

digIDEM Bayern – „Science Watch LIVE“

Digitales Demenzregister Bayern



Medikamente für Menschen mit Demenz: Faktencheck zu Aducanumab mit Prof. Dr. med. Elmar Gräbel



Nächstes Webinar am 05.04.2022:

„Digitales Angebot von digIDEM Bayern – Digitale Beurteilung der Gedächtnisleistung“

Interdisziplinäres Zentrum für HTA und Public Health (IZPH)
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg



Universitätsklinikum
Erlangen



Festhalten,
was verbindet.
Bayerische Demenzstrategie

gefördert durch
Bayerisches Staatsministerium für
Gesundheit und Pflege



Moderation & Chatroom-Betreuung

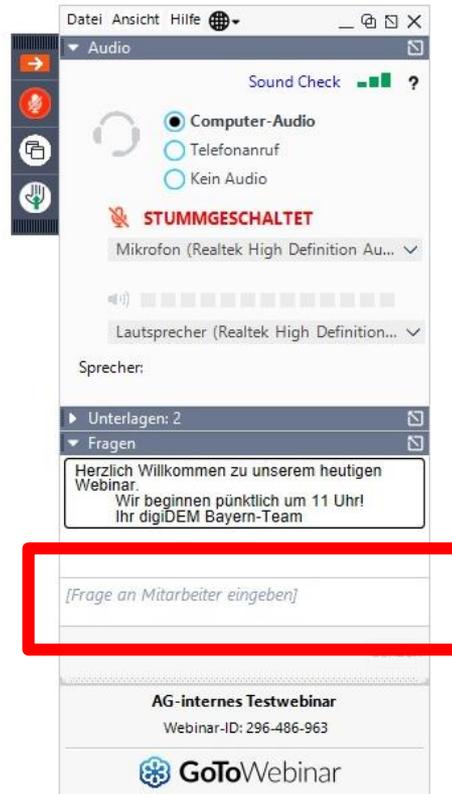


Jana Rühl, M.Sc.
Moderation



Anne Keefer, M.Sc.
Betreuung Chatroom & Fragen

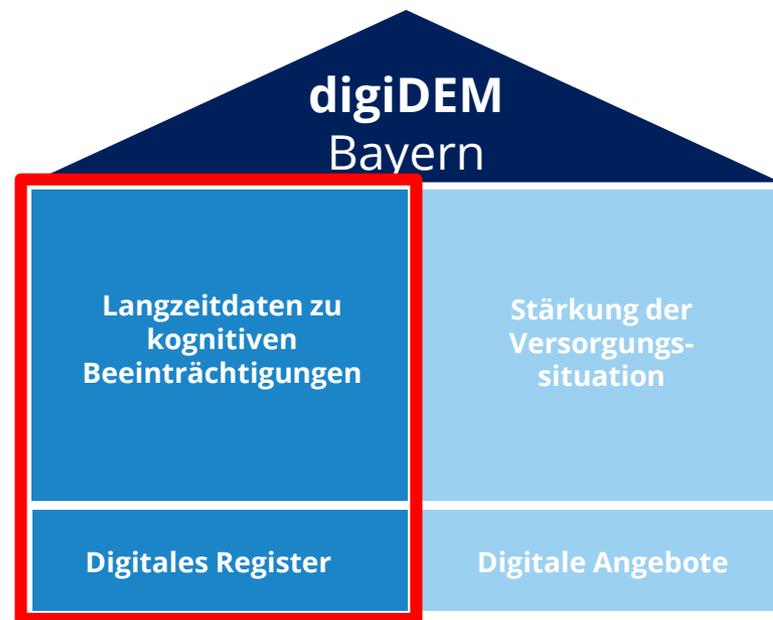
GoToWebinar – wichtige Funktionen



digIDEM Bayern – Forschungspartner*innen gesucht



digIDEM Bayern – Forschungspartner*innen gesucht



Werden Sie Forschungspartner*in
info@digidem-bayern.de

...es Register

Digitale Angebote

Medikamente für Menschen mit Demenz: Faktencheck zu Aducanumab

Prof. Dr. med. Elmar Gräbel

Zentrum für Medizinische Versorgungsforschung,
Psychiatrische Universitätsklinik Erlangen,
Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg

digiDEM Bayern - Science Watch LIVE Webinar
22. März 2022



Teil I: theoretische Grundlagen



Drei theoretische Grundlagen zur Beurteilung, ob ein Arzneimittel „wirksam“ ist

- 1) Warum ist eine Vergleichsgruppe („Kontrollgruppe“) so wichtig?
 - ➔ die randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)
- 2) Was bedeutet eigentlich „das Ergebnis ist signifikant“?
 - ➔ der p-Wert (oder alpha-Fehler)
- 3) Wie stark ist die Wirkung?
 - ➔ die Effektstärke (als Maß dafür z.B. Cohen`s d)



Warum ist eine Kontrollgruppe so wichtig?

