

Arzneimittelbehörden in stürmischer See

Wolfgang Wagner

Der Druck, innovative Therapien möglichst schnell zuzulassen, wird größer. Eine in der Fachwelt Schlagzeilen machende Affäre rund um ein Alzheimer-Medikament in den USA wirft ein Schlaglicht darauf.



Die Welt innovativer Arzneimittel wird bunter. Nach Jahren der Stagnation werden wieder mehr neue Medikamente zugelassen. Der Druck der Öffentlichkeit steigt in den westlichen Industriestaaten: Es soll möglichst schnell gehen, innovative Therapien die PatientInnen rascher erreichen. Das hat allerdings einen Preis: stürmische Zeiten für die Industrie.

An sich ist die Entwicklung positiv. Trotz COVID-19 und der Konzentration der Zulassungsbehörden auf die neuen Impfstoffe gegen SARS-COV-2 sieht die Bilanz bei den Neuzulassungen in Österreich bzw. Europa für das Jahr 2020 gut aus. „Pharmaunternehmen haben im letzten Jahr 19 Medikamente mit neuen Wirkstoffen im niedergelassenen Bereich auf den Markt gebracht. Ein Viertel davon sind Neuerungen im Bereich der Krebstherapien, drei neue Medikamente stehen zur Behandlung von Multipler Sklerose und Rheuma zur Verfügung, und weitere drei zur Behandlung respiratorischer Erkrankungen, darunter Mukoviszidose bei Kindern“, schrieb die Pharmig.

Es wird in etwa so weiter gehen. „Auch für 2021 sind die Aussichten auf Neuerungen am Arzneimittelmarkt sehr gut. Die Europäische Arzneimittelbehörde EMA hat letztes Jahr für 82 Medikamente die Empfehlung zur Zulassung ausgesprochen. Mit ihrer Verfügbarkeit ist also heuer zu rechnen. Von diesen 82 neuen Medikamenten beinhalten wiederum 39 einen neuen Wirkstoff“, stellte der Pharmaindustrie-Verband fest.

Dahinter steht (auch) eine Entwicklung, die bereits in den vergangenen Jahren in der pharmazeutischen Industrie durchgeschlagen hat. „Heute kommt die Mehrzahl innovativer Medikamente nicht mehr aus Big Pharma. Sie kommt aus den Universitäten und kleineren und mittleren Unternehmen“, sagte Univ.-Prof. Dr. Christoph Huber, Onkologe und Hämatologe mit Wurzeln in Tirol, der BioNTech mitbegründet hat, vor wenigen Tagen bei den Praevenire Gesundheitsgesprächen in Alpbach.

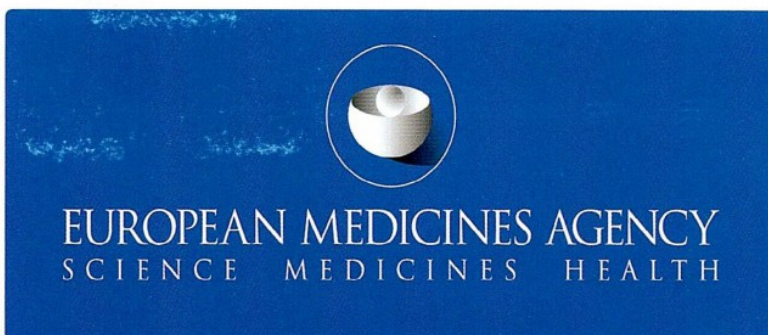
Was viele Jahrzehnte lang in den Labors in Wuppertal oder Basel ablief, die Suche

nach neuen Wirkstoffen und die Entwicklung von Medikamenten, läuft jetzt anders: Aufkauf von Patenten oder gleich von ganzen Start-Ups – zuvorderst in der Biotech-Branche. Huber: „Erst die Abwicklung großer klinischer Studien schaffen diese Unternehmen dann nicht mehr.“

Wäre alles sprichwörtlich paletti, wenn nicht andere Rahmenbedingungen hinzukämen: der Druck, aus patentgeschützten Neuentwicklungen möglichst schnell Umsätze zu generieren, der massive gesellschaftspolitische Druck, Innovationen quasi im Sprint infrage kommenden PatientInnen zukommen zu lassen. Die Arzneimittelbehörden haben darauf mit beschleunigten Zulassungsverfahren reagiert. Compassionate Use-Programmes sind eine andere Möglichkeit. Von den COVID-19-Impfstoffen her ist der „Rolling Review“ bekannt geworden.

„Die Zulassungsverfahren ändern sich. Wir dürfen nicht starr an dem hängen bleiben, was wir gehabt haben“, sagte Dr. Christa Wirthumer-Hoche, Leiterin der AGES-Medizinmarktaufsicht, vor wenigen Tagen.

