

認知功能下降減慢35% 老年癡呆症治療「拐點」到了？

近日，美國禮來公司宣佈阿爾茨海默病藥物多納單抗的Ⅲ期臨床試驗取得積極結果。與安慰劑相比，多納單抗將阿爾茨海默病患者的認知功能下降速度減慢了35%。

禮來表示，本季度將向美國食品和藥物管理局（FDA）遞交多納單抗的上市申請。如果獲批，多納單抗將成為美國第三種治療阿爾茨海默病的單抗類藥物。前兩種分別是阿杜卡瑪單抗和卡奈奈單抗，分別於2021年6月和今年1月獲得FDA的上市批准。

「多納單抗並不能治癒阿爾茨海默病，但它與FDA之前批准的另外兩種藥物一起，可能會成為漫長而令人沮喪的阿爾茨海默病治療探索過程中的一個轉折點。」《紐約時報》的報道中這樣寫道。

據世衛組織2020年年底數據，阿爾茨海默病和其他形式的癡呆症已躋身全球十大死因之列。然而，因為阿爾茨海默病發病機制不明確，藥物研發失敗率居高不下。

英國劍橋大學認知神經學教授、劍橋大學醫院癡呆症聯合負責人詹姆斯·羅接受採訪時表示，多納單抗和卡奈奈單抗臨床試驗帶來的主要影響是「樂觀的」，即人們不僅將阿爾茨海默病看作一種疾病，而且認為它是一種可以而且必須治療的疾病。

「拐點」到了嗎？

阿爾茨海默病俗稱「老年癡呆症」，是一種逐漸加重的腦部疾病，由大腦中的神經元受損引起。

這一疾病使大腦受損的首先是負責記憶、語言和思維的部分。隨著神經細胞損傷擴展到大腦中支持行走和吞嚥等基本功能的部分時，會導致患者臥床不起，需要全天候護理。研究表明，65歲及以上的人在診斷出阿爾茨海默病後平均可存活4~8年，但有些患者能存活20年。

雖然阿爾茨海默病的具體病因尚不完全清楚，但它的特點是大腦發生變化，包括β-澱粉樣蛋白（Aβ）沉積和tau蛋白過度磷酸化引起的神經纖維纏結，導致神經元及其連接丟失。阿爾茨海默病發病機制的眾多假說中，「Aβ假說」最為主流。這一假說認為聚集在大腦內部的β-澱粉樣蛋白是導致阿爾茨海默病的「元兇」，多納單抗便基於「Aβ假說」研發。

前述禮來Ⅲ期臨床試驗中，包括近1200名60~85歲早期阿爾茨海默病患者，其tau蛋白水平中等。18個月裡，參與者每兩周接受一次多納單抗或安慰劑靜脈注射。基於阿爾茨海默病評定量表，與安慰劑相比，患者認知功能的臨床衰退速度減緩了35%。

基於更常用的臨床癡呆評定量表，結果顯示同期患者認知能力衰退速度減緩36%。1年內評分沒有衰退的用藥者達到47%，是安慰劑組的一倍多。數據還顯示，多納單抗在使用6個月時，清除了34%患者的β-澱粉樣蛋白，12個月時這一清除比例增加到了71%。阿爾茨海默病評定量表，即對參與者日常生活的認知和活動進行評估，是多納單抗測量的主要終點。臨床癡呆評定量表，即對參與者記憶力、定向力、判斷和解決問題能力、個人自理能力等6個方面評估。

據美國消費者新聞與商業頻道5月3日報道，美國阿爾茨海默病協會首席科學官瑪麗亞·卡裡在一份聲明中表示，「這是迄今為止阿爾茨海默病治療的最有力的Ⅲ期數據，進一步強調了我們在阿爾茨海默病領域所處的拐點。」

周凌均是一名藥企工作人員，長期跟進藥品研發相關項目。他告訴，多納單抗主要針對早期阿爾茨海默病，而且實現的是減緩進展的結果。通俗講，就是讓患者癡呆的速度沒那麼快，但疾病進展仍不可逆。

