

Die Österreichische Alzheimer Gesellschaft (ÖAG) und die Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN) bedauern die CHMP-Empfehlung gegen die EMA- Zulassung des Amyloid Antikörpers Lecanemab für die Behandlung der Alzheimer Erkrankung in Europa

Das „Committee for Medicinal Products for Human Use“ (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sprach im Juli 2024 eine Empfehlung gegen die Zulassung des Antikörpers Lecanemab (Handelsname Leqembi) aus (1). Der Ausschuss war der Ansicht, dass die beobachtete Wirkung von Lecanemab auf die Verzögerung des kognitiven Abbaus, das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen des Arzneimittels nicht aufwiegt.

Die ÖAG und die ÖGN bedauern die Empfehlung des CHMP an die EMA, im Gegensatz zu den USA, Japan, China, Südkorea, Israel und UK, Lecanemab in der Behandlung der Alzheimer Erkrankung in Europa nicht zuzulassen. Einerseits auf einer individuellen Ebene für jene Patientinnen und Patienten, die von dieser Therapie hätten profitieren können und auch darauf gewartet haben, andererseits auf einer wissenschaftlichen und einer gesellschaftlichen Ebene im Sinne des Fortschrittes und der Weiterentwicklung von Therapiemöglichkeiten für diese schwerwiegende Erkrankung. Damit beschreitet Europa einen Sonderweg, der unseres Erachtens einen Rückschritt in der medizinischen Versorgung und einen Rückschlag für den Wissenschaftsstandort Europa bedeutet.

Eine wirksame Behandlung der Alzheimer-Krankheit ist ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Die Verlangsamung des Fortschreitens des kognitiven und funktionellen Abbaus mit stabilisierenden Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten sowie deren Angehörigen durch direkte Einwirkung auf die zugrunde liegende Pathologie ist ein grundlegender Schritt nach vorn. Mit Lecanemab ist es erstmals gelungen, Beta - Amyloid (eines der bekannten wesentlichen Eiweiße in der Pathologie der Alzheimer Erkrankung) aus dem Gehirn herauszuwaschen und hierbei zu signifikant positiven klinischen Effekten zu führen. Die Daten sind konsistent positiv hinsichtlich aller kognitiven und funktionellen Skalen, und im Hinblick auf die Verbesserung aller Biomarker, welche pathophysiologische Merkmale der Erkrankung widerspiegeln. Es ist somit erstmals gelungen eine progrediente neurodegenerative Erkrankung mit Hilfe eines biologisch plausiblen Ansatzes klinisch positiv zu beeinflussen. Lecanemab kann die Alzheimer-Erkrankung nicht heilen und auch das Fortschreiten der Erkrankung nicht zum Stillstand bringen. Die Ergebnisse der Studien stellen dennoch ein Etappenziel auf dem Weg dar, die Alzheimer Erkrankung besser therapierbar machen zu können. In diesem Kontext und vor dem Hintergrund des exzellenten Wissens von international anerkannten Expertinnen und Experten in unseren Fachgesellschaften sehen wir diese Entscheidung als verpasste Chance.

Das Hauptargument für die Ablehnung ist die Einschätzung, dass der Nutzen nicht groß genug ist, um die mit Lecanemab verbundenen Risiken zu überwiegen. Wir sind der Ansicht, dass die Relevanz der Behandlungseffekte nicht hinreichend gewürdigt wird und dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis verbessert werden kann, indem die Indikation zur Behandlung auf Patientinnen und Patienten mit geringem Risiko für Nebenwirkungen eingeschränkt wird. Hinsichtlich der Wirksamkeit zeigte die mit Lecanemab behandelte Gruppe in der klinischen Phase-3-Studie einen Rückgang des primären Endpunkts CDR (Clinical Dementia Rating) -SOB (Sum of Boxes; Ausgangswert: 3,2 Punkte, Spanne: 0,5-8) um 1,21 Punkte, während die Placebogruppe einen Rückgang um 1,66 Punkte aufwies (27 % Unterschied, $p < 0,001$). Der CDR-SOB ist ein validiertes Maß für die Kernsymptome der frühen Alzheimer-Krankheit, nämlich Kognition und Alltagsfunktionen. Die Wirkung von Lecanemab wurde auch bei allen anderen klinischen Endpunkten mit hoher Signifikanz beobachtet ($p < 0,001$ bei allen

