

Entwicklung neuer Medikamente gegen Demenz: Aktueller Stand und Ausblick

Prof. Dr. med. Peter Schüler

Professor für Pharmazeutische Medizin an der Charlotte Fresenius Universität in Wiesbaden
Senior Vice President „Drug Development Solutions, Neuroscience“ bei ICON Clinical Research
Mitglied im digiDEM Bayern Scientific Advisory Board



Moderation & Chatroom-Betreuung



Prof. Peter Kolominsky-Rabas, MBA

Begrüßung



Florian Weidinger, M. Sc.

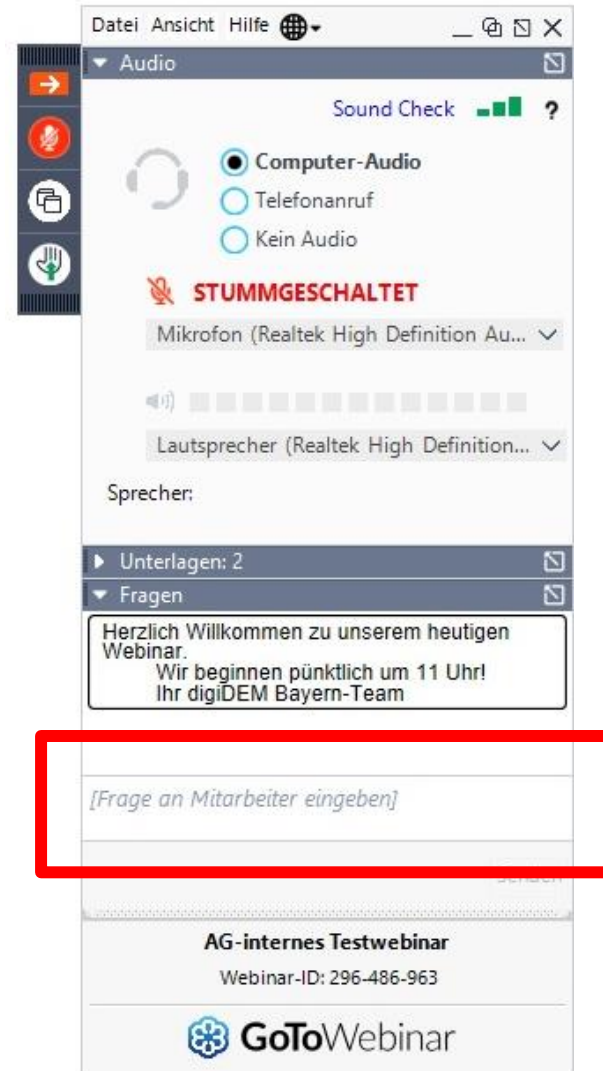
Moderation



Anne Keefer, M. Sc.

Betreuung Chatroom & Fragen

GoToWebinar – wichtige Funktionen





Entwicklung neuer Medikamente gegen Demenz: Aktueller Stand und Ausblick

Prof. Dr. med. Peter Schüler

Professor für Pharmazeutische Medizin an der Charlotte Fresenius Universität in Wiesbaden
Senior Vice President „Drug Development Solutions, Neuroscience“ bei ICON Clinical Research
Mitglied im digiDEM Bayern Scientific Advisory Board



Entwicklung neuer Medikamente gegen Demenz

Aktueller Stand und Ausblick

1. Wo steht die Forschung?
 1. Zugelassene Substanzen
 2. Nichtmedikamentöse Therapien
2. Was kann noch kommen?
3. Wieso dauert das so lange?



Prof Dr med Peter Schüler

**Senior Vice President , Drug Development Solutions, Neurosciences
ICON GmbH, Langen, Deutschland**

- Board Certified: Neurology, Clinical Neurophysiology (IFCN), Epileptology (ILAE) and Pharmaceutical Medicine (Swiss Medical Association)
- Professor Pharmaceutical Medicine, Charlotte Fresenius Univ, Wiesbaden
- 8 years academia (University Hospitals Univ Erlangen for Neurology and Psychiatry)
- 5 years pharmaceutical industry: Head Medical Affairs CNS, Pharmacia Germany
- 24 years CRO (since 2007 at ICON)
- Main affiliations: Past President German Assoc. for Pharmaceutical Medicine (DGPharMed), Invited Professor EU Course in Pharmaceutical Medicine (ECPM), Basel, Switzerland. Member of DIA, ECNP, IASP, ISCTM, SIPS, WFN
- Key publications: Editor of Elsevier textbooks „Re-engineering clinical trials“ 2015 and „Innovation in Clinical Trial Methodologies“, 2020

Entwicklung neuer Medikamente gegen Demenz

Aktueller Stand und Ausblick

1. **Wo steht die Forschung?**
 1. **Zugelassene Substanzen**
 2. Nichtmedikamentöse Therapien
2. Was kann noch kommen?
3. Wieso dauert das so lange?

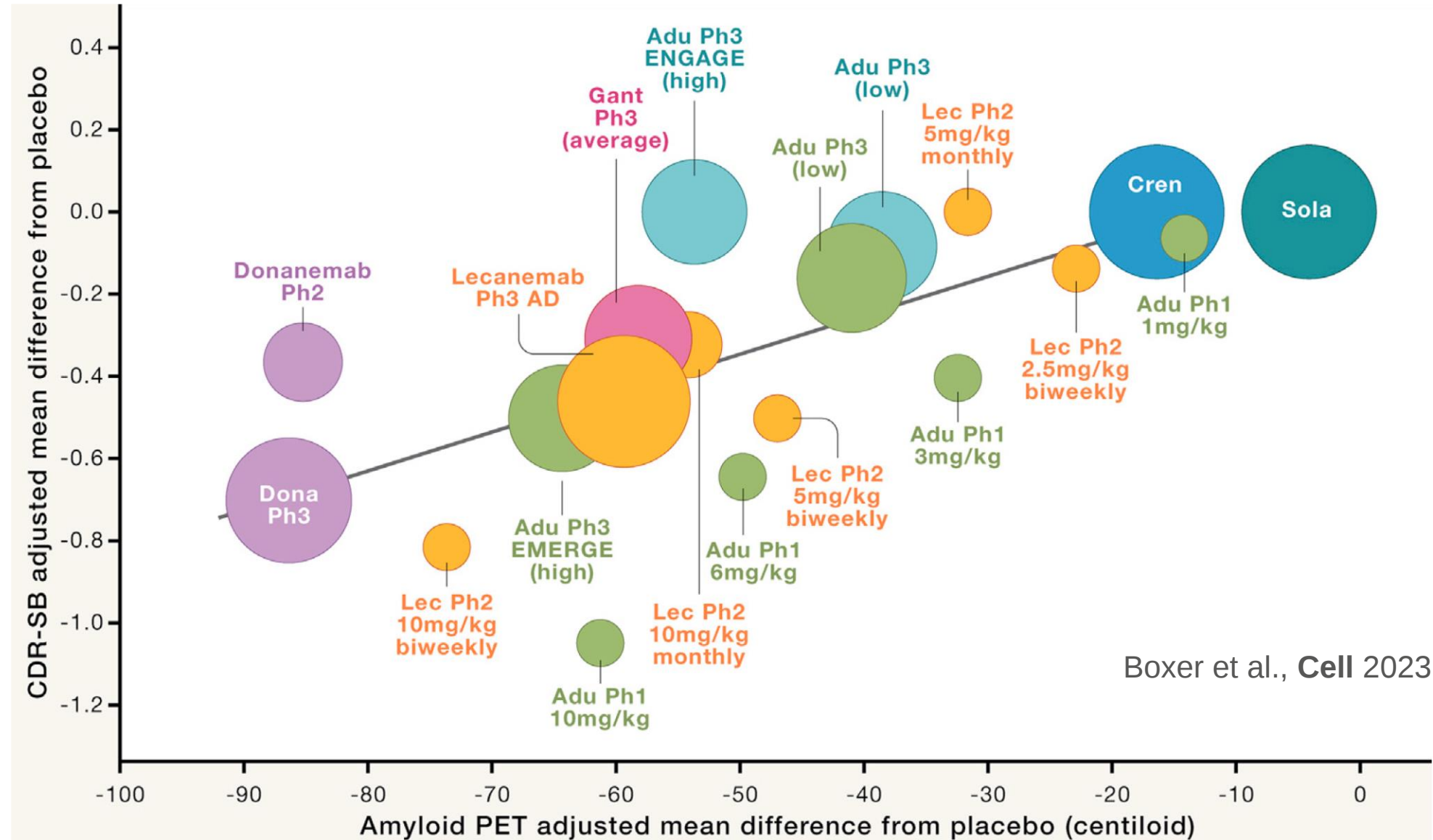
Umfrage 1

Was ist Ihr Interesse an dem Webinar?