Die alte Arzneimittelzulassung mit einem Antrag und einem Lastwagen gesammelter Unterlagen hat jedenfalls ausgedient. Die Arzneimittelbehörden sind schon in die Planung klinischer Studien eingebunden. Die Datenübermittlung erfolgt schrittweise. Bei dringendem „unmet medical need“ gibt es bedingte Zulassungen mit dem Auftrag, die weiteren Daten aus klinischen Studien der Phasen III oder gar IV nachzubringen. Ein Beispiel: Die ersten CAR-T-Zelltherapien wurden auf der Basis sehr früher Studien mit wenigen Dutzend PatientInnen zugelassen – bei einem völlig neuen Therapieprinzip unzweifelhaft mit einigem Risiko verbunden.



EMA-Jahresstatistik: 97 Zulassungen empfohlen

Die Europäische Arzneimittelagentur EMA hat vor kurzem eine positive Jahresbilanz – trotz COVID-19 – vorgelegt. Hier einige Daten:

Kritik an zu schnellen Zulassungen & Marktzugang

Die schnellen Zulassungen bzw. die frühen Marktzulassungen auf der Basis von noch nicht vollständigen Daten haben jetzt zu deutlicher Kritik geführt. „FDA erlaubt Arzneimitteln ohne belegten klinischen Nutzen über ein Schnellverfahren jahrelange Existenz auf dem Markt“, titelte das weltweit angesehene „British Medical Journal“ (BMJ) nach einer exklusiven Recherche am 30. Juli dieses Jahres.

Seit die mächtigste Arzneimittelbehörde der Welt im Jahr 1992 ein verkürztes Zulassungsverfahren etabliert hat, seien 253 Medikamente auf diesem Weg zugelassen worden. 112 davon aber erbrachten später nie den Beweis eines klinischen Nutzens.

Das BMJ: „Von diesen 112 Arzneimitteln, die in den vergangenen 28 Jahren zugelassen wurden, ist ein Fünftel (24) zwischen fünf und mehr als 20 Jahren auf dem Markt geblieben. Dies bei einem oft heftigen Preis.“

Ein klassisches Beispiel: Celecoxib (Celebrex), das eine Zulassung in einem beschleunigten Verfahren im Jahr 1999 in der Indikation der Behandlung der familiären Polyposis (Dickdarmpolypen) erhielt. Erst nach 12 Jahren drängte die FDA auf die freiwillige Zurückziehung vom Markt in dieser Indikation. Von den im BMJ genannten 253 Arzneimitteln (1992 bis 2020) wurden nur 16 zurückgezogen.

Auf Nachfrage des BMJ gab es zu den 24 oben genannten Medikamenten bei 12 Herstellern keine Antwort. Sechs der Medikamente wurden zurückgezogen, endgültig zugelassen oder die Entscheidung darüber auf 2021 verschoben. Nur bei sechs der Medikamente existieren Informationen über eine relevante klinische Untersuchung. Für 4

- 2020 wurden insgesamt 97 Arzneimittel zur Zulassung empfohlen.
- Beispiele für Fortschritte: erste Gentherapie zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie (SMA/Zolgensma); Rybelsus als erster GLP-1-Rezeptoragonist bei Typ-2-Diabetes als erster Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse (oral); Enerzair Breezhaler – Triple-Kombination bei Asthma mit elektronischem Sensor, der den Gebrauch durch den Patienten bzw. die Patientin registriert.
- 6 Arzneimittel wurden nach einem beschleunigten Zulassungsverfahren registriert (z.B. Blenrep bei therapieresistentem multiplen Myelom).
- 13 Medikamente wurden in einer Form genehmigt, die frühen Zugang für PatientInnen ermöglicht (z.B. Zolgensma). Hier müssen die umfassenden klinischen Daten noch nachgereicht werden.
- 5 Arzneimittel (darunter die beiden Bestandteile der Ebola-Vakzinen Mvabea und Zabdana) erhielten eine Marktzulassung im Rahmen eines Verfahrens für Arzneimittel, bei denen die herkömmliche Prüfung auf Effektivität und Sicherheit unethisch oder unmöglich sind.

der Studien hatte die Rekrutierung der Probanden begonnen, bei den zwei anderen wird laut dem BMJ derzeit noch das Design der entsprechenden Studie diskutiert. Fazit: Es finden sich zumindest bei der FDA deutliche Lücken beim Erfüllen der etablierten Erfordernisse.