Endpunkten). Die Hazard Ratio (HR) für das Erreichen eines schwereren klinischen Stadiums innerhalb der 18 Monate der Behandlung (CDR global 0,5 bis 1,0 oder 1,0 bis 2,0) betrug 0,69, was einer Risikoreduktion von 31 % entspricht (2). Wir glauben, dass diese Wirkungen eindeutig auf eine deutliche Verlangsamung der Verschlechterung von Kognition und Funktion hinweisen. Das größte Sicherheitsproblem bei der Behandlung mit Lecanemab sind ARIA (Amyloid bezogene Bildgebungs-Anomalien), d. h. Veränderungen, die im MRT entweder als Veränderungen der Gewebeflüssigkeiten (ARIA-E) oder als Mikroblutungen oder Hämosiderose (ARIA-H) beobachtet werden. In den meisten Fällen sind ARIA asymptomatisch. Wenn Symptome auftreten, sind sie meist leicht bis mittelschwer und vorübergehend. Das Risiko einer ARIA hängt stark von der genetischen APOE-Variante ab. In der Phase-3-Studie einschließlich der Open-Label-Erweiterung traten symptomatische ARIA-E bei 3,3 % und symptomatische ARIA-H bei 1,7 % aller behandelten Patienten auf. Symptomatische ARIA-E wurden bei 11,2 % der homozygoten APOE4-Träger, bei 2,1 % der heterozygoten APOE4-Träger und bei 1,6 % der Nicht-Träger beobachtet. Schwere Nebenwirkungen in Zusammenhang mit ARIA-E und ARIA-H traten zwischen 0,6 -1,1 % aller behandelten Patienten auf (3).

Um die Patientensicherheit zu maximieren, haben US-Expertinnen und Experten Empfehlungen für den angemessenen Einsatz (Appropriate Use Recommendations, AUR) für die klinische Anwendung von Lecanemab herausgegeben, die Leitlinien für die Überwachung und Behandlung von ARIA enthalten. Die wichtigsten Empfehlungen der AUR sind der Ausschluss von Patienten, die Antikoagulanzen erhalten, und die Berücksichtigung des höheren ARIA-Risikos bei homozygoten APOE4 -Trägern (4). Die Anwendung von Lecanemab auf heterozygote APOE4-Träger und Nicht-Träger zu beschränken und homozygote APOE4-Träger von der Behandlung auszuschließen, würde das Risiko von ARIA deutlich senken.

Die ÖAG hat in Abstimmung mit der ÖGN diesbezüglich eine Stellungnahme „Neue Therapien in der Behandlung der Alzheimer Erkrankung- erwartete Implikationen für die Auswahl von Patientinnen und Patienten und entsprechende Strukturüberlegungen- Stand Oktober 2023“ verfasst, die auf all diese Faktoren Rücksicht nimmt, und ein durchaus konservatives Procedere mit enger Nutzen – Risiko – Abwägung vorsieht.

Folgende Punkte wollen wir gesondert betonen:

Vor – und Nachteile der Therapie können von Ärztinnen und Ärzten selbst abgewogen werden

Unter Berücksichtigung der Kriterien unserer erwähnten Stellungnahme aus Oktober 2023, könnte ein Teil der Betroffenen bereits jetzt profitieren, da bei guter Risikostratifizierung Vorteile und Nachteile dieser Therapie risikoarm für Patientinnen und Patienten angeboten werden kann. Dies bestätigen auch jetzt schon Daten aus den USA und anderen verschreibenden Ländern. Eine EMA-Zulassung kommt in keiner Weise einer Therapieempfehlung gleich, da eine Zulassung lediglich die Grundlage einer möglichen Behandlung mit dieser Substanz in den einzelnen Mitgliedsstaaten der EU ist. Die Gefahren einer Behandlung einzuschätzen, ist Kernaufgabe von Ärztinnen und Ärzten. Die Entscheidung, keine Zulassung des Antikörpers in der EU zu gewähren, erachten wir als den falschen Weg und sehen darin ein negatives Signal für die Förderung medizinischer Innovationen und qualitativvoller Versorgung in Europa.

Schwächung des Wissenschaftsstandortes

Wir denken, dass eine Nicht – Zulassung eine deutliche Schwächung des Wissenschaftsstandortes Europa bedeuten würde. Bei der Suche nach neuen Medikamenten kann ein Durchbruch wie es die Amyloid – Antikörper - Therapie unseres Erachtens darstellt, die Grundlage für die Entwicklung künftiger Medikamente sein. Die Nicht-Zulassung könnte die notwendigen Anstrengungen für zukünftige Weiterentwicklungen deutlich mindern. Auch zukünftige geplante Studien wie z.B.