1) Die randomisierte, kontrollierte Verlaufsstudie (RCT)

Eine Kontrollgruppe (Personen erhalten ein Placebo oder eine andere Therapie) erfüllt zwei entscheidende Funktionen:

- Abgrenzung von „Selbstheilungseffekten“
- Abgrenzung von anderen zeitabhängigen Effekten



Was bedeutet eigentlich „das Ergebnis ist signifikant“?

2) Der p-Wert (oder alpha-Fehler)

Wirksamkeit lässt sich niemals „beweisen“. Es kann nur eine Wahrscheinlichkeitsaussage getroffen werden:

Wie wahrscheinlich ist es, dass der beobachtete Unterschied (etwa zwischen Arzneimittel und Placebo) zufällig entsteht, wenn in Wirklichkeit kein Unterschied zwischen beiden Gruppen (Arzneimittel, Placebo) existiert.

➡ Wenn diese Wahrscheinlichkeit sehr gering ist (üblicherweise kleiner 5%, also $p < 0,05$), nimmt man an, dass der Unterschied nicht nur zufällig entstanden ist.



Wie stark ist die Wirkung?

3) Die Effektstärke

Die Effektstärke ist ein Maß dafür, wie groß der Unterschied zwischen der Veränderung in der Arzneimittelgruppe und der Veränderung in der Kontrollgruppe ist:

Wird die Effektstärke als „Cohen`s d“ berechnet, gilt:

- $d < 0,2$ unbedeutender Effekt
- $0,2 \leq d < 0,5$ kleiner/mäßiger Effekt
- $0,5 \leq d < 0,8$ mittlerer Effekt
- $0,8 \leq d$ starker Effekt

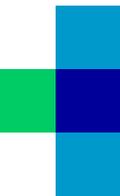


Teil II: Fakten zu Aducanumab



Hintergrund

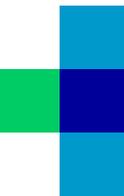
Beta-Amyloid-Plaques gelten als ein wichtiges neuropathologisches Zeichen der Alzheimer-Krankheit.



Was ist „Aducanumab“?

Aducanumab (ein Produkt der US Firma Biogen) ist ein synthetisch im Labor erzeugter monoklonaler Antikörper („passive Impfung“), der sich gegen das Beta-Amyloid richtet und damit die Alzheimer-Plaques auflösen soll.

Als Folge davon wird erwartet, dass sich auch die klinisch Symptomatik der Alzheimer-Krankheit verbessert.



Zur Geschichte der passiven Impfung gegen die Alzheimer-Krankheit

In den letzten 18 Jahren wurden verschiedene Versuche unternommen, Antikörper gegen Beta-Amyloid zu entwickeln und zu testen (z.B. 2016 Solanezumab) [6].



Juni 2021

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde *Food and Drug Administration (FDA)* hat Aducanumab „vorläufig“ zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit in den USA zugelassen.



Frage

Patient*innen-Perspektive:

Welche Erkenntnisse gibt es zur **klinischen Wirksamkeit** von Aducanumab?



Literatursuche

➔ Nur eine Quelle mit aktuellen Originaldaten konnte gefunden werden:

Haeberlein SB¹ et al. (2021). EMERGE and ENGAGE topline results: Two phase 3 studies to evaluate Aducanumab in patients with early Alzheimer's disease [EMERGE und ENGAGE Topline-Ergebnisse: Zwei Phase-3-Studien zur Untersuchung von Aducanumab bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit] [2].

¹ Biogen, Cambridge, MA, USA

Dies ist die Folienpräsentation der Firma Biogen für die Food and Drug Administration vom Juni 2021!



Entstehungsgeschichte der Ergebnisse zu Aducanumab

- Die Firma Biogen führte zwei randomisiert kontrollierte Studien (Beginn 2016, bezeichnet mit ENGAGE und EMERGE) mit dem Antikörper Aducanumab bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit durch.
- Beide Studien wurden im Jahr 2019 gestoppt, da kein klinischer Nutzen erkennbar war [3].
- Biogen ermöglichte danach den Teilnehmenden, die Studie fortzusetzen.
- Im Jahr 2021 zeigten sich in einer der beiden Studien (EMERGE) teilweise signifikante Ergebnisse, die Fortsetzung der ENGAGE-Studie führte jedoch nicht zu signifikanten Unterschieden zwischen Interventions- und Kontrollgruppe [2].