Die Alzheimer-Affäre

Damit ist man bei dem derzeit heißesten Thema in diesem Bereich angekommen. „Die US-Agentur für Ernährung und Arzneimittel (FDA) hat vergangene Woche das erste neue Alzheimermedikament seit 18 Jahren zugelassen. Dieser Schritt wurde von manchen Personen begrüßt, die auf Hoffnung für Menschen mit der bisher unbehandelbaren Erkrankung setzen. Aber für viele Wissenschaftler war das eine Überraschung und eine Enttäuschung. [...] Viele Wissenschaftler sagen, es gibt nicht genügend Evidenz, dass Aducanumab von Biogen eine wirksame Therapie darstellt“, schrieb **Asher Mullard** am 17. Juni in „Nature“.

Was dem voranging: Seit knapp 20 Jahren versucht die Wissenschaft, wirksame Arznei-

mittel zur Behandlung von Morbus Alzheimer zu entwickeln. Die Cholinesterase-Hemmer wirken symptomatisch, stellen keine ursächlich wirksame Therapie. Das gleiche gilt für Memantine.

Machbar erschien eine ursächlich wirkende Therapie bisher nur über den Weg der Beseitigung von Amyloid-Beta-Ablagerungen im Gehirn. Allerdings ist sowohl die Amyloid-, als auch die Tau-Protein-Theorie nicht wirklich so belegt, als dass man hinter den Ablagerungen dieser Proteine wirklich die Ursache von Morbus Alzheimer zweifelsfrei festmachen könnte.

Biogen hat mit Aducanumab diesen Weg beschritten. Ganz ähnlich handelten in den vergangenen 20 Jahren andere Pharmakonzerne. Allerdings blieben große Erfolge aus. Die meisten Projekte wurden abgebrochen, weil die klinischen Studien nur bescheidene bis negative Ergebnisse brachten.

„Aduhelm“ wirkt auf Grundlage einer passiven Immunisierung. Es handelt sich also um einen Antikörper, der sich gegen ein Ziel



Morbus Alzheimer – Angst der ÖsterreicherInnen

In Österreich sind derzeit geschätzte 100.000 Menschen an Morbus Alzheimer erkrankt. Bis 2050 ist ein Anstieg auf 230.000 Betroffene prognostiziert. Eine von der MAS Alzheimerhilfe vor drei Jahren beim Meinungsforschungsinstitut Spectra in Auftrag gegebene repräsentative Umfrage hat gezeigt, dass die Krankheit die ÖsterreicherInnen erheblich beunruhigt.

- 40% der Befragten gaben Krebs als am meisten gefürchtete Erkrankung an.
- Dann folgte schon die fortschreitende Demenz vom Alzheimer-Typ (16%).
- Mit 13% kam dann der Schlaganfall, schließlich der Herzinfarkt (11%).
- „Sehr“, an der Hirnleistungsstörung zu erkranken, fürchten 14% der ÖsterreicherInnen (9% der Männer, 18% der Frauen).
- 2% der Befragten gaben an, selbst jemanden mit der Erkrankung zu betreuen.
- 32% kennen eine/n derart Betroffene/n.
- 57% würden bei ersten Anzeichen für die Demenz eine Ärztin oder einen Arzt aufsuchen, 43% hingegen zuwarten.

richtet – in diesem Fall das für die Alzheimer-Krankheit charakteristische Eiweiß Beta-Amyloid. Aus diesem bestehen die Ablagerungen im Gehirn, sogenannte Plaques, die mit der Zerstörung der Nervenzellen in Verbindung gebracht werden“, schrieb die unabhängige deutsche Alzheimerforschung.

„Das Medikament richtet sich an Alzheimer-Patientinnen und -Patienten in jedem Krankheitsstadium“, so sieht die Zulassung aus. In den klinischen Studien waren aber nur PatientInnen im frühesten Stadium (milde kognitive Beeinträchtigung oder milde Alzheimer-Erkrankung) eingeschlossen gewesen. So schallt es der FDA von allen KritikerInnen entgegen: Die Zulassung erfolgte zumindest zu breit.

„Aduhelm wurde in zwei Phase III-Studien mit rund 3.200 Probandinnen und Proban-

den getestet. Die Ergebnisse waren widersprüchlich. Trotzdem hatte Biogen im Oktober 2020 in Absprache mit der Arzneimittelbehörde FDA einen Zulassungsantrag gestellt. Die FDA hat dem Antrag im Juni 2021 in einem beschleunigten Verfahren zugestimmt. Die Zulassung ist für Hersteller Biogen mit der Auflage verbunden, eine weitere Studie durchzuführen, die den Nutzen von Aduhelm belegen soll“ schrieben die deutschen ExpertInnen.

Die Vorgeschichte: Im März 2019 hatte Biogen bekanntgegeben, dass die Studien abgebrochen würden. Dem vorausgegangen war eine Zwischenanalyse, die auf Grundlage der bisher gewonnenen Daten von rund 1.700 ProbandInnen basierte und das Erreichen der Studienziele („Endpunkte“) für unwahrscheinlich hielt. Wenig später erfolgte dann die Kehrtwende: Eine neue Analyse

hätte ergeben, dass es doch eine positive Wirkung geben könnte.