1. Ich bin Laie und habe ein generelles Interesse
2. Ich bin Ärztin / Arzt
3. Ich bin in der Demenzversorgung tätig (z.B. Beratung, Pflege, Ehrenamt)
4. Ich bin selber von der Erkrankung betroffen
5. Eine Angehörige / Angehöriger ist betroffen

Zielgerichtete Medikamentenentwicklung

Idee: Weniger Amyloid im Gehirn = weniger Gedächtnisverlust



(Amyloid)Biomarker haben die Alzheimer-Forschung optimiert

Spezielle Forschungskriterien für die Diagnose



Special Topics Section: 2018 National Institute on Aging—
Alzheimer's Association (NIA-AA) Research Framework

NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Clifford R. Jack Jr., David A. Bennett, Kaj Blennow, Maria C. Carrillo, Billy Dunn,
Samantha Budd Haeberlein, David M. Holtzman, William Jagust, Frank Jessen ... See all authors



RESEARCH ARTICLE | Open Access

Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup

Clifford R. Jack Jr., J. Scott Andrews, Thomas G. Beach, Teresa Buracchio, Billy Dunn, Ana Graf,
Oskar Hansson, Carole Ho, William Jagust, Eric McDade, Jose Luis Molinuevo ... See all authors

First published: 27 June 2024 | <https://doi.org/10.1002/alz.13859> | Citations: 852

TABLE 1 Categorization of fluid analyte and imaging biomarkers.

Biomarker category	CSF or plasma analytes	Imaging
Core Biomarkers		
Core 1		
A (A β proteinopathy)	A β 42	Amyloid PET
T ₁ : (phosphorylated and secreted AD tau)	p-tau217, p-tau181, p-tau231	
Core 2		
T ₂ (AD tau proteinopathy)	MTBR-tau243, other phosphorylated tau forms (e.g., p-tau205), non-phosphorylated mid-region tau fragments ^a	Tau PET
Biomarkers of non-specific processes involved in AD pathophysiology		
N (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NfL	Anatomic MRI, FDG PET
I (inflammation) Astrocytic activation	GFAP	
Biomarkers of non-AD copathology		
V vascular brain injury		Infarction on MRI or CT, WMH
S α -synuclein	α Syn-SAA ^a	

Zugelassene Amyloid-Antikörper

Lecanemab in D auch schon auf dem Markt

- ➔ Aducanumab: entwickelt 2012 von Biogen, kam 2019 als Medikament Aduhelm auf den US-Markt, wurde 2024 mangels Wirksamkeit eingestellt.
- ➔ Lecanemab: gemeinsame Entwicklung von Eisai und Biogen, seit April 2025 in der EU zugelassen, in Deutschland verfügbar seit dem 1. September 2025.
- ➔ Donanemab: von Eli Lilly entwickelt, in den USA, Japan, China und Großbritannien als Kisunla auf dem Markt, seit 25. September 2025 auch in der EU zugelassen.



Lecanemab Zulassungsweg

Die Europäische Zulassungsbehörde EMA hat es sich nicht leicht gemacht



Regulatory timeline

- **January 2023:** Eisai and Biogen submit the marketing authorization application (MAA) to the EMA.
- **July 2024:** The EMA's CHMP issues a negative opinion, recommending against approval.
- **November 2024:** Following a re-examination requested by the company, the CHMP issues a positive opinion for a restricted patient population.
- **February 2025:** The CHMP re-evaluates and reaffirms its positive opinion at the European Commission's request.
- **April 2025:** The European Commission grants the EU-wide marketing authorization for lecanemab.

Zulassung der Amyloid-Antikörper gegen Alzheimer Demenz

Das Für und Wider

Summary of scientific concerns and resolutions

Aspect	Initial Concerns (March 2025)	Revised Opinion (July 2025)
Risk-Benefit Profile	Benefits were not considered large enough to outweigh the risk of potentially fatal ARIA events.	A new dosing regimen and additional risk management measures were shown to improve the benefit-risk ratio for a restricted patient population.
Safety (ARIA)	ARIA was common (36.8%), with a <u>1.6% serious event rate</u> and some fatalities. The risk was not deemed manageable.	A new titration regimen reduced ARIA incidence, and the <u>patient restriction</u> to non-carriers and heterozygotes lowered the risk of serious ARIA to 1.4%.
Efficacy	Although some clinical slowing was observed, the <u>effect was small</u> and did not convincingly demonstrate efficacy, especially when weighed against the risks.	Clinical trial data (TRAILBLAZER-ALZ2) was re-evaluated, confirming that the drug could significantly slow decline in the approved population.
Patient Population	Initial approval was sought for a broader group, but the risk for ApoE4 homozygotes was deemed too high.	Approval was restricted to individuals who are non-carriers or have only one copy of the ApoE4 gene.

Zulassung der Amyloid-Antikörper gegen Alzheimer Demenz

Das Für und Wider

Risiko

Nutzen

Erst nach einer Eingrenzung
der behandelbaren
Patientengruppe überwog
der Nutzen

Zulassung der Amyloid-Antikörper gegen Alzheimer Demenz

Der Zulassungstext zielt auf Risikoreduktion



Träger des ApoE4–Gens haben ein erhöhtest Risiko für Hirnschwellung oder –blutung als Nebenwirkungen

4.1 Anwendungsgebiete

LEQEMBI wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter **leichter kognitiver** Störung (*mild cognitive impairment*, MCI) und **leichter Demenz** aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit **bestätigter Amyloid-Pathologie**, die Apolipoprotein E ϵ 4 (**ApoE ϵ 4**)-Nichtträger oder **heterozygote ApoE ϵ 4-Träger** sind (siehe Abschnitt 4.4).

Zulassung der Amyloid-Antikörper gegen Alzheimer Demenz

Der Zulassungstext für kisunla ist nahezu identisch



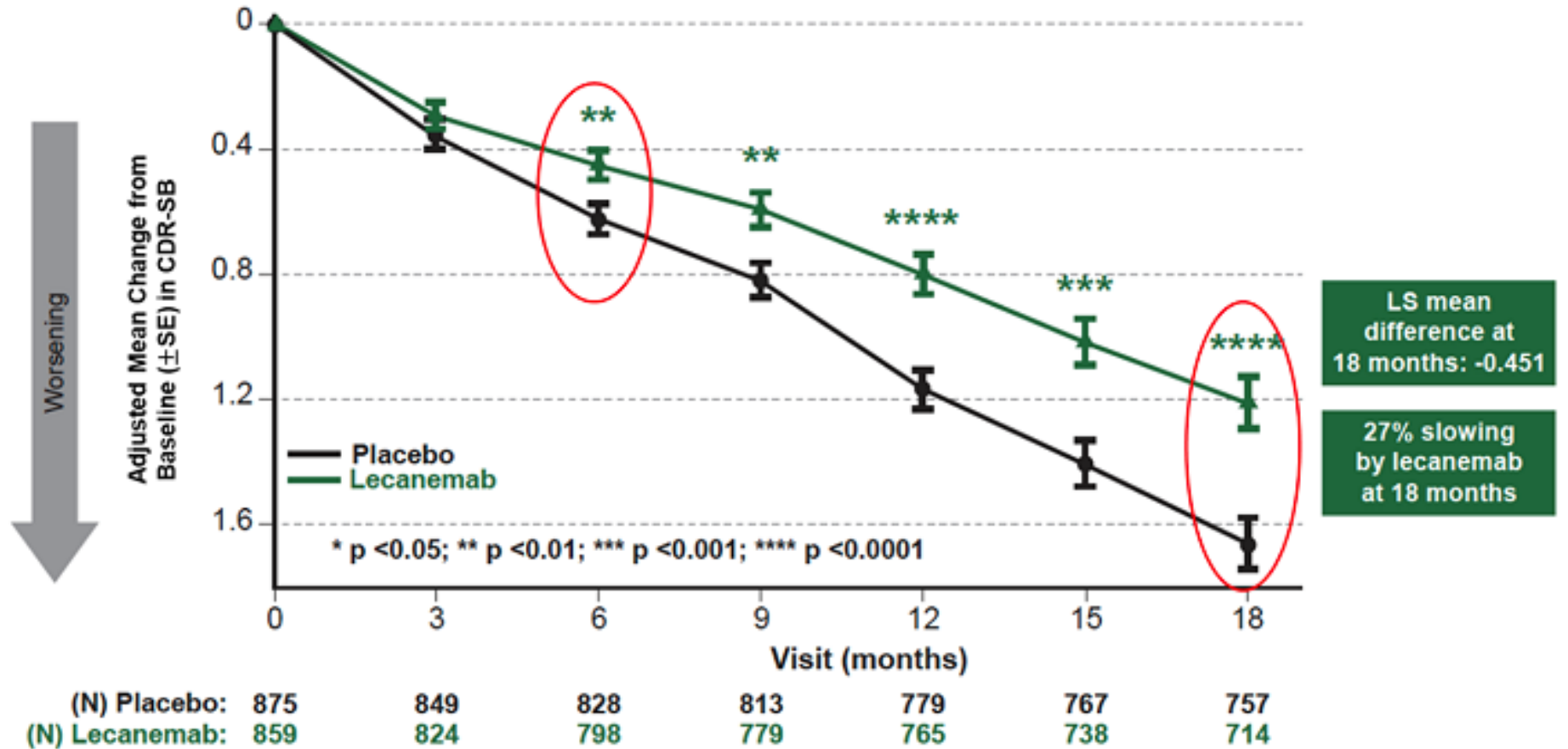
4.1 Anwendungsgebiete

Donanemab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung und leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit (frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit), die heterozygote Apolipoprotein E-ε4 (ApoE-ε4)-Träger oder ApoE-ε4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.4).