Kombinationstherapien mit den neuen Antikörpern oder auch Therapien, die Nebenwirkungen dieser Therapien reduzieren könnten, können nun in Europa nicht durchgeführt werden.

Implikationen auf Diagnostik und Betreuung der Patientinnen und Patienten

Die Zulassung dieser Therapie hätte Implikationen auf die Diagnostik und Betreuung dieser Gruppe von Patientinnen und Patienten mit sich gebracht, die Betroffenen insgesamt zugutegekommen wären (Stichwort: abgestufte Abklärung und Versorgung, Netzwerklösungen; siehe gemeinsame Stellungnahme aus Oktober 2023). Die Umsetzung der Infrastrukturen, die für einen breiteren Zugang zu rechtzeitiger Diagnose und besserer Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Alzheimer Erkrankung im Frühstadium erforderlich sind, wie von der WHO und internationalen Patientenorganisationen gefordert, wird sich nun vermutlich nicht so entwickeln wie in anderen Teilen der Welt.

Diese Therapie kann nur in frühen Phasen der Erkrankung, wenn eine milde kognitive Beeinträchtigung oder allenfalls eine leichte Demenz vorliegt, zum Einsatz kommen. Die Alzheimer Erkrankung wird aber derzeit international zu häufig erst in späten Stadien diagnostiziert. Die Verfügbarkeit dieser Therapie hätte demnach eine Chance zur erhöhten Sensibilisierung für Frühsymptome und ein Umdenken in der Bevölkerung und auch bei Ärztinnen und Ärzten geboten, wofür wir uns als Fachgesellschaften einsetzen.

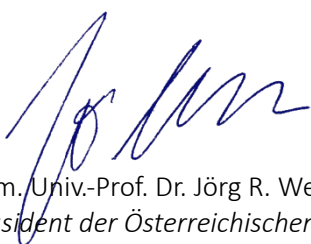
Die Therapie kommt nur für Patientinnen und Patienten in Frage, bei denen Beta-Amyloid als Pathologie im Gehirn mittels aufwändiger Diagnostik nachgewiesen wurde (mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Untersuchung oder Liquoranalyse). Diese Diagnostik wird aber derzeit nur von sehr wenigen Ärztinnen und Ärzten in Österreich bei Menschen mit kognitiven Störungen gemacht. Die Kosten für diese Form der Frühdiagnostik werden dzt. auch nicht – oder nur unzureichend – von den Krankenkassen übernommen.

Neue Versorgungsstrukturen könnten auch auf das Potenzial der Prävention setzen. Denn allein bis zu 45 Prozent aller Demenzen könnten durch einen gesunden Lebensstil und die Korrektur von Risikofaktoren verhindert werden, wie auch eine rezente Arbeit eindrucksvoll belegt (5).

Die Zulassung des ersten Alzheimer-Antikörpers in Europa hätte vermutlich dazu geführt, dass sich Politik und Gesellschaft dringend mit den erwähnten offenen Fragen auseinandersetzen und wichtige Entscheidungen im Hinblick auf die Infrastruktur der Frühdiagnostik und Versorgung fällen hätten müssen. Es ist nun zu fürchten, dass diese wichtigen gesundheitspolitischen Weichenstellungen weiter auf die lange Bank geschoben werden. Diese Fragen müssen jedenfalls unabhängig vom Zulassungsstatus von Lecanemab aus Sicht der ÖAG und aus Sicht der ÖGN aus den erwähnten Gründen aktiv angegangen werden.



Assoc. Prof.ⁱⁿ Priv.- Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Elisabeth Stögmänn
Präsidentin der Österreichischen Alzheimergesellschaft (ÖAG)



Prim. Univ.-Prof. Dr. Jörg R. Weber
Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)

(1) <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-22-25-july-2024>

(2) van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 5;388(1):9-21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.

(3) Honig LS, Sabbagh MN, van Dyck CH, Sperling RA, Hersch S, Matta A, Giorgi L, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Purcell D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer L. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2024 May 10;16(1):105. doi: 10.1186/s13195-024-01441-8.

(4) Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, Hendrix S, Selkoe D, Weiner M, Petersen RC, Salloway S. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10(3):362-377. doi: 10.14283/jpad.2023.30.

(5) Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, Ames D, Banerjee S, Burns A, Brayne C, Fox NC, Ferri CP, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Nakasujja N, Rockwood K, Samus Q, Shirai K, Singh-Manoux A, Schneider LS, Walsh S, Yao Y, Sommerlad A, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet.* 2024 Aug 10;404(10452):572-628. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01296-0. Epub 2024 Jul 31. PMID: 39096926.