Fakten zu Aducanumab (aus der EMERGE-Studie)

- (A) Wirkung auf die kognitiven Fähigkeiten*
- (B) Unerwünschte Wirkungen
- (C) Behandlungskosten

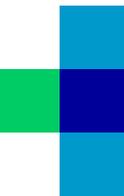
* Das Nachlassen kognitiver Fähigkeiten stellt die Kernsymptomatik des Demenzsyndroms dar (nach ICD-10 und DSM-5).



(A) Wirkung auf die kognitiven Fähigkeiten I

Die kognitiven Fähigkeiten wurden mit dem Leistungstest „ADAS-cog 13“ untersucht.

Der Test hat eine Spannweite von 0 bis 85 Punkten – je größer der Wert, desto geringer die kognitiven Fähigkeiten!



(A) Wirkung auf die kognitiven Fähigkeiten II

Tabelle 1. ADAS-cog Werte in der EMERGE-Studie (Intention to treat; n = 1095)

	Beginn der Studie	Untersuchung nach 18 Monaten	Mittelwert-differenz
Placebogruppe (n = 548) m ± SD	21.9 ± 6.7	27.1 ± ?	5.2
Aducanumab Hochdosis- Gruppe (n = 547) m ± SD	22.2 ± 7.1	26.0 ± ?	3.8

?: von Biogen nicht mitgeteilt [siehe 2]

p = 0.010 (univariate Analyse, keine multivariat kontrollierte Berechnung)



(A) Wirkung auf die kognitiven Fähigkeiten III

Schätzung der Effektstärke:

Cohen's d \approx 0.2 [1.4 : 7.1[§] = 0.197]

Eigene Berechnung des Autors auf der Basis unvollständig berichteter Daten:

fehlende Angaben zur Standardabweichung nach 18 Mo.

[§]Annahme für die Abschätzung: gleiche Standardabweichung nach 18 Mo. wie zu Beginn der Studie)



(B) Unerwünschte Wirkungen

Auffälligste unerwünschte Wirkung:

Hirnödem* ("ARIA-E" in Bildgebung):

35 % in der Aducanumab-Gruppe versus

3 % in der Placebogruppe [2].

*Das Hirnödem ist als Folge einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke aufzufassen.



(C) Behandlungskosten

Gerundet **56.000 US-Dollar** für 12 Monate
(monatliche Infusionen mit Aducanumab) [1].



Zusammenfassung

- Die **Effektstärke** für die Wirkung auf die kognitiven Fähigkeiten nach 18-monatiger Behandlung (Cohen's $d \approx 0.2$) gilt als **klinisch nicht bedeutsam** (wenn Cohen's $d < 0.2$).
- **Zehn von elf Experten** hatten bei der von der Food and Drug Administration einberufenen Gutachtersitzung (06/2021) angegeben, die vorgelegten Forschungsergebnisse würden **keinen Nachweis für die Wirksamkeit** von Aducanumab bei der Behandlung der Alzheimer-Krankheit liefern und stimmten gegen die Zulassung [1].



Schlussfolgerung

Der Vergleich zwischen der erreichten Wirkung einerseits und der Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen zusammen mit Behandlungskosten andererseits spricht nicht für die Nutzung von Aducanumab außerhalb der Forschung.



Diskussion I

McCleery J und Quinn TJ (2021). Aducanumab and the certainty of evidence [Aducanumab und die Verlässlichkeit der Erkenntnis] [4]:

[Zitat, ins Deutsche übersetzt:]

Die Studienbelege für die klinische Wirksamkeit sind höchst unsicher, da die Ergebnisse der Studien widersprüchlich und die Effektstärken gering sind.



Diskussion II

Nicoll et al. (2019) [5]: [Zitate, ins Deutsche übersetzt:]

Wir führten über 15 Jahre eine neuropathologische post-mortem Follow-Up-Studie mit Patienten durch, die an der ersten Studie zur **β -Amyloid-Immuntherapie** gegen Alzheimer teilgenommen hatten. ...

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Alzheimer-Patienten, die aktiv gegen β -Amyloid immunisiert wurden, **für 14 Jahre praktisch frei von Plaques** blieben. ...

Trotz dieser Veränderung der Alzheimer-Pathologie, hatten die **meisten Patienten inzwischen eine schwere Demenz entwickelt**,...“

Diskussion III

Richard et al. (2021) [6]:

Die Behandlung mit Antikörpern führte zu einer deutlichen Verringerung des Amyloids im Gehirn (Positronen-Emissions-Tomographie).

