie (EMBARC) offen weiterbehandelt. Es ist unverändert unbekannt, ob Biogen ein Härtefallprogramm („compassionate use“) gemäß § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG i. V. m. der Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV) nach § 80 AMG – wie detailliert bei [2] beschrieben – auflegen wird, von dem weitere Patienten profitieren könnten.

Indem Biogen den Zulassungsantrag bei der EMA zurückgezogen hat, ist keine Zulassungsentscheidung erfolgt. Folglich bleibt die Einzeleinfuhr („named patient use“) – wie detailliert bei [2] beschrieben – von Aducanumab aus den USA gemäß § 73(3) AMG möglich, dies grundsätzlich auch zulasten der gesetzlichen (bzw. privaten) Krankenversicherung. Denn das Bundessozialgericht (BSG) hat in seinem Urteil vom 17. März 2005 (Az.: B 3 KR 2/05 R) unter anderem ausgeführt: „Es darf also bei § 73 Abs. 3 AMG keine negative Zulassungsentscheidung (Rücknahme, Widerruf, Ruhen der Zulassung) vorliegen; ist diese vorhanden, bleibt es beim allgemeinen Importverbot nach § 30 Abs. 4 AMG.“ Eine negative Zulassungsentscheidung liegt nicht vor, vielmehr „nur“ eine negative Empfehlung der EMA, die in keine Entscheidung der EC mündete. Angesichts der ungewissen Datenlage, aus der die ethische Rechtfertigung der neuen Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05310071) resultiert, dürfte es medizinisch aber kaum vertretbar sein, „naive“ Patienten im Wege des individuellen Heilversuchs („named patient use“) mit importiertem Aducanumab behandeln zu wollen. Dies umso mehr, als eine sol-

Psychopharmakotherapie 2022;29:106–7.

Prof. Dr. med. Jürgen Fritze, Astenweg 65, 50259 Pulheim,
E-Mail: juergen.fritze@dgn.de

Prof. Dr. Lutz Frölich, Abteilung für Gerontopsychiatrie, Zentralinstitut für seelische Gesundheit, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Postfach 122120, 68072 Mannheim

che unkontrollierte Behandlung mit Aducanumab dieselben Sicherheitskriterien zu beachten hätte, die in den klinischen Studien vorgegeben waren.

Interessenkonflikterklärung

J. Fritze erhielt in den letzten 5 Jahren Honorare für Beratertätigkeit von Amgen, Lundbeck, Nestlé, Teva, St. Jude Medical, Sanvartis, Vertex, Verband der privaten Krankenversicherung e. V.

L. Frölich erhielt in den letzten 5 Jahren Honorare für Berater- oder Vortragstätigkeit von Abbott, Allergan, Avanir, Axon Neuroscience, Biogen, Eisai, Forschungszentrum Jülich, InfectoPharm, MerckSharpe & Dohme, Neuroscios, Novo Nordisk, Novartis, Pharmatropix, Roche, Schwabe.

Literatur

1. Biogen. Update on regulatory submission for aducanumab in the European Union (April 22, 2022). <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/update-regulatory-submission-aducanumab-european-union-0> (Zugriff am 22.04.2022).
2. Fritze J, Frölich L. Aducanumab – Aduhelm®: Einsatz nach negativem Votum der EMA? *Psychopharmakotherapie* 2022;29:64–70.

Erratum: Korrektur/Ergänzung in einer Tabelle

Zum Beitrag „Therapeutisches Drug-Monitoring von Depot-Antipsychotika“ von Michael Paulzen, Claus Liebe, Christoph Hiemke und Georgios Schoretsanitis (*Psychopharmakotherapie* 2022;29(1):2–16; Erratum in *Psychopharmakotherapie* 2022;29(2):70)

Bei der Ergänzung der Angaben für Risperidon ISM in Tabelle 2 wurde versehentlich eine falsche untere Dosis eingetragen. Wir bitten die Autoren und unsere Leser um Entschuldigung. Im nachstehenden Tabellenausschnitt ist die Dosisangabe korrigiert. In der Online-Version des Artikels wurde die Änderung bereits umgesetzt.

Tab. 2. Dosisbereiche, Halbwertszeiten, Zeitdauer bis Erreichen eines Steady-States, Notwendigkeiten oraler Überlappungen, relevante pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen, dosisbezogene Konzentrationen (C/D) oraler Darreichungsformen und therapeutische Referenzbereiche (TRR) für Depot-Antipsychotika der zweiten Generation (nach [84])

	Dosis [mg]	t _{1/2} [Tage]	Steady-State	Orale Überlappung	Dosisanpassung	Potenzielle Interaktionen (PK oder PD)	C/D	TRR [ng/ml]
[...]								
Risperidon ISM	75–100/alle 4 W	7–11	Unklar	Nein	Alter, Leber- und Nierenfunktionsstörung	CYP3A4- und P-gp-Induktoren (z. B. Carbamazepin), CYP2D6-Inhibitoren (Fluoxetin, Paroxetin), QTc-verlängernde Arzneimittel, Alkohol, Levodopa, Arzneimittel mit einem Hypotonierisiko, Psychostimulanzien	2,68–3,57	20–60

CYP: Cytochrom P450; C/D: dosisbezogene Konzentrationen oraler Darreichungsformen; PD: Pharmakodynamik; P-gp: P-Glykoprotein; PK: Pharmakokinetik; PM: Poor Metabolizer; UM: Ultrarapid Metabolizer; W: Woche(n)