

Debates on the FDA Approval of Aducanumab

Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics
SNU College of Medicine

Jae Yong Chung, MD, PhD

Contents

- Aducanumab 신약 승인 신청과 리뷰 과정
- Controversy
- Lesson Learned
- 결론

Letter of Approval



BLA 761178

BLA ACCELERATED APPROVAL

Biogen Inc.
Attention: Priya Singhal, MD, MPH
Vice President, Global Safety and Regulatory Sciences
225 Binney Street
Cambridge, MA 02142

Dear Dr. Singhal:

Please refer to your biologics license application (BLA) dated and received on July 7, 2020, and your amendments, submitted under section 351(a) of the Public Health Service Act for Aduhelm (aducanumab-avwa) injection.

We acknowledge receipt of your major amendment dated January 27, 2021, which extended the goal date by three months.

LICENSING

We have approved your BLA for Aduhelm (aducanumab-avwa), effective this date. You are hereby authorized to introduce or deliver for introduction into interstate commerce Aduhelm under your existing Department of Health and Human Services U.S. License No. 1697. Aduhelm is indicated for the treatment of Alzheimer's disease.

MANUFACTURING LOCATIONS

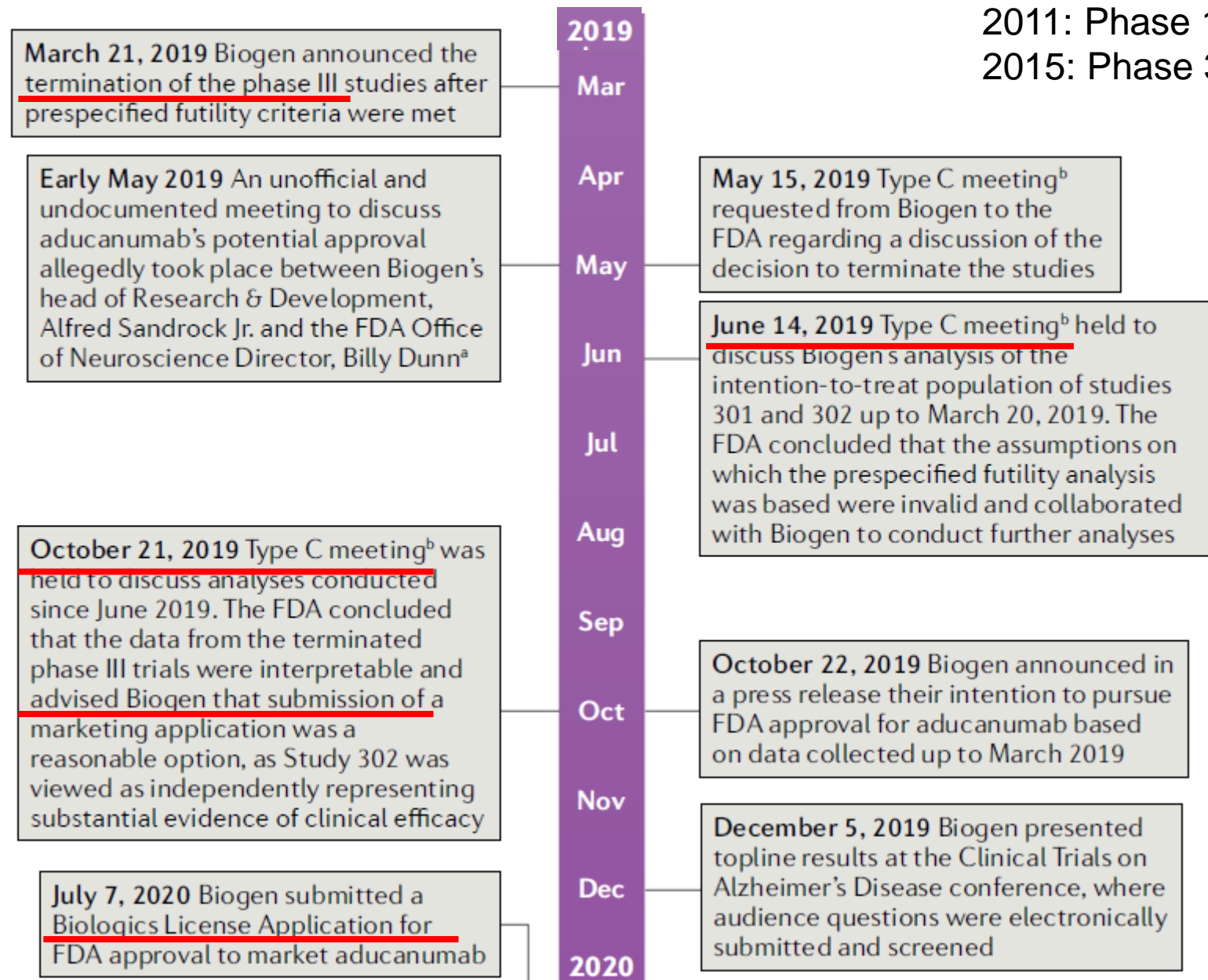
Sincerely,

{See appended electronic signature page}

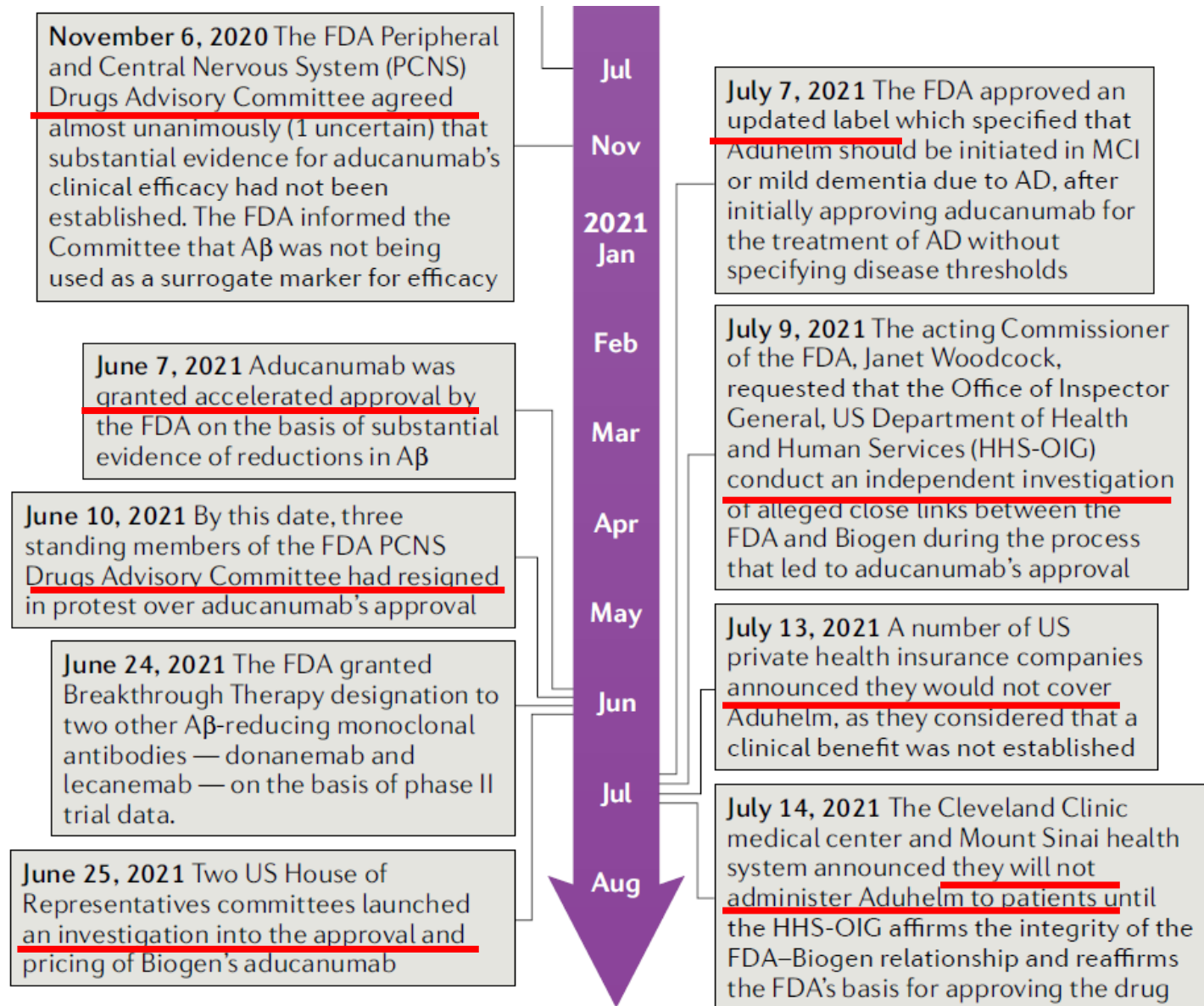
Billy Dunn, MD
Director
Office of Neuroscience
Center for Drug Evaluation and Research