➡ Von ca 1,2 Mio Erkrankten werden ca nur 20.000 die Therapie erhalten

Zulassung der Amyloid-Antikörper gegen Alzheimer Demenz

Die Wirksamkeit ist auch nahezu identisch

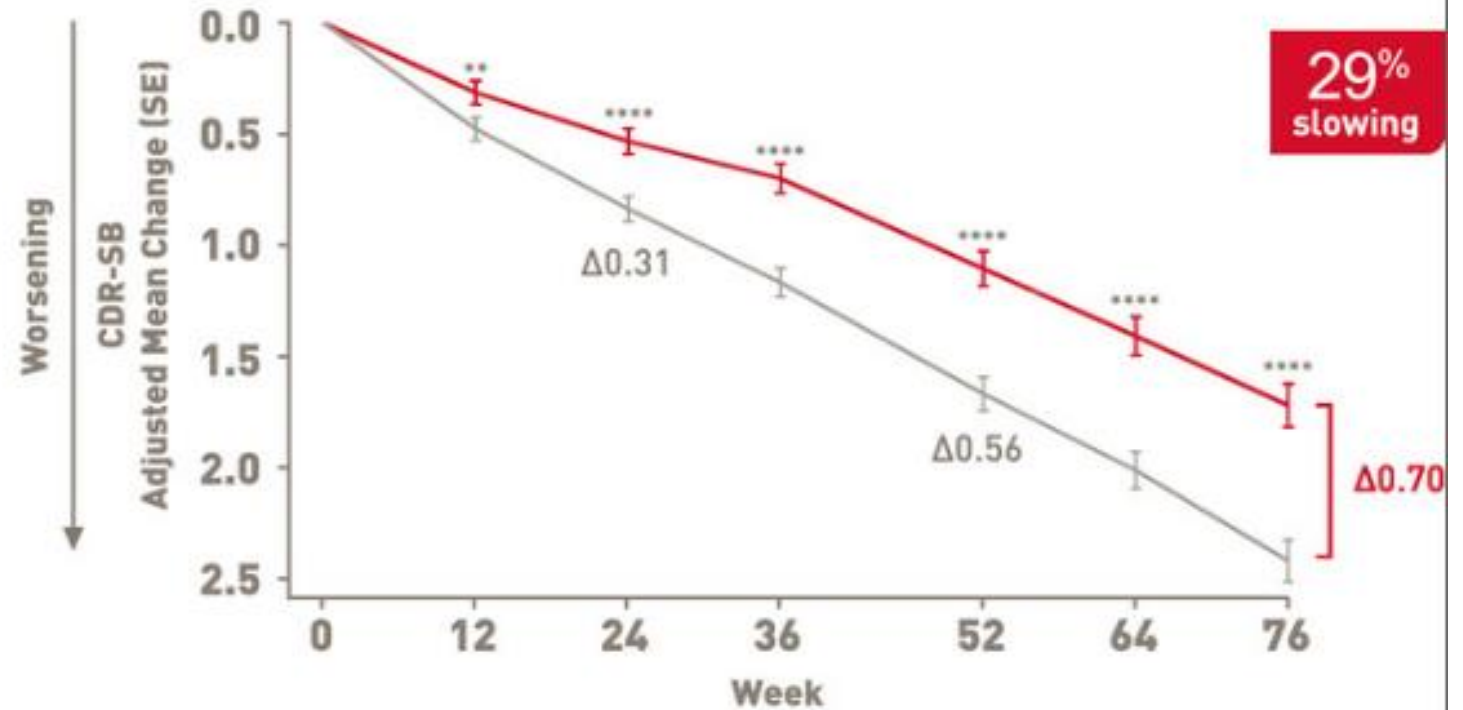


Zulassung der Amyloid-Antikörper gegen Alzheimer Demenz

Die Wirksamkeit ist auch nahezu identisch – und nicht umwerfend



CDR-SB in Combined Population



— Placebo	838	825	784	752	713	678	672
— Donanemab	794	774	731	682	650	603	598

Umfrage 2

Wenn SIE kürzlich die Diagnose “beginnender Alzheimer” erfahren hätten, würden SIE eine Behandlung mit einem der Antikörper wünschen?

