

## Folia Pharmacotherapeutica juli 2021

Goed om te weten

**Controversiële FDA-goedkeuring van anti-Alzheimermiddel aducanumab**

De goedkeuring begin juni door het Amerikaanse Geneesmiddelenagentschap FDA van het nieuwe anti-Alzheimergeneesmiddel aducanumab (een monoklonaal antilichaam gericht tegen  $\beta$ -amyloïd) is controversieel. De goedkeuring is gebaseerd op gegevens van twijfelachtige methodologische kwaliteit en gaat in tegen het advies van het eigen expertenpanel. Een aanvraag bij het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA is nog lopende.

Het BCFI is van oordeel dat aanvullend onderzoek noodzakelijk is om de werkzaamheid, het doelpubliek, de veiligheid en de kosteneffectiviteit van aducanumab vast te stellen. Het argument dat de geneeskunde tot nu toe geen enkel substantieel antwoord gevonden heeft tegen de ziekte van Alzheimer, mag niet misbruikt worden om deze stappen over te slaan.

Verschillende media berichtten begin juni 2021 enthousiast over de goedkeuring door het Amerikaanse geneesmiddelenagentschap FDA van een nieuw Alzheimergeneesmiddel. Het betreft het monoklonaal antilichaam aducanumab, gericht tegen het  $\beta$ -amyloïd. Aducanumab zou de evolutie van de aandoening vertragen, maar kan de ziekte niet genezen.

De goedkeuring door de Amerikaanse FDA verliep via een “versnelde procedure” voor geneesmiddelen waarvan de werkzaamheid nog onzeker is, maar waarvan men gelooft dat ze een belangrijk therapeutisch voordeel kunnen bieden ten opzichte van de huidige beschikbare behandelingen. De goedkeuring van aducanumab is echter controversieel en gebeurde tegen advies van het eigen expertenpanel in.

Verschillende interessante commentaren en opinies werden reeds gepubliceerd in BMJ<sup>1</sup>, JAMA<sup>2</sup> en Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde<sup>3</sup>. De voornaamste punten van kritiek zijn:

- Het beoordelingsdossier is gebaseerd op gegevens uit post hoc (subgroep)analyses van 2 nog niet gepubliceerde klinische studies met tegenstrijdige resultaten. Deze studies werden eerder stopgezet omwille van futiliteit (dit wil zeggen dat men op dat moment inschatte dat het onwaarschijnlijk was dat de studie zou leiden tot positieve resultaten op het primaire eindpunt). Dergelijke gegevens zijn zeer gevoelig aan bias en worden in principe hoogstens als hypothesegenererend beschouwd.
- De klinische relevantie van het gevonden effect op de *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes*-score wordt betwijfeld (0,39 punten op een schaal van 0 tot 18, terwijl men doorgaans een verschil van 1 of zelfs 2 punten pas als klinisch relevant beschouwt).
- Potentieel ernstige hersenafwijkingen (puntbloedingen, wittestofletsels, vasogeen hersenoedeem) werden gezien op de hersenscans van ruim een derde van de met een hoge dosis aducanumab behandelde patiënten; in de placebogroep werden deze afwijkingen slechts bij 2,7% van de patiënten gezien.
- Er is een groeiende consensus dat, naast de *amyloid-pathway*, nog andere mechanismen een rol spelen in het ontstaan van Alzheimer-dementie. De voorbije jaren zijn nog andere geneesmiddelen ontwikkeld die, net zoals aducanumab, met succes de opstapeling van  $\beta$ -amyloïd in de hersenen konden verminderen. Met geen enkel van deze middelen zijn daarna significant gunstige resultaten aangetoond op klinische eindpunten. Er is geen plausibele verklaring waarom aducanumab, dat eveneens uitsluitend gericht is tegen de *amyloid-pathway*, nu wel tot gunstige resultaten zou leiden.

Ook bij het Europese Geneesmiddelenagentschap EMA werd door de producent een aanvraag ingediend, maar het onderzoek is nog lopende.

Ook na goedkeuring zijn er nog een aantal andere zaken die het enthousiasme zouden kunnen temperen: de beperkte doelpopulatie (hoewel het FDA in zijn goedkeuring op dit vlak geen enkele beperking formuleerde, is aducanumab enkel onderzocht bij patiënten in een (zeer) vroege fase van de ziekte van

Alzheimer), de intraveneuze toedieningsweg (zorgt voor praktische bezwaren en extra kosten) en niet in het minst de hoge kostprijs (de vooropgestelde jaarlijkse kostprijs in de Verenigde Staten bedraagt 56 000 \$ of omgerekend 46 000 €).

Het BCFI sluit zich aan bij bovenstaande punten van kritiek en is van mening dat de werkzaamheid, het doelpubliek, de veiligheid en de kosteneffectiviteit van aducanumab op dit moment onvoldoende zijn aangetoond. Daarvoor zijn, naast volledige publicatie van de resultaten van de reeds uitgevoerde studies, ook nieuwe aanvullende studies noodzakelijk. Het argument dat de geneeskunde tot nu toe geen enkel substantieel antwoord gevonden heeft tegen de ziekte van Alzheimer, mag niet gebruikt worden om de patiënten bloot te stellen aan behandelingen met een twijfelachtige werkzaamheid en potentieel ernstige ongewenste effecten, die daarenboven dreigen een onaanvaardbaar grote hap te nemen uit de steeds onder druk staande gezondheidsbudgetten.

## Specifieke bronnen

1 Mahase E. FDA approves controversial Alzheimer's drug despite uncertainty over effectiveness. *BMJ*. 2021;373:n1462. doi: 10.1136/bmj.n1462

2 Alexander GC, Emerson S, Kesselheim AS. Evaluation of aducanumab for Alzheimer disease. Scientific evidence and regulatory review involving efficacy, safety and futility. *JAMA*. 2021;325:1717-18. doi: 10.1001/jama.2021.3854

3 du Perron L. FDA laat aducanumab toch toe op de Amerikaanse markt. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2021;165:C4910. <https://www.ntvg.nl/artikelen/nieuws/fda-laat-aducanumab-toch-toe-op-amerikaanse-markt>

### Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.