Timeline

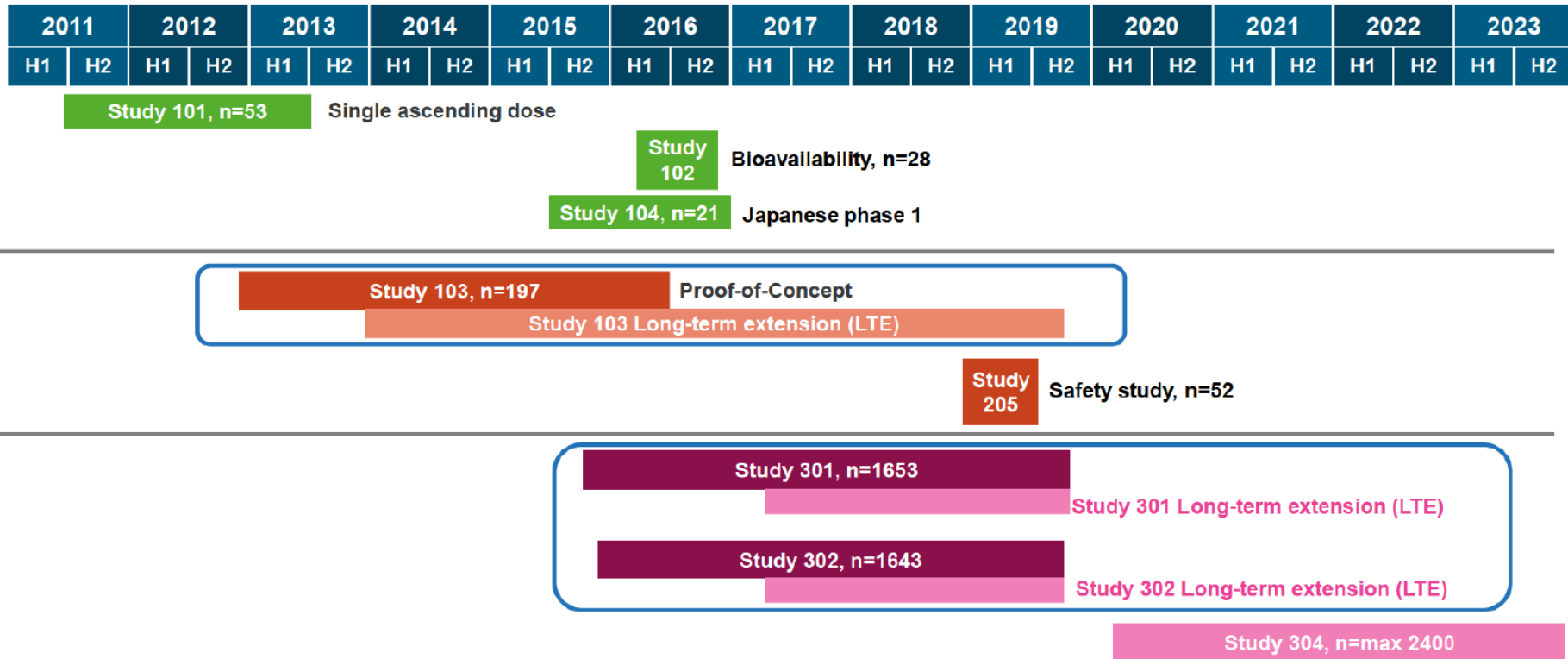
2011: Phase 1 began
2015: Phase 3 began



Timeline

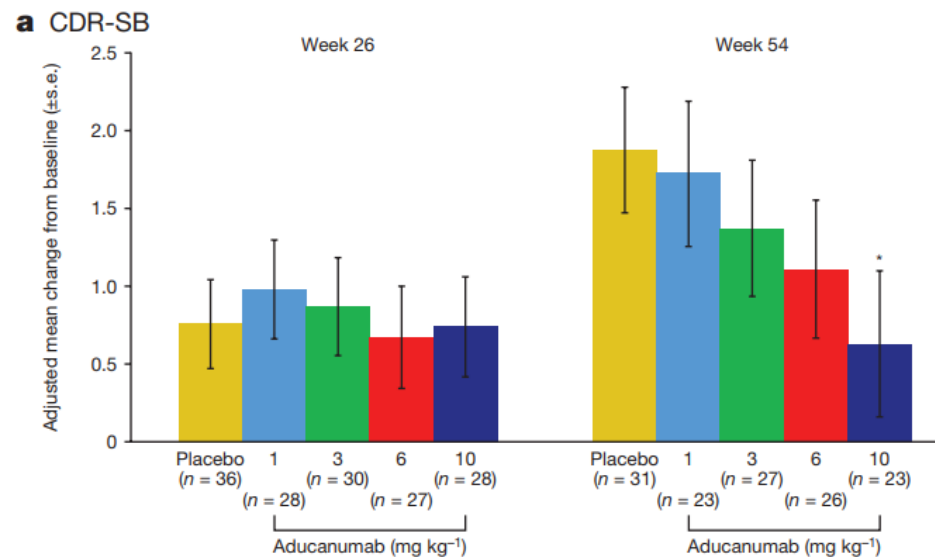


Clinical Trials

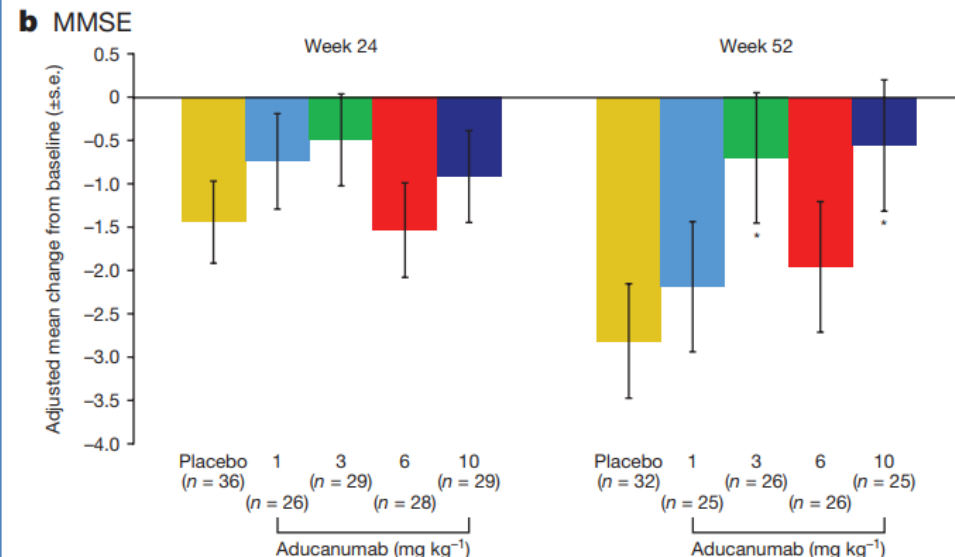


Study 103 (PRIME)

- Efficacy Results



Dose-response $P < 0.05$ at week 54 based on a linear contrast test



Dose-response $P < 0.05$ at week 52 based on a linear contrast test

Study 103 (PRIME)

• Efficacy Results