1. JA, unbedingt
2. Eventuell, aber ich müsste erst ein längeres Aufklärungsgespräch haben
3. NEIN, auf keinen Fall

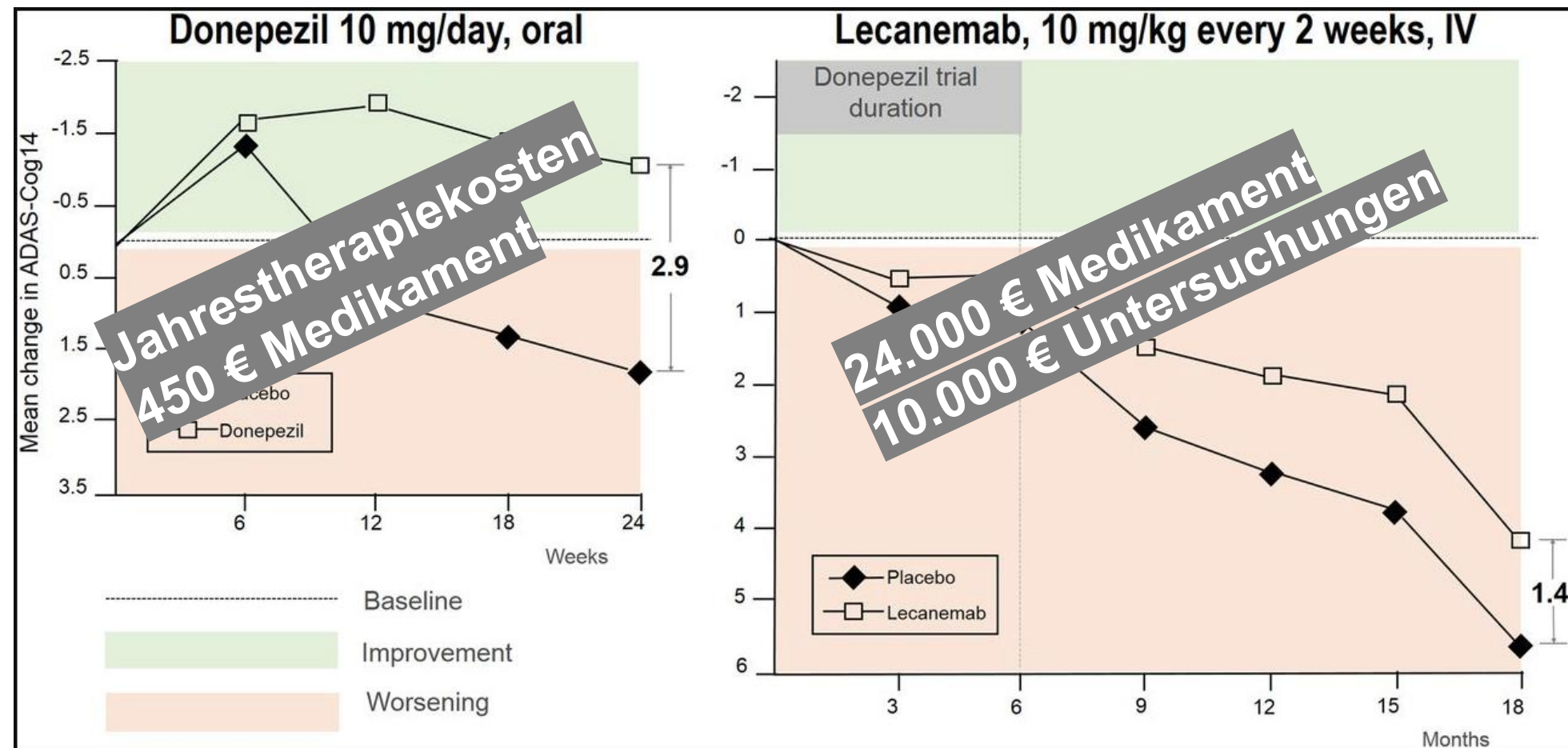
Zugelassene Medikamente gegen Demenz

Vergleich Neu gegen Alt

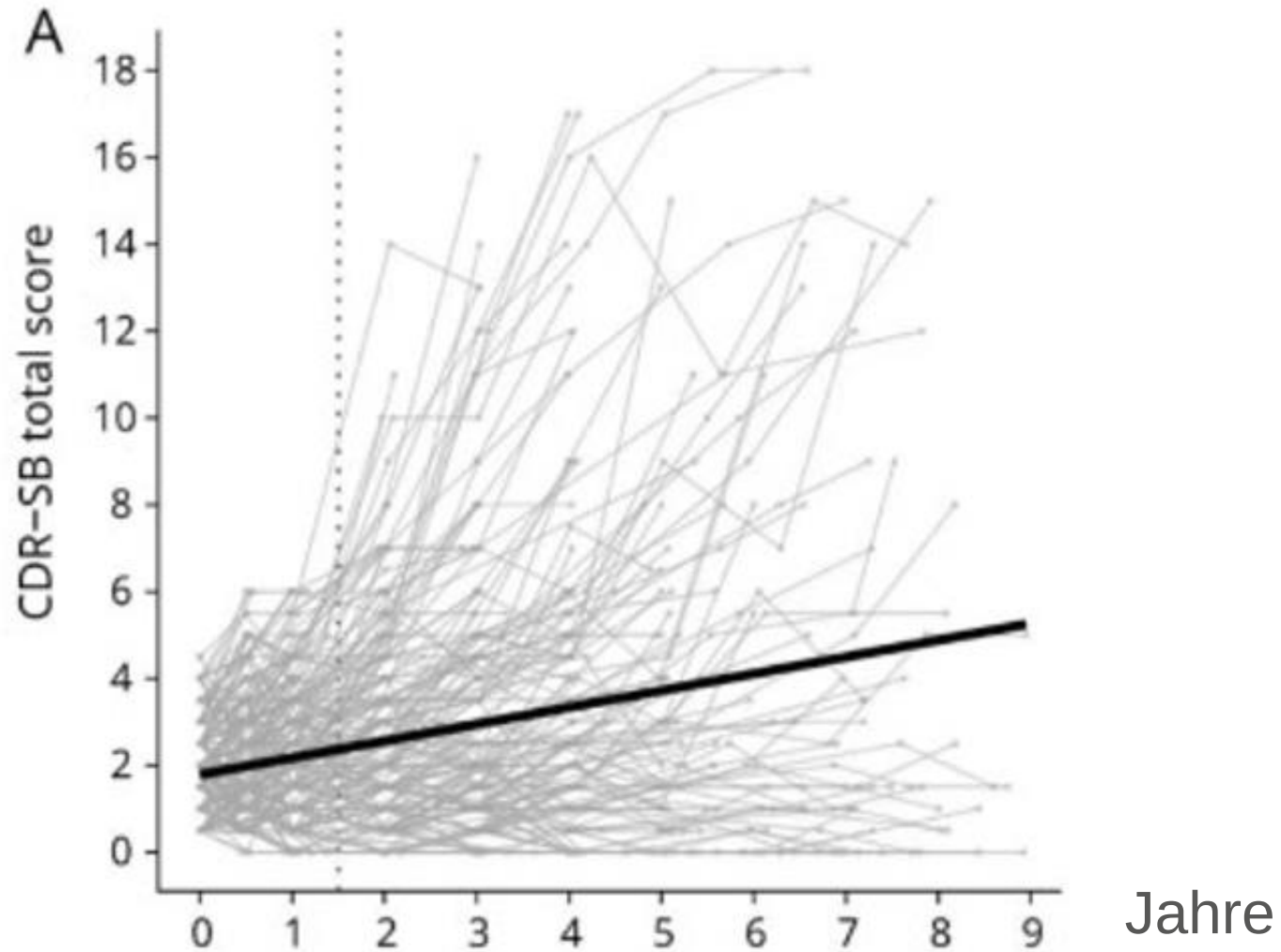
Lecanemab and Donanemab as Therapies for Alzheimer's Disease: An Illustrated Perspective on the Data

Alberto J. Espay, Kasper P. Kepp, and Karl Herrup

eNeuro 1 July 2024, 11 (7) ENEURO.0319-23.2024; <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0319-23.2024>



Die ungelöste Frage Nr 1: *Wieso verläuft die Krankheit so unterschiedlich?*



Die ungelöste Frage Nr 2: *Wieso bringt die neue Therapie weniger als erhofft?*



The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease

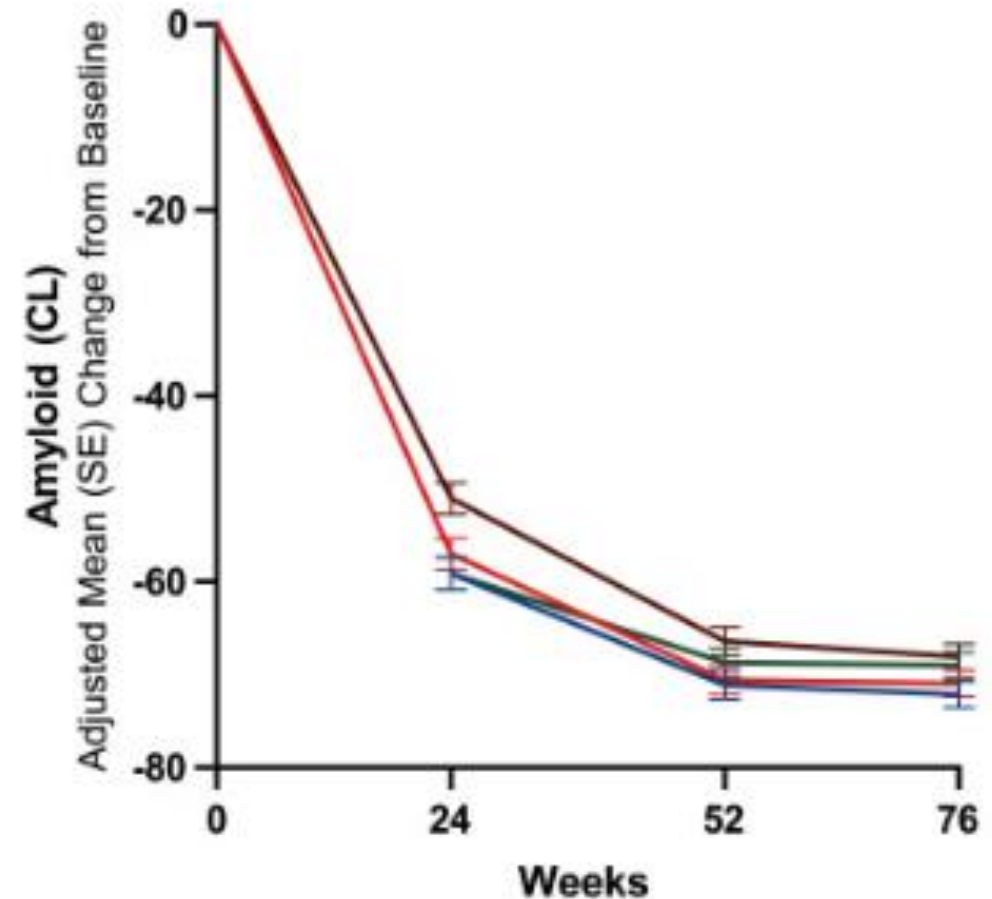
Volume 12, Issue 8, September 2025, 100266