➡ Aber in allen bisher durchgeführten Studien konnte keine klinische Wirksamkeit festgestellt werden.



17. Dezember 2021

Die European Medicines Agency (EMA) hat Aducanumab **nicht** für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit in der Europäischen Union zugelassen!



Resümee des Vortragenden

**Der Versuch, Beta-Amyloid zu eliminieren,
um Demenz-Symptome wirksam zu behandeln,
hat keine wissenschaftliche Grundlage mehr!**



Quellen

- (1) Deutsches Ärzteblatt (Newsletter online: Tuesday, 8 June 2021).
Morbus Alzheimer: FDA lässt Antikörper Aducanumab entgegen negativem
Expertenvotum zu. [Alzheimer's disease: FDA approves antibody Aducanumab
despite negative expert vote.] (Abgerufen am 14.06.2021)

Folienpräsentation für die Food and Drug Administration:

- (2) Haeberlein SB¹, von Hehn C¹, Tian Y¹, Chalkias S¹, Muralidharan KK¹, Chen T¹, Wu
S¹, Li J¹, Skordos L¹, Nisenbaum L¹, Rajagovindan R¹, Dent G¹, Harrison K¹,
Nestorov I¹, Zhu Y¹, Mallinckrodt C¹, Sandrock A¹ (2021).
EMERGE and ENGAGE topline results: Two phase 3 studies to evaluate
Aducanumab in patients with early Alzheimer's disease.
<https://investors.biogen.com/static-files/8e58afa4-ba37-4250-9a78-2ecfb63b1dcb>
(Abgerufen am 14.06.2021)

¹ Biogen, Cambridge, MA, USA



Quellen

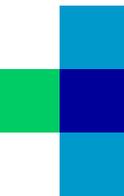
- (3) Knopman DS, Jones DT, Grecius MD (2021). Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: an analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen. *Alzheimer's and Dementia* 17:696–701.
- (4) McCleery J, Quinn TJ (2021). Aducanumab and the certainty of evidence. *Age and Ageing*, e-first (doi:10.1093/ageing/afab167)
- (5) Nicoll JAR, Buckland GR, Harrison C, Page A, Harris S, Love S, Neal JW, Holmes C, Boche D (2019). Persistent neuropathological effects 14 years following amyloid- β immunization in Alzheimer's disease. *Brain* 142:2113–2126.
- (6) Richard E, den Brok MGHE, van Gool WA (2021). Bayes analysis supports null hypothesis of anti-amyloid beta therapy in Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* 17:1051–1055.



Erklärung

Der Vortragende hat keinen Interessenkonflikt.

In den letzten 10 Jahren hat der Vortragende von keinem Pharmaunternehmen Zuschüsse für Forschungszwecke oder für andere Zwecke erhalten.



**Danke für Ihre Aufmerksamkeit und
Ihr Interesse!**



Diskussion I

McCleery J und Quinn TJ (2021). Aducanumab and the certainty of evidence [Aducanumab und die Verlässlichkeit der Erkenntnis] [4]:

“The trial evidence for clinical efficacy is highly uncertain with conflicting results of trials and small effect sizes”.

[Die Studienbelege für die klinische Wirksamkeit sind höchst unsicher, da die Ergebnisse der Studien widersprüchlich und die Effektstärken gering sind.]



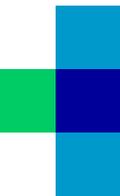
Diskussion II

Nicoll et al. (2019) [5]:

“We performed a 15-year post-mortem neuropathological follow-up of patients in the first trial of **amyloid- β immunotherapy** for Alzheimer’s disease. ...

In conclusion, patients with Alzheimer’s disease actively immunized against amyloid- β can remain virtually **plaque-free for 14 years**. ...

Despite modification of Alzheimer’s pathology, **most patients had progressed to severe dementia**, ...”



Medikamente für Menschen mit Demenz: Faktencheck zu Aducanumab





Sie haben noch nicht genug?

- Alle Webinare online abrufbar: <https://digidem-bayern.de/science-watch-live/>

- Heute zum ersten Mal dabei?

Melden Sie sich für unseren Newsletter an: <https://digidem-bayern.de/newsletter/>

- Nächstes Webinar: „Digitales Angebot von digiDEM Bayern – Digitale Beurteilung der Gedächtnisleistung“

- digiDEM Bayern auf Facebook und Twitter:

 <https://www.facebook.com/digiDEMBayern/>

 https://twitter.com/digidem_bayern