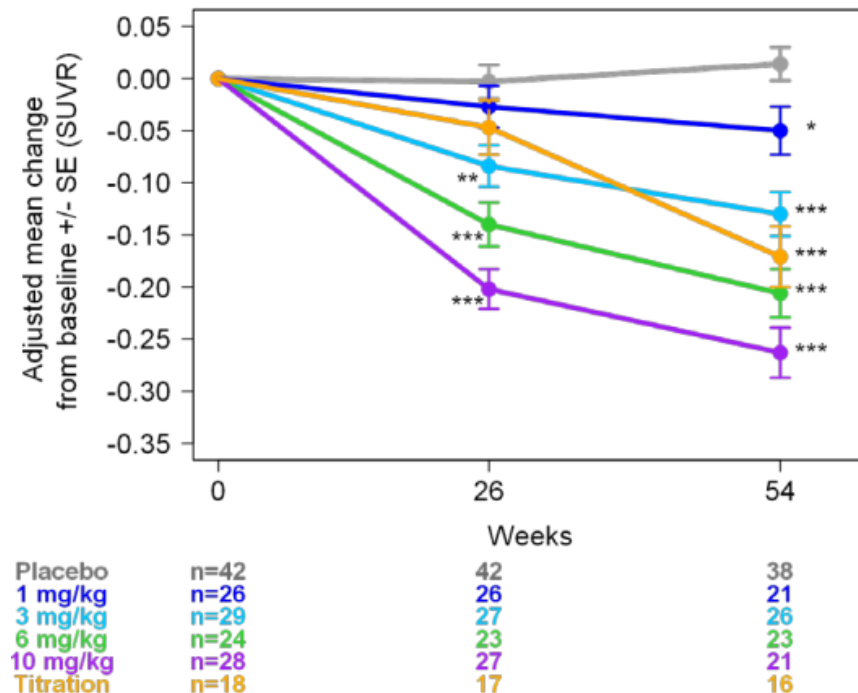
– SUVR: 기저치 대비 변화 유의한 감소

Table 3 Summary of A β PET results (based on MMRM) from Study 103

Study 103	Placebo (N = 42)	Fixed dose 1 mg/kg (N=26)	Fixed dose 3 mg/kg (N = 29)	Fixed dose 6 mg/kg (N = 24)	Fixed dose 10 mg/kg (N = 28)	Titration to 10 mg/kg (N = 18)
n at 12 months	38	21	26	23	21	16
Change from baseline	0.017	-0.047	-0.130	-0.208	-0.259	-0.170
Difference vs. placebo		-0.064	-0.147	-0.225	-0.276	-0.187