Brief Report

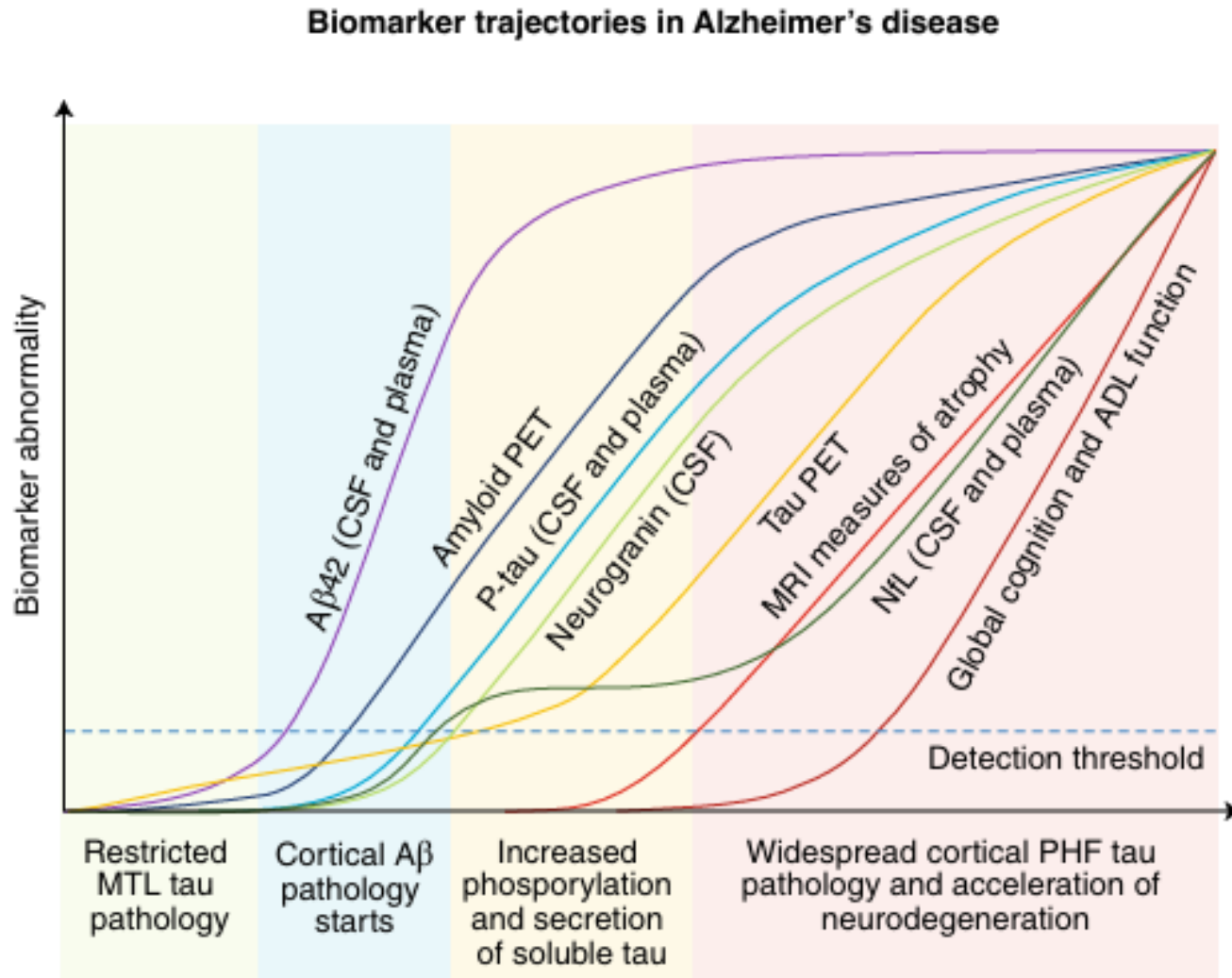
The effect of modified donanemab titration on amyloid-related imaging abnormalities with edema/effusions and amyloid reduction: 18-month results from TRAILBLAZER-ALZ 6

Hong Wang ^{a,1}, Emel Serap Monkul Nery ^{a,1}, Paul Ardayfio ^a, Rashna Khanna ^a,
Diana Otero Svaldi ^a, Sergey Shcherbinin ^a, Wen Xu ^a, Scott W. Andersen ^a, Paula M. Hauck ^a,
Dawn A. Brooks ^a, Emily C. Collins ^a, Stephen Salloway ^b, Mark A. Mintun ^a, John R. Sims ^a



Verlauf der Alzheimerkrankheit anhand von “Biomarkern”

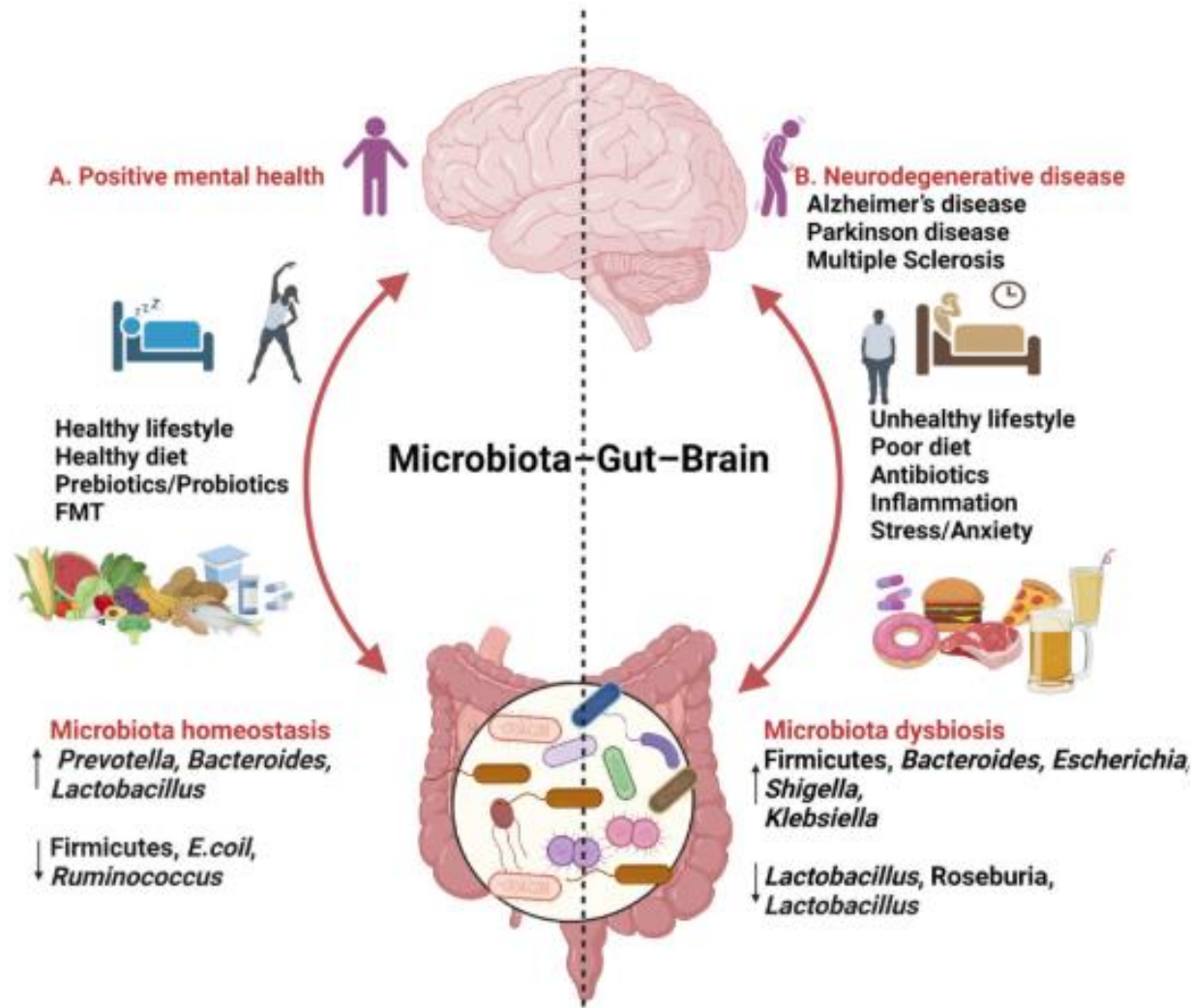
Veränderungen sind schon früh erkennbar – aber was ist die Ursache?



Ein rechtzeitig früher Beginn der Behandlung ist wichtig

Verlauf der Alzheimerkrankheit anhand von “Biomarkern” *Ist die Ursache angehbar?*

Offen: welche Rolle spielen Umwelt und Ernährung



Entwicklung neuer Medikamente gegen Demenz

Aktueller Stand und Ausblick

1. Wo steht die Forschung?
 1. Zugelassene Substanzen
 - 2. Nichtmedikamentöse Therapien**
2. Was kann noch kommen?
3. Wieso dauert das so lange?