Die Zwischenanalyse der beiden Aducanumab-Studien dauerte einige Wochen, in der die Untersuchung noch weiterlief. In dieser Zeit wurden ProbandInnen weiter mit Aducanumab behandelt und damit auch zusätzliche Daten zur Wirkung erhoben, die aber nicht mehr in der Zwischenanalyse berücksichtigt wurden. Nach dem Abbruch der Studien wurden dann noch einmal alle Daten ausgewertet – von nun rund 3.200 ProbandInnen. Davon hatten rund 2.000 ProbandInnen die 78-wöchige Studie bereits abgeschlossen.

Die Auswertung der Daten zeigte, dass in einer der beiden Studien („Emerge“) eine positive Wirkung beobachtet wurde. In der anderen Studie („Engage“) wurde kein positiver Effekt erzielt. Die ProbandInnen aus der Emerge-Studie, die Aducanumab in der höchsten Dosierung bekamen, hatten den größten Effekt. Sie bauten in neuropsychologischen Tests kognitiv etwas weniger ab als die Placebogruppe. Beim Testverfahren „CDR-SB“ verschlechterten sich die Probanden mit hoher Dosierung nach 78 Wochen um 0,39 Punkte bzw. um 22% weniger als die Placebogruppe. Beim Mini-Mental-Status-Test (MMST) lag der Vorteil bei 0,6 Punkten bzw. 18%.

In den Studien wurden Nebenwirkungen beobachtet, die bei höherer Dosierung verstärkt auftraten. Rund 35% der ProbandInnen, welche die höchste Dosierung verabreicht bekamen, hatten leichte Schwellungen des Gehirns, die bei Aussetzen der Dosierung wieder abnahmen. In den USA tobt seit der Zulassung jedenfalls eine heftige Diskussion. Bei Jahreskosten der Therapie

von mehr als 50.000 US-Dollar und allein in den USA 6,2 Millionen Alzheimer-PatientInnen ist das verständlich. Derzeit zögern die großen Krankenkassen in den USA noch, die Behandlung zu zahlen. Auch die mächtige Veteran Affairs-Sozialversorgung der Ex-US-Militärangehörigen ist derzeit dagegen.

„Adacunomabs Entwicklung folgte einem tumultartigen Weg. Eine Phase 1b-Studie zeigte ein starkes Ansprechen mit einer dosisabhängigen Beseitigung von Beta-Amyloid-Plaques in der PET-Untersuchung [...]“, hieß es in einer von zwei Stellungnahmen im „New England Journal of Medicine“ (28. August). In den beiden Phase III-Studien sei es zwar zu einem signifikanten Abfall des Beta-Amyloids im Gehirn gekommen, doch: „Was mehr umstritten ist, ist die Frage, ob Amyloid-Reduktionen einen wirklich harten Surrogatmarker für klinischen Nutzen darstellen.“ Veränderungen bei Biomarkern seien noch nicht alles.

In einem weiteren Kommentar im „New England Journal of Medicine“ ist allerdings eine positivere Sicht enthalten: Immerhin handle es sich um eine Hoffnung für viele PatientInnen, auf der man aufbauen könne.

Die FDA-Zulassung für das Biogen-Medikament hat jedenfalls Folgewirkungen. Laut dem US-Brancheninformationsdienst STAT hofft Eli Lilly auf den gleichen Schritt für sein Donanemab. Auch dabei handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper gegen Amyloid-Beta. In Phase II-Studien zeigte es Wirkung auf die Plaques. Und wenn die Zulassungsbehörde die Genehmigung für die Marktzulassung des Biogen-Produkts unter diesen Voraussetzungen gegeben hat, wird man dies wohl bei ähnlichen Kandidaten nicht anders sehen können. Eli Lilly will offenbar im Herbst dieses Jahres seinen Zulassungsantrag stellen.

Ein Problem: In den USA könnten die Krankenversicherungen den Nachweis von Amy-



loid-Beta-Plaques als Voraussetzung für die Erstattung der Therapie festlegen. Doch das bedeutet derzeit entweder eine PET-Untersuchung des Gehirns oder eine Bestimmung über Rückenmarkflüssigkeit (Punktion). Beides ist belastend für die PatientInnen bzw. aufwendig.

In den USA gibt jedenfalls derzeit heftige Diskussionen über die Nähe der FDA zur Pharmaindustrie in solchen Entscheidungen. Wenn alles schnell und immer schneller gehen soll und Milliarden auf dem Spiel stehen, ergibt sich eben sprichwörtlich stürmische See... «