n: number of randomized and dosed subjects with endpoint assessment at week 54

Figure 12: Study 103 Change from Baseline in A β PET Composite SUVR



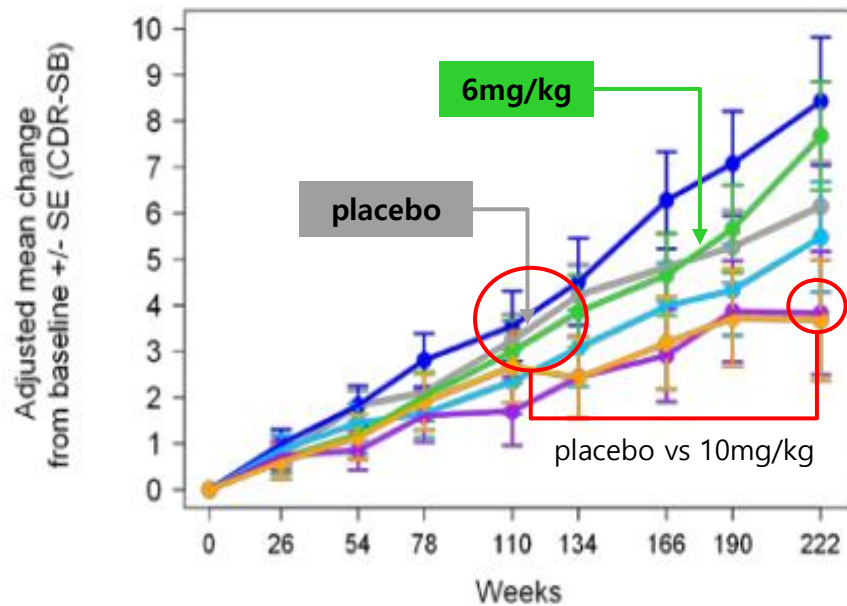
Created by reviewer from Table 22 in Study 103 CSR

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Study 103 (PRIME)

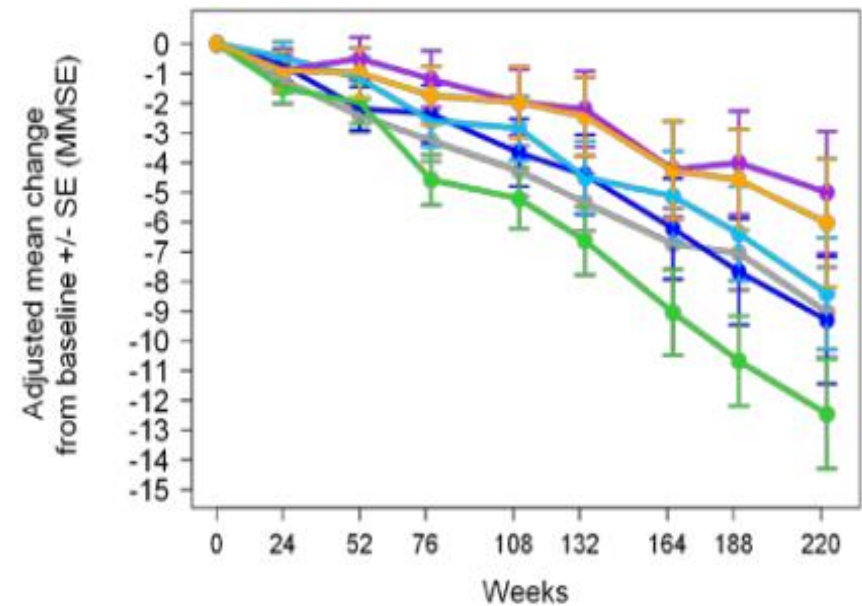
- Durability of Response

CDR-SB



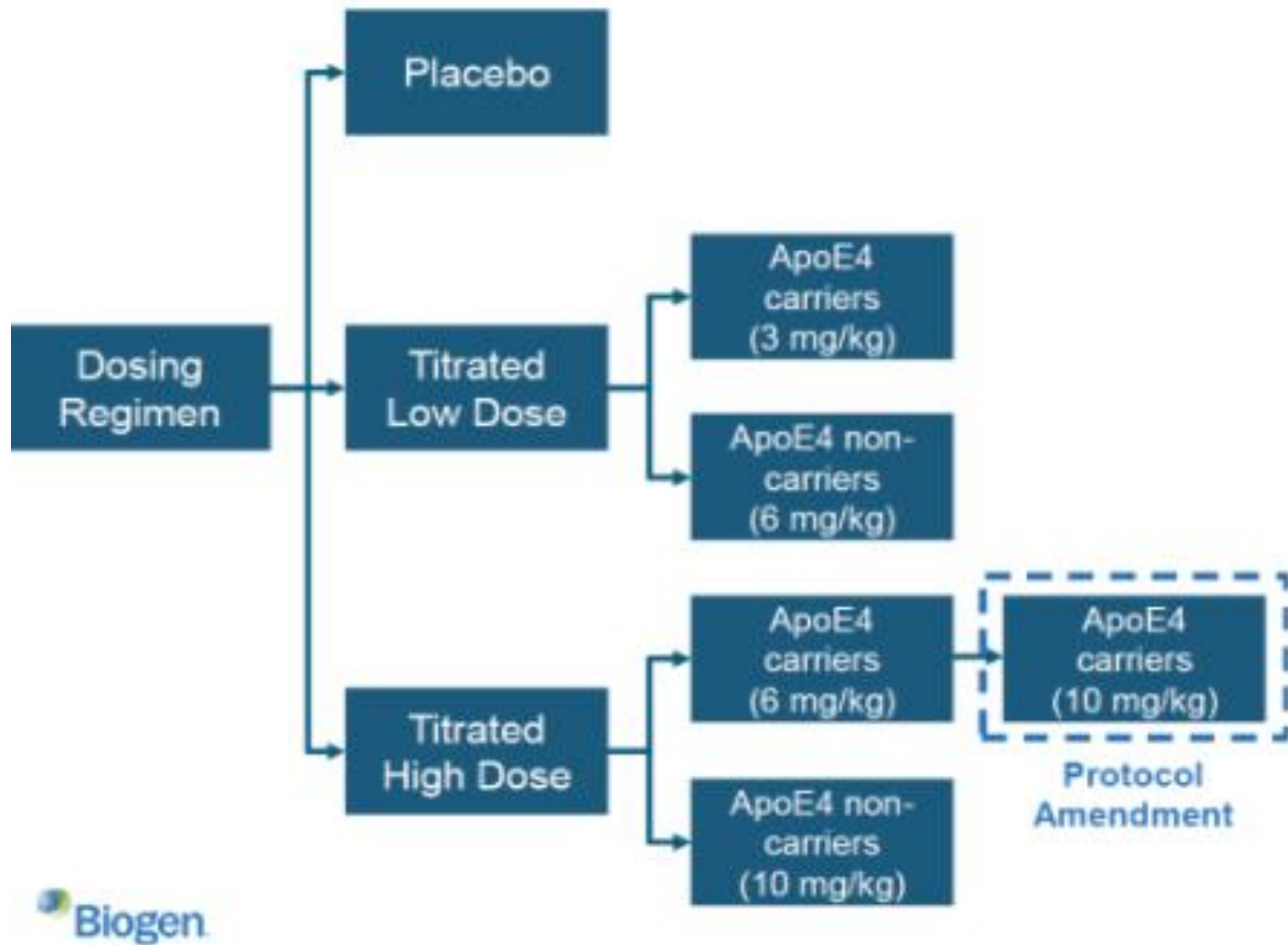
Placebo	n=44	44	39	31	29	25	24	22	17
1 mg/kg	n=28	28	23	15	14	9	10	9	8
3 mg/kg	n=30	30	27	21	16	14	14	14	14
6 mg/kg	n=27	27	26	24	23	18	16	14	11
10 mg/kg	n=28	28	23	14	15	12	10	9	9
Titration	n=22	22	21	18	16	16	14	14	9