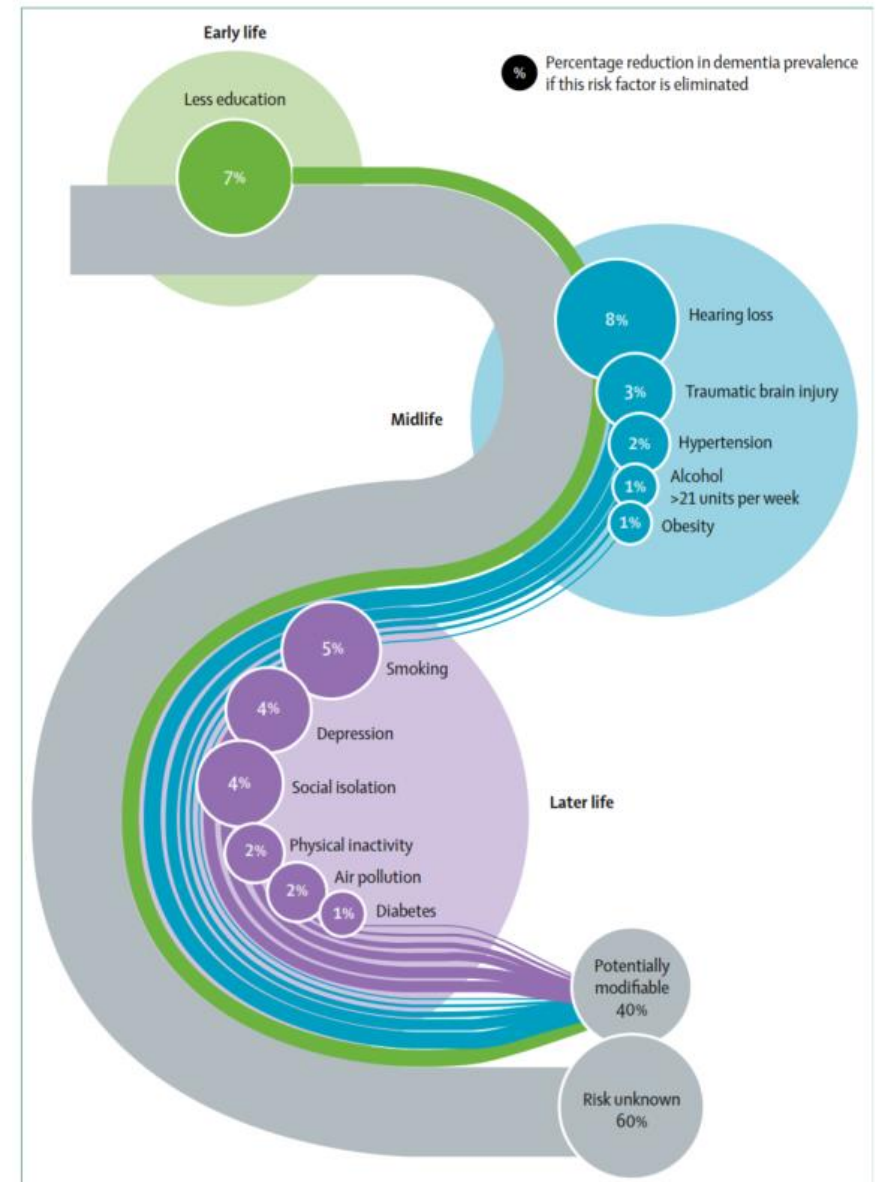
Vorbeugung und Behandlung der Demenz

Vieles hilft – aber nicht sehr viel

The Lancet Commissions

Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission

Gill Livingston, Jonathan Huntley, Andrew Sommerlad, David Ames, Clive Ballard, Sube Banerjee, Carol Brayne, Alistair Burns, Jiska Cohen-Mansfield, Claudia Cooper, Sergi G Costafreda, Amit Dias, Nick Fox, Laura N Gitlin, Robert Howard, Helen C Kales, Mika Kivimäki, Eric B Larson, Adesola Ogunniyi, Vasiliki Orgeta, Karen Ritchie, Kenneth Rockwood, Elizabeth L Sampson, Quincy Samus, Lon S Schneider, Geir Selbæk, Linda Teri, Naaheed Mukadam



Entwicklung neuer Medikamente gegen Demenz

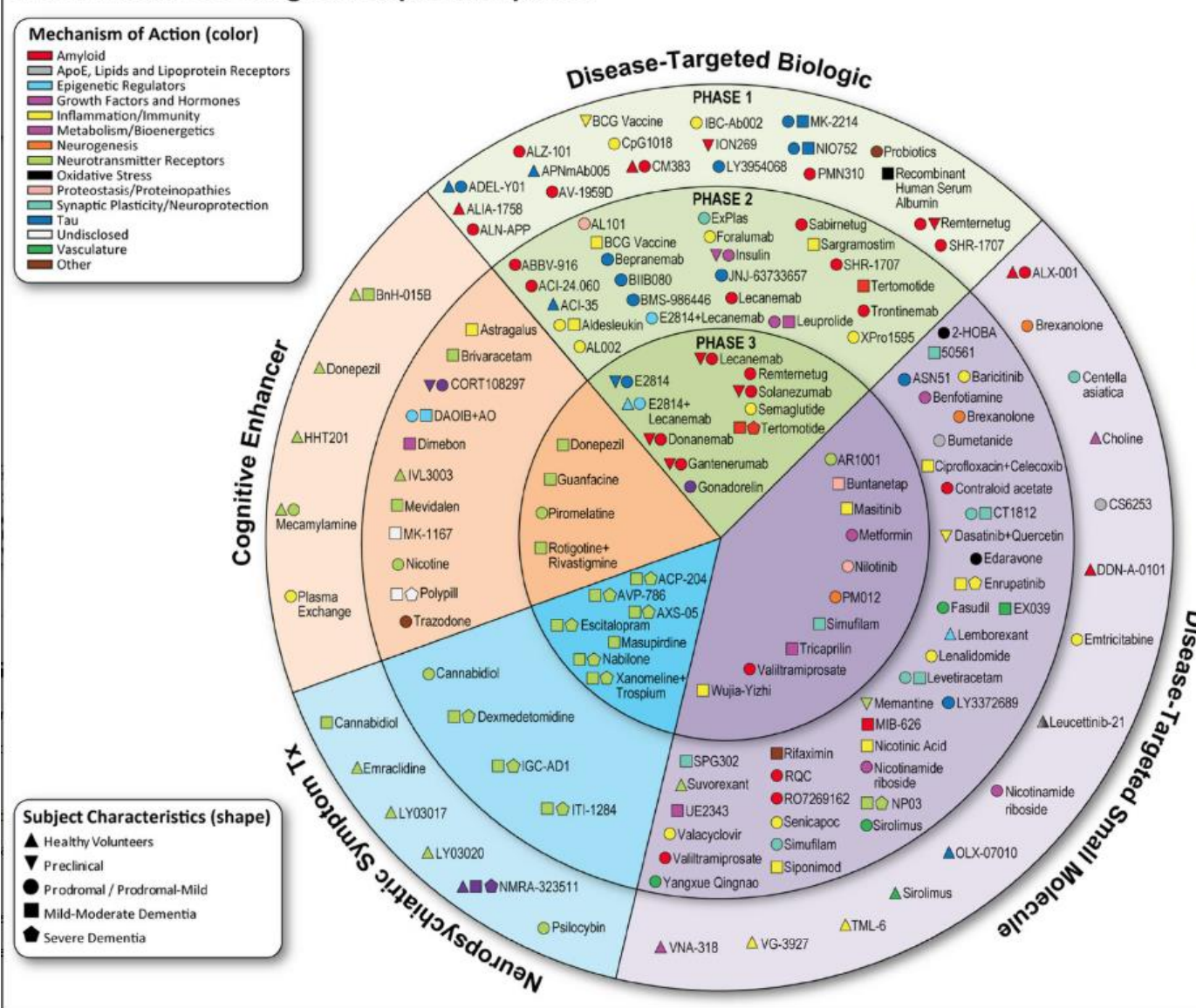
Aktueller Stand und Ausblick

1. Wo steht die Forschung?
 1. Zugelassene Substanzen
 2. Nichtmedikamentöse Therapien
- 2. Was kann noch kommen?**
3. Wieso dauert das so lange?

Alzheimer

Eine volle Entwicklungs-Pipeline

2025 Alzheimer's Drug Development Pipeline



Received: 24 March 2025 | Revised: 16 April 2025 | Accepted: 17 April 2025
DOI: 10.1002/trc2.70098

REVIEW ARTICLE

Alzheimer's disease drug development pipeline: 2025

Jeffrey L. Cummings^{1,2} | Yadi Zhou³ | Garam Lee^{1,2} | Kate Zhong^{1,2} |
Jorge Fonseca⁴ | Amanda M. Leisgang-Osse^{1,2} | Feixiong Cheng^{3,5,6,7}

Brauchen wir eine
Kombination von
Medikamenten?