MMSE



Placebo	n=45	44	40	31	29	25	24	23	18
1 mg/kg	n=26	26	25	15	15	10	10	9	8
3 mg/kg	n=29	29	26	21	17	15	14	14	14
6 mg/kg	n=28	28	26	24	23	18	17	14	10
10 mg/kg	n=30	29	25	14	15	13	12	8	9
Titration	n=21	20	21	18	16	15	14	13	6

Study 301 (ENGAGE) & 302 (EMERGE)



Study 301 (ENGAGE) & 302 (EMERGE)

- **Interim Futility Analysis → Early Termination (Mar 2019)**
 - Considered futile if both studies had conditional power less than 20% for both the high-dose and low-dose treatment groups

Table 32: Conditional Power for Change from Baseline in CDR-SB, MMSE and ADAS-Cog13 at Week 78 (Interim Futility Dataset)

	Study 301			Study 302		
	Diff vs. placebo (%) Conditional Power			Diff vs. placebo (%) Conditional Power		
	Placebo decline (N=324)	Low Dose (N=320)	High Dose (N=301)	Placebo decline (N=258)	Low Dose (N=269)	High Dose (N=276)
CDR-SB	1.45	-0.15 (-10%) 12.9%	0.22 (15%) 0%	1.53	-0.10 (-7%) 10.7%	-0.28 (-18%) 11.8%
MMSE	-3.2	0.3 (-9%) 5.7%	-0.4 (13%) 0%	-3.0	-0.1 (3%) 0.3%	0.6 (-20%) 24.9%
ADAS-Cog 13	4.827	-0.472 (-10%) 9.8%	-0.058 (-1%) 3.3%	5.488	-0.311 (-6%) 9.0%	-1.089 (-20%) 55.2%

- **FDA type C meeting**
 - **Oct 2019:** "suitable for **additional consideration.**"

Study 301 (ENGAGE) & 302 (EMERGE)