Alzheimer

Eine volle Pipeline – auch an Wirkmechanismen

ABCA1 transporter stimulant

Actin inhibitor

Adenosine A2a receptor antagonist

Beta-N-acetylglucosaminidase inhibitor

Calcium channel antagonist

Cannabinoid CB1 receptor agonist

CD22 antagonist

CD3 antagonist

D-amino-acid oxidase inhibitor

EphA receptor kinase inhibitor

Galectin-3 antagonist

Glucagon-like peptide 1 receptor agonist

Glycogen synthase kinase 3 inhibitor

Glycine transporter 1 inhibitor

Granulocyte macrophage colony stimulating factor

Interleukin 1b antagonist

LRP1 agonist

Melatonin receptor agonist

Orexin receptor antagonist

Protein kinase 14 inhibitor

Rac1 inhibitor

Sigma 2 receptor antagonist

Tau aggregation inhibitor

TNF alpha antagonist

TREM-2 agonist

Threonine kinase 1 inhibitor

TrkB tyrosine kinase stimulant

Tyrosine phosphatase 1B inhibitor

Secretase gamma inhibitor

Sialic acid binding Ig-like lectin inhibitor

Entwicklung neuer Medikamente gegen Demenz

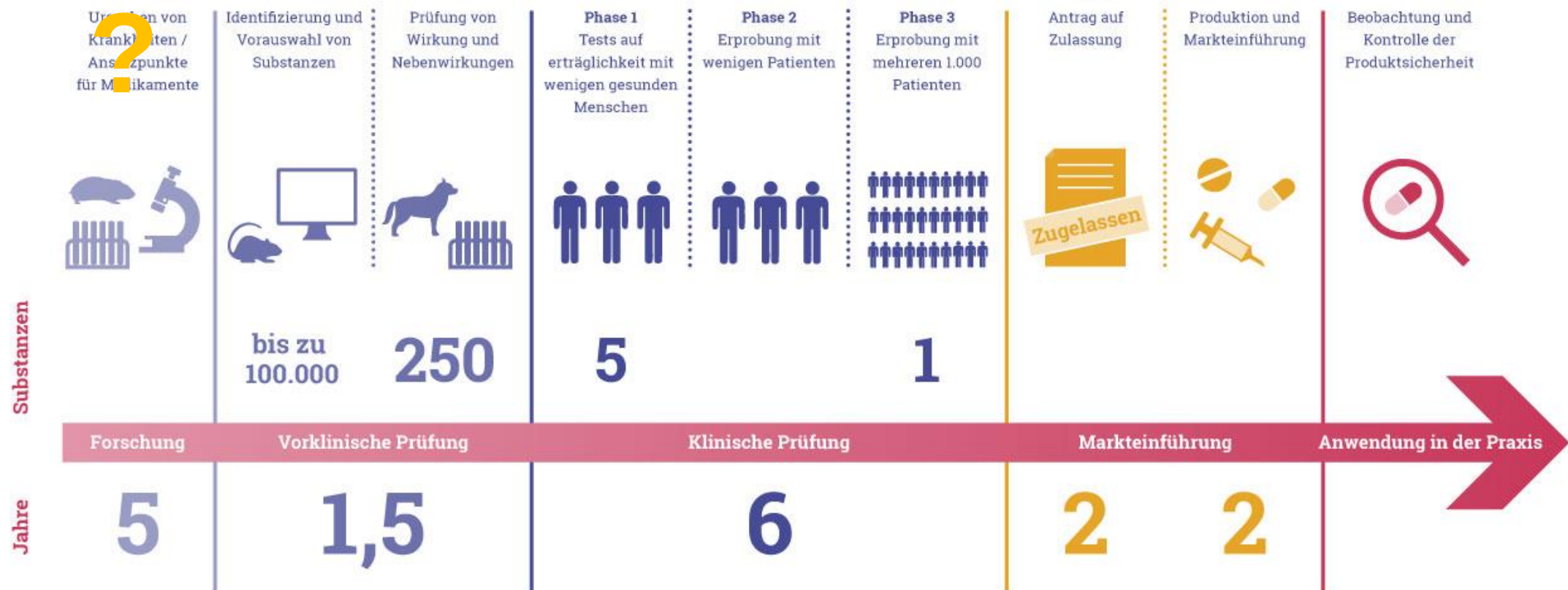
Aktueller Stand und Ausblick

1. Wo steht die Forschung?
 1. Zugelassene Substanzen
 2. Nichtmedikamentöse Therapien
2. Was kann noch kommen?
- 3. Wieso dauert das so lange?**

Entwicklung neuer Medikamente gegen Demenz

Viele Jahre von der Idee bis zum Medikament – und ca 1 Mrd € Kosten

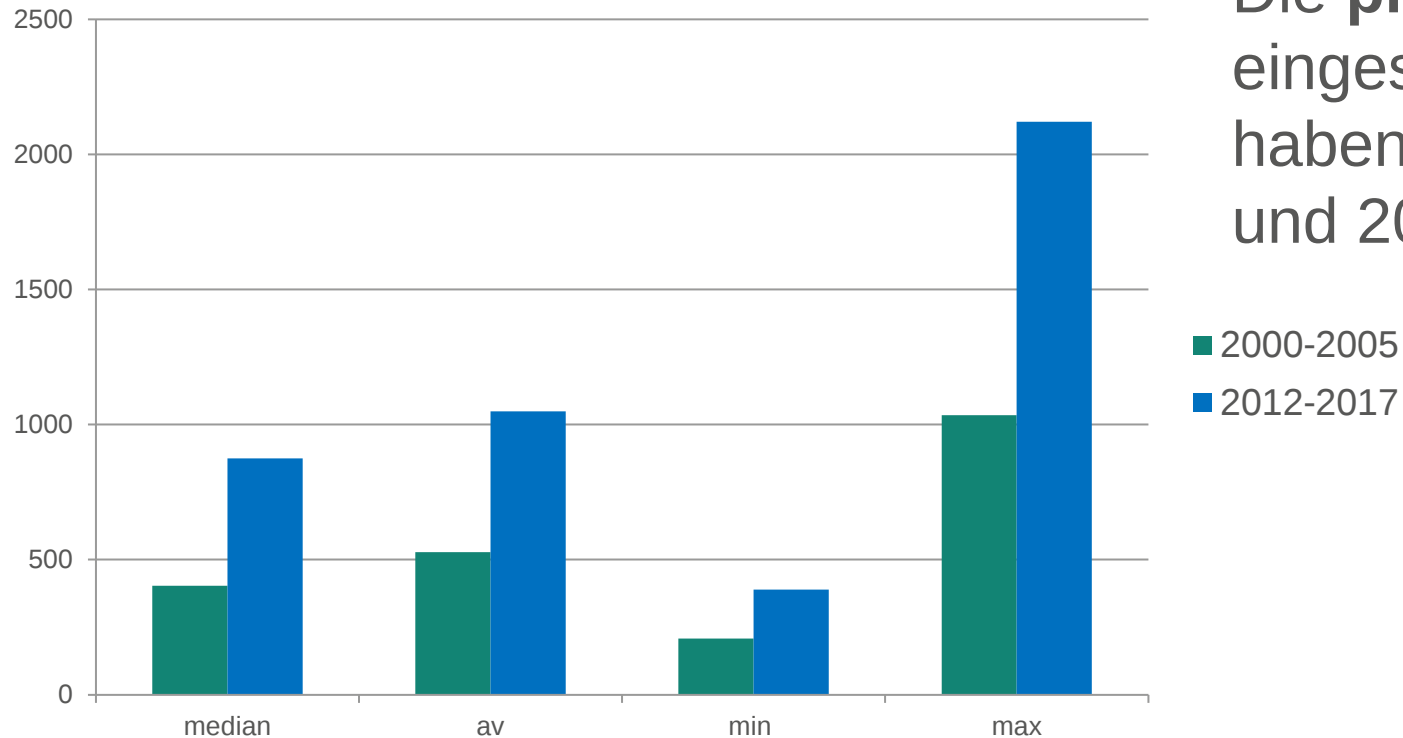
Wie läuft die Entwicklung eines neuen Medikaments ab?