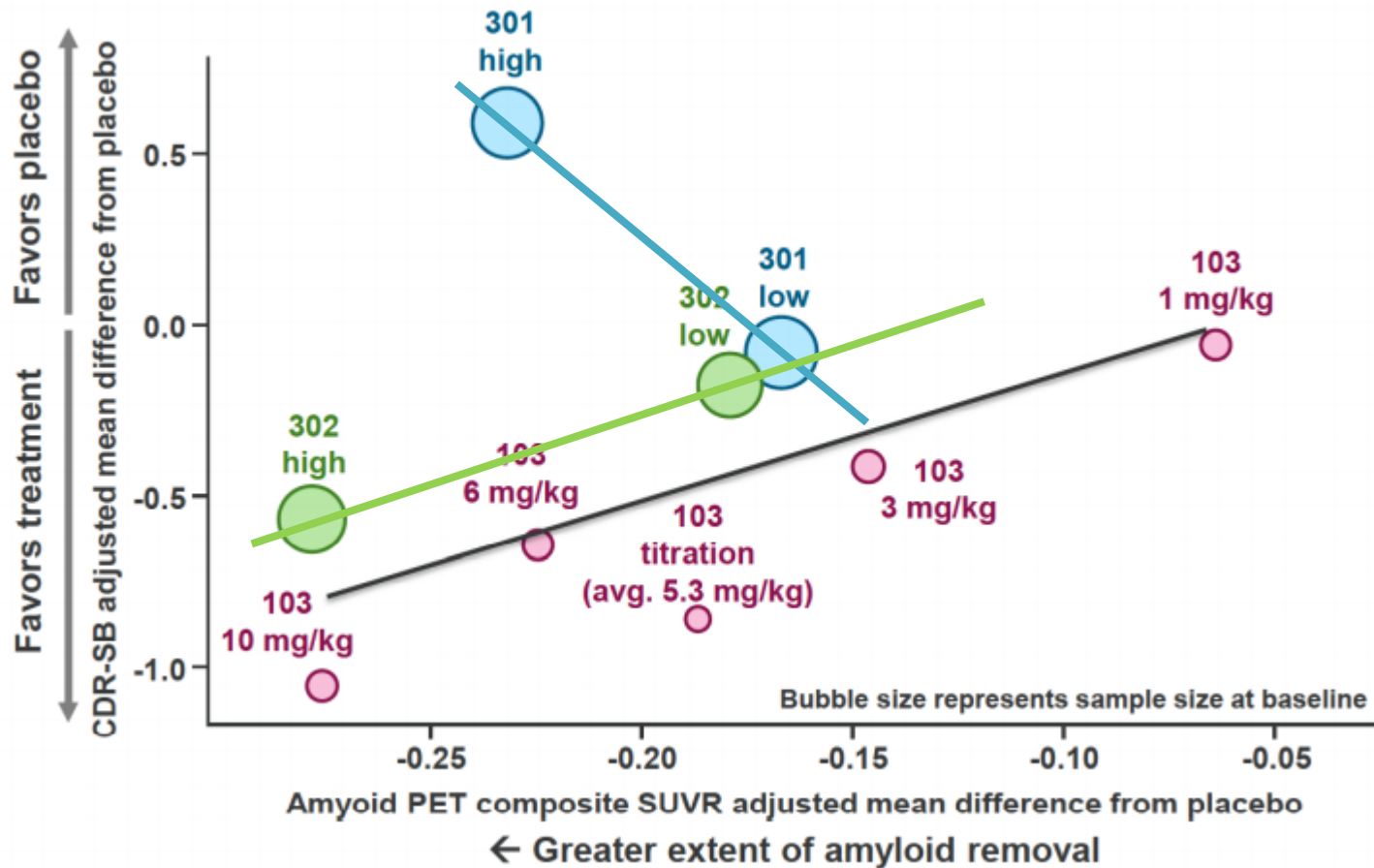
• Result - Clinical Efficacy

- Study **302 met** primary and secondary objectives.
- Study **301** is negative study (**failed to meet** the objectives)

	Study 301 Final Data			Study 302 Final Data		
	Week 78 Placebo decline (N=545)	Week 78 Difference vs. placebo (%) p-value		Week 78 Placebo decline (N=548)	Week 78 Difference vs. placebo (%) p-value	
		Low Dose (N=547)	High Dose (N=555)		Low Dose (N=543)	High Dose (N=547)
CDR-SB	n=333 1.56	n=331 -0.18 (-12%) 0.2250	n=295 0.03 (2%) 0.8330	n=288 1.74	n=290 -0.26 (-15%) 0.0901	n=299 -0.39 (-22%) 0.0120
MMSE	n=332 -3.5	n=334 0.2 (-6%) 0.4795	n=297 -0.1 (3%) 0.8106	n=288 -3.3	n=293 -0.1 (3%) 0.7578	n=299 0.6 (-18%) 0.0493
ADAS-Cog 13	n=331 5.140	n=332 -0.583 (-11%) 0.2536	n=294 -0.588 (-11%) 0.2578	n=287 5.162	n=289 -0.701 (-14%) 0.1962	n=293 -1.400 (-27%) 0.0097
ADCS-ADL-MCI	n=331 -3.8	n=330 0.7 (-18%) 0.1225	n=298 0.7 (-18%) 0.1506	n=283 -4.3	n=286 0.7 (-16%) 0.1515	n=295 1.7 (-40%) 0.0006

Study 301 (ENGAGE) & 302 (EMERGE)

- SUVR & CDR-DB



Study 301 (ENGAGE) & 302 (EMERGE)

Adverse events with incidence >10%

	EMERGE		
	Placebo (n=547)	Low dose (n=544)	High dose (n=547)
Patients with any event, n (%)	476 (87.0)	477 (87.7)	505 (92.3)
ARIA-E (%)	12 (2.2)	140 (25.7)	186 (34.0)
Headache (%)	83 (15.2)	106 (19.5)	106 (19.4)
ARIA-H, microhemorrhage (%)	38 (6.9)	88 (16.2)	102 (18.6)
Nasopharyngitis (%)	90 (16.5)	70 (12.9)	87 (15.9)
ARIA-H, superficial siderosis (%)	14 (2.6)	50 (9.2)	73 (13.3)
Fall (%)	68 (12.4)	64 (11.8)	69 (12.6)

This table includes patients who received at least one dose of investigational

Study 301 (ENGAGE) & 302 (EMERGE)

• Post-hoc Subset Analysis

- 301 자료 사후 분석에서 프로토콜 수정(PV4) 이후 등록 환자만 분석했더니 유의한 감소효과
- 301 고용량 군에서 10 mg/kg에 노출된 환자가 상대적으로 적어서 그런 것 이다.?

ITT				Post-PV4 ^{a,b}		
EMERGE	Placebo decline (n=548)	Low dose (n=543)	High dose (n=547)	Placebo decline (n=304)	Low dose (n=295)	High dose (n=288)
		diff vs. placebo, 95% CI (%) ^c	diff vs. placebo 95% CI (%) ^c		diff vs. placebo 95% CI (%) ^c	diff vs. placebo 95% CI (%) ^c
CDR-SB	1.74	-0.25 -0.55, 0.06 (-14%)	-0.40 -0.71, -0.10 (-23%)	1.76	-0.42 -0.94, 0.10 (-24%)	-0.53 -1.05, -0.02 (-30%)
ENGAGE	Placebo decline (n=545)	Low dose (n=547)	High dose (n=555)	Placebo decline (n=247)	Low dose (n=261)	High dose (n=282)
		diff vs. placebo, 95% CI (%) ^c	diff vs. placebo 95% CI (%) ^c		diff vs. placebo 95% CI (%) ^c	diff vs. placebo 95% CI (%) ^c
CDR-SB	1.55	-0.18 -0.47, 0.12 (-12%)	0.03 -0.26, 0.33 (2%)	1.79	-0.35 -0.88, 0.18 (-20%)	-0.48 -1.02, 0.06 (-27%)

Reason for Accelerated Approval

The need for treatments is urgent: right now, more than 6 million Americans are living with Alzheimer's disease and this number is expected to grow as the population ages. Alzheimer's is the sixth leading cause of death in the United States.

Although the Aduhelm data are complicated with respect to its clinical benefits, FDA has determined that there is substantial evidence that Aduhelm reduces amyloid beta plaques in the brain and that the reduction in these plaques is reasonably likely to predict important benefits to patients. As a result of FDA's approval of Aduhelm, patients with Alzheimer's disease have an important and critical new treatment to help combat this disease.

Advisory Committee (2020.11.7)

- 302 study 독립적으로 아두카누맙의 효과를 증명할 수 있는가?



YES : 1
NO : 8
Uncertain : 2

- Phase 1b trial이 아두카누맙의 효과를 입증할 수 있나?



YES : 0
NO : 7
Uncertain : 4

- 알츠하이머 병태생리에 영향을 주는 약력학적 증거인가?



YES : 5
NO : 0
Uncertain : 6

- 3상 시험의 탐색적 분석, phase 1b 결과, 약력학 효과를 종합하면 EMERGE 결과를 유효성의 일차적 증거로 간주할 수 있는가?



YES : 0
NO : 10
Uncertain : 1

Questions

- 하나의 임상시험 결과로부터 “Substantial evidence” 를 얻을 수 있는가?
 - FDA는 두개의 독립적인 적절한 대조 임상을 요구
 - 과거 Accelerated approval 중 확증 임상시험이 중단되었던 사례는 없었음
 - 유의하다고 해도 임상적으로 의미 있는 감소인가?
- Post hoc analysis 의 결과가 효력을 발휘할 수 있는가?
- ARIA를 어떻게 구체적으로 모니터하고 manage할 것인가?

면밀한 사전 조사 및 감시가 필요하다

- Biogen은 2019년 10월 보도에서 치료군과 위약군의 상대적인 차이 (22%)만 공개함
 - 오해의 소지가 있는 내용으로 많은 환자, 가족, 임상의, 투자자에게 희망적 기대를 불러일으켰음
- 주요 결과 일부를 2019년 12월 CTAD 컨퍼런스에서 발표하나 청중 질문은 전산입력으로만 받고 선별됨.
- Biogen은 2020년 11월 PCNS 자문 위원회 회의까지 학회 및 Peer review 저널 발표를 피하고 불리한 사실 공개를 통제한 것으로 보임.
- 승인 후에도 Biogen은 3상 시험 데이터를 JAMA에 제출했으나 리뷰의 견이 나오자 철회함
- 신약의 유효성 및 안전성 자료에 대한 투명성과 접근성, 신뢰도를 높이기 위해 NDA 전에 데이터의 전체 공개를 요구해야 한다??

Minimum Clinically Important Differences

- 302 시험이 Positive Study로 판명된다 하더라도 고용량군의 **CDR-SB -0.39 point** 차이는 **minimum clinically important difference (MCID)**로 보기 어려움
- MCID: CDR- SB -0.98 points (MCI), -1.63 points (mild AD) (*Alzheimers Dement* 2019; 5, 354–363).
- 10 mg donepezil 24주 CDR-SB -0.53 보다 작음
- 질병진행에 자연적인 변이 때문에 CDR-SB 0.5 미만은 자연변이와 구분이 어렵다는 의견(*Neurology* 2021 **96**, e2673)
- 표본수가 많으면 어떤 작은 차이도 통계적으로 유의하게 나올 수 있음.
- **MCID를 고려하도록 개발 가이드언스를 수정하는 것이 바람직함.**

Amyloid β ?

- **A β 감소와 임상 양상 사이의 상관관계가 불명확**
 - Gantenerumab 위약 대조 연구: A β 플라크를 감소시켰지만 4-7년 치료 후 우성 유전성 AD 환자에게 인지적 이점이 없었음
- **PET A β 플라크 이미징으로 “시간에 따른 변화” 측정의 정확도는 의문임**
- **시판 후 시험 수행:** 대리 지표를 계속 사용할 경우 문제에 대한 명확한 답을 제시하기 어려울 가능성

적응증

- **최초 허가 시 Indication을 구체화하지 않음**
 - 승인 한달 후 MCI or mild AD 환자 적응증으로 Label 업데이트 함
- **외삽에 대한 우려:** 안전성 유효성 자료는 임상시험 당시 선정기준을 만족하는 환자에게만 해당됨 (amyloid PET positive, abnormal bleeding 위험 없는 환자)
- **오진/ 과잉진료에 대한 위험성:**
 - 인지기능이 정상인 노인에서 brain amyloid PET + 나올 수 있음 (~30%).
 - MCI 환자 20–30%는 CSF 와 PET amyloid 상 AD에 해당하나 3년내 치매로 발전하지 않음.
- **언제 치료를 멈춰야 하는지 아직 불확실함**

규제포획? (Regulatory Capture)

- FDA와 Biogen의 전례 없이 명백한 밀접함으로 자료 제출 과정 전부터 어느 정도 “규제포획” 가능성 시사.
- FDA가 특수 집단의 이익을 더 대변할 수 있도록 유도하는 제도적인 약점.
 - 1992년 PDUFA(Prescription Drug User Fee Act) 및 2016년 21세기 치료법 (21st Century Cures Act) 승인 과정을 가속화하기 위한 입법이 잠재적으로 FDA의 업계 자금에 대한 의존도를 높이고 규제 독립성을 훼손하고 규제 표준을 약화시킴
- Alzheimer's Association, Against Alzheimer's 등 일부 환자 그룹 아두카누맙의 승인을 위해 로비를 벌였음. 이들은 Biogen으로부터 상당한 재정적 후원을 받았음.
- 잠재적인 이해 상충(COI)이 FDA에 제출된 로비 서신에는 명시되지 않았음.
- 향후 규제포획을 피하고 규제의 목적을 보호하기 위한 충분한 조치가 필요함
- 예: 의사결정권을 더 분산, 대중 투명성 증대(규제 기관 - Sponsor 상호 작용에 대한 녹취록, 오디오 녹음 등 공개), 이해 상충 정책 주기적 검토 등

Journal of Alzheimer's Disease xx (20xx) x–xx
DOI 10.3233/JAD-215275
IOS Press

1

Commentary

Aducanumab (Marketed as Aduhelm) Approval Is Likely Based on Misinterpretation of PET Imaging Data