Das Problem

Über die Jahre wurde die Forschung immer aufwendiger

Patienten pro Studie

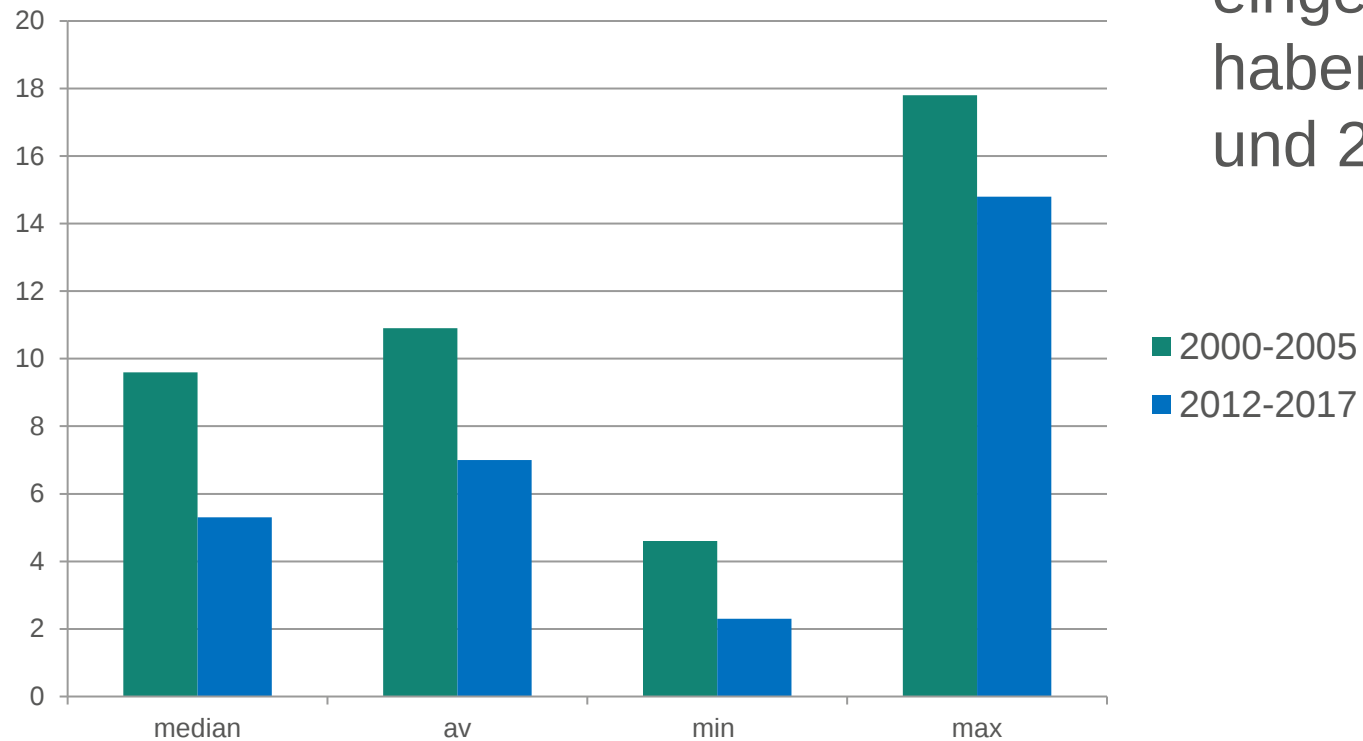


Die **pro Prüfung** eingeschlossenen Patienten haben sich zwischen 2000-2005 und 2012 bis 2017 **verdoppelt**

Das Problem

..aber immer weniger Patienten erfüllen die hohen Kriterien zur Teilnahme

Patienten pro
Prüfzentrum



Die **pro Prüfzentrum**
eingeschlossenen Patienten
haben sich zwischen 2000-2005
und 2012 bis 2017 **halbiert**

Das Problem

... wieso erfüllen immer weniger Patienten die Teilnahme Kriterien?

Country	Sites	Screened Pts	Randomized Pts	Completed Pts	Patients per Site
United States	48	1 810	181	145	3.8
Canada	12	440	44	35	3.7
France	8	270	27	22	3.4
Germany	9	310	31	25	3.4
Spain	9	310	31	25	3.4
Sweden	5	200	20	16	4.0
United Kingdom	7	260	26	21	3.7
Italy	8	280	28	22	3.5
Poland	6	260	26	21	4.3
Netherlands	5	180	18	14	3.6
Romania	7	330	33	26	4.7
Finland	3	160	16	13	5.3
Estonia	3	190	19	15	6.3
Total	130	5 000	500	400	4.1

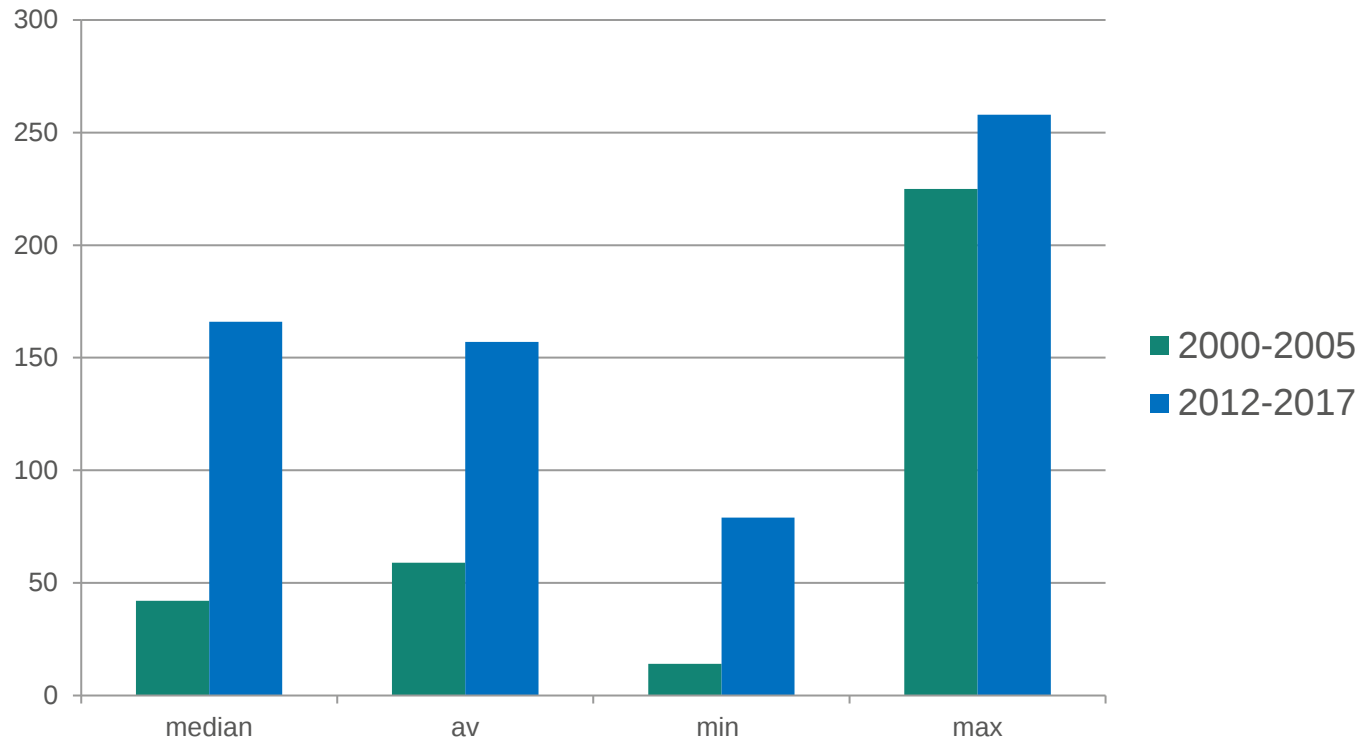
Diese Studie
lies nur
Betroffene mit
ApoE4-
Positivität zu.

Von 5.000
interessierten
Patienten
wurden nur
500
aufgenommen

Das Problem

..was die Kosten für klinische Prüfungen in die Höhe treibt

Zahl Prüfzentren
pro Studie



Mehr Patienten pro Studie



Weniger Patienten pro
Studienzentrum



Mehr Prüfzentren
(in mehr Ländern)
= mehr Kosten

Entwicklung neuer Medikamente gegen Demenz

Zusammenfassung

1. Erstmals haben wir Therapien, die den Verlauf der Alzheimer-Demenz verlangsamen
2. Die Behandlung ist nur für einen kleinen Teil der Betroffenen geeignet
3. Wegen der geringen Wirkung haben etablierte medikamentöse Therapien und nicht-medikamentöse Verfahren weiter ihren Platz
4. Neue Behandlungskonzepte sind in der Entwicklung und werden in den kommenden Jahren die Therapieoptionen erweitern
5. Ob schlussendlich ein einziges Medikament zum Stillstand der Krankheit führt oder eine Kombinationstherapie nötig ist, wird sich zeigen



Entwicklung neuer Medikamente gegen Demenz



Ihre Fragen an Prof. Dr. med. Peter Schüler



„Leistungen der Pflegeversicherung für Menschen mit Demenz“

Termin: 17.11.2025, 14:00 - 14:45 Uhr

Referent: Susanna Saxl-Reisen

- Stellvertretende Geschäftsleitung der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V. Selbsthilfe Demenz
- Co-Autorin des „Leitfadens zur Pflegeversicherung“ und des Informationsblatts „Die Pflegeversicherung“ der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V. Selbsthilfe Demenz



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/>

- digiDEM Bayern auf Social Media   