Poul F. Høilund-Carlsen^{a,b,*} and Abass Alavi^c

^a*Department of Nuclear Medicine, Odense University Hospital, Odense, Denmark*

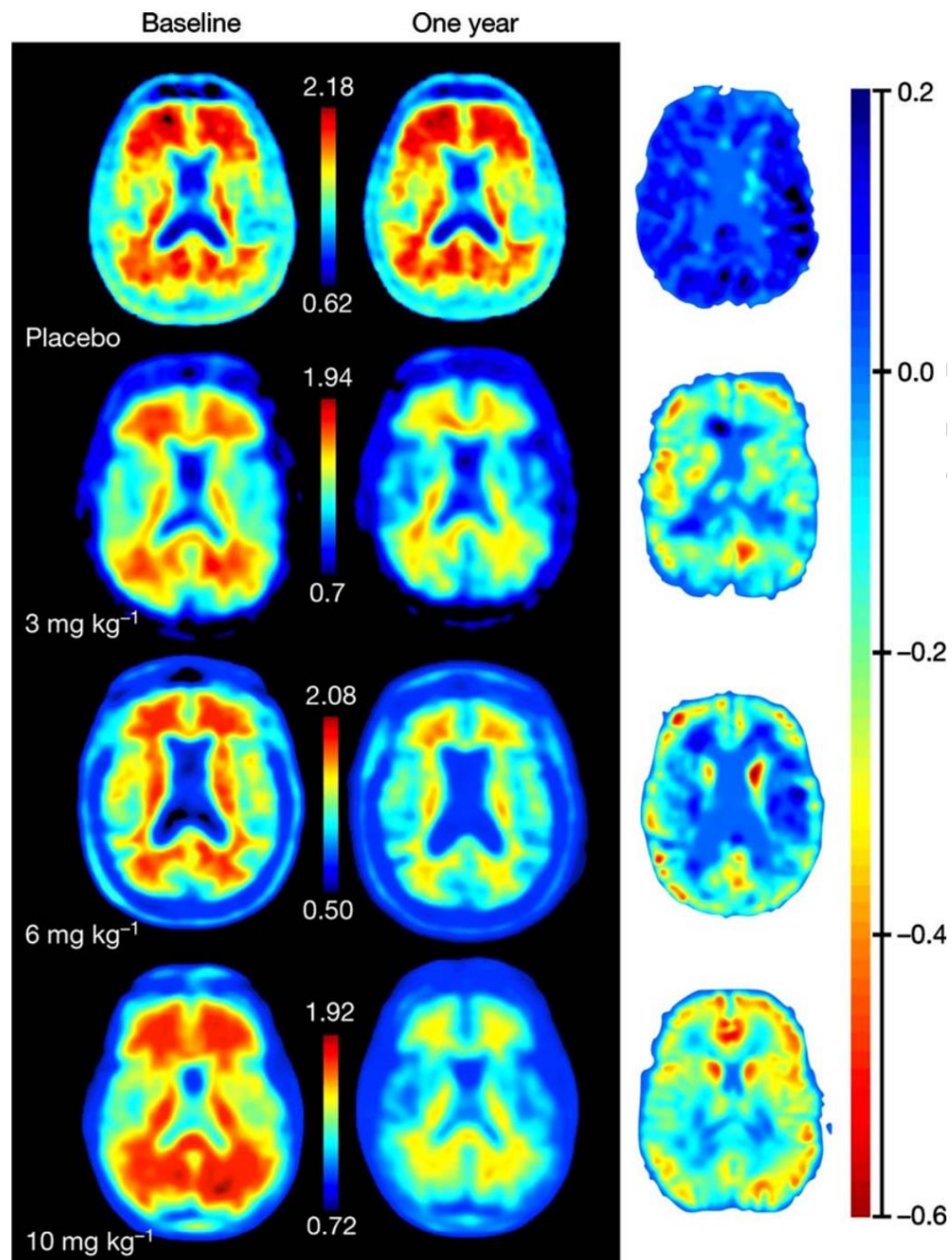
^b*Department of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark*

^c*Department of Radiology, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA*

Accepted 27 September 2021

Pre-press 9 October 2021

not Proof



Misunderstanding of Amyloid PET Imaging

- 아밀로이드 가설에 대한 의문
- 플라크 감소는 Amyloid PET tracer가 cell death 에 의해 uptake 되지 않은 것을 보여준 것이다.
- **Amyloid PET의 validity 의문**: 해상도가 밀리미터 단위여서 gray cortex에 diffuse 하게 분포하는 아밀로이드 침착물들을 검출하고 정량하기에 부족하다. 또한 white matter에도 tracer가 uptake 될 수 있어 이미지가 왜곡될 수 있다.
- 따라서 실제로는 백질에서 분리하여 **gray matter에 정확한 tracer uptake를 정량하는 것은 아직 불가능하다.** → 이 방법이 논문에 정확하게 기술되어 있지 않다.
- **FDG-PET**을 치료 전후 brain 영역별 function 평가에 활용하는 것이 더욱 confident 하다.

Clinical Pharmacologist's View

- **Limited Dose range defined from Phase 1 & 2**
 - Exposure-Response Relationship
 - How about 20 mg/kg?
- **Imaging Biomarker = Pharmacodynamic Effect ?**
- **Validation of Biomarker to Surrogate Endpoint**
- **Ethnic Difference**

EMA Eteplirsen 승인 거절 사례

- Duchenne muscular dystrophy (DMD) 치료제 : 희귀의약품 지정
- 2016년 자문위원회 반대(반7, 찬3, 기3)에도 불구하고 FDA 승인 (Exondys 51)
- 유럽의약청(EMA) 두차례 승인 거부 (**2016, 2018**)
 - 12명의 환자 자료에서 24주 이후 위약군 대조 결과가 없고, '6분 걷기' 지표의 차이가 미미함
 - Historical data 와의 비교로는 효과 입증 어려움

EMA

- **EMA Guideline (2018) for disease modifying Alzheimer medicine**
 - 임상 증상/징후 속도 지연 입증 + 관련 바이오마커
 - 바이오마커는 아직 outcome 평가로 유효하지 않음
- 따라서 EMA는 아두카누맙의 승인을 거부할 것으로 예상됨

Conclusion

- 의료계는 모두 부정적 비판적 의견
- 불명확한 것: 약물기전, 치료용량, 치료효과, 바이오마커, 환자의 이득, 약물경제성
- 명확한 것: ARIA, 막대한 비용, FDA의 편향
- 과학, 객관성 및 소비자 감시 원칙에 근거한 의사결정의 중요성