與多納單抗一樣，美國渤健公司（以下簡稱渤健）開發的阿杜卡瑪單抗，日本衛材株式會社（以下簡稱衛材）和渤健聯合開發的卡奈奈單抗也屬於靶向澱粉樣蛋白藥物。

今年1月6日，FDA快速批准了卡奈奈單抗，也在業內引發巨大轟動。《新格蘭醫學雜誌》上發表了卡奈奈單抗的Ⅲ期臨床試驗結果。耶魯大學醫學院阿爾茨海默病研究室主任克裡斯托弗·戴克是該論文的第一作者。

卡奈奈單抗的Ⅲ期臨床試驗中，共有1795名50~90歲患有早期阿爾茨海默病的參與者入組，試驗組每兩周注射一次卡奈奈單抗，使用的評估標準是臨床癡呆評定量表。結果顯示，18個月內，該藥物將認知功能下降的速度減緩了27%。據美國全國廣播公司1月10日報道，衛材宣佈已向FDA提交全面批准的申請。該公司相關負責人曾表示，FDA可能在六個月內做出決定。

從數據看，禮來多納單抗比卡奈奈單抗效果更亮眼。但國內外多名專家向表示，基於目前雙方披露的臨床數據來看，還不足以判斷哪款藥物更有效。

「這幾款藥相當於從側面印證了『Aβ假說』。」復旦大學附屬華山醫院神經內科主任醫師郁金泰向表示，但對於兩款藥物的療效，需要通過「頭對頭」臨床試驗才能下定論。「頭對頭」臨床試驗，即在開展的一項臨床試驗中，其他條件都一樣，將受試者分三組，分別用這兩款藥及安慰劑。



美國亞利桑那州梅奧診所阿爾茨海默病中心副主任和臨床核心主任理查德·卡塞利接受採訪時表示，澱粉樣蛋白清除的臨床影響相當溫和，現有證據仍不足以證明「Aβ假說」的真實性。澱粉樣蛋白已被證明是有毒的，所以它的去除有益，但疾病仍會以略有降低的速度繼續進展。

禮來的臨床試驗中，為收集更多數據，還評估了552名高水平tau患者的用藥效果，高水平tau意味著其是疾病後期患者。結果發現，高tau參與者與中等tau人群合併時，多納單抗顯示出積極結果。阿爾茨海默病評定量表和臨床癡呆評定量表分別顯示，阿爾茨海默病症狀的進展速度分別減緩29%和22%。

5月15日，耶魯大學阿爾茨海默病研究室主任戴克告訴，禮來藥物試驗的參與者tau蛋白主要是中等水平，這最大限度提高了其藥物成功的機會。但高水平tau參與者是否有受益，或者受益較少，「這應是數據完整披露後重點關注的信息。」戴克說。

阿爾茨海默病藥物因失敗率太高，也被稱為研發「黑洞」。2021年9月，美國阿爾茨海默病協會官方雜誌、國際頂級學術刊物《阿爾茨海默病與癡呆》在線發表的一項研究中，研究人員通過整合多個數據庫，收集了1995年1月1日至2021年6月21日期間進行的阿爾茨海默病臨床試驗。「阿爾茨海默病藥物的研發失敗率接近100%。」研究人員分析，1995~2021年26年間，在所有治療領域，FDA批准了878種藥物，其中只有6種適用於阿爾茨海默病。

加州大學舊金山分校精神病學和神經學教授邁克爾·維納向表示，所有的藥物研發都很难，但腦部疾病的藥物研發尤其具有挑戰性，因為它們很難診斷，而且治療藥物必須能夠穿過血腦屏障才能進入大腦。維納還是阿爾茨海默病神經影像學計劃的首席研究員，該計劃是世界上最大的阿爾茨海默病觀察性研究。

周凌均分析，所有藥物研發，通常都是發病機制清晰後，才「水到渠成」，這也是為何阿爾茨海默病類藥物的研發難度幾何式增加的原因。據他瞭解，很多Ⅱ期臨床試驗結果還不錯的阿爾茨海默病藥物，一到擴大受試者人群的Ⅲ期階段，就失敗了。「這也就是為何多納單抗和卡奈奈單抗彌足珍貴的原因。」他說。

這三種藥物目前尚未在國內獲批。中國老年保健協會阿爾茨海默病分會副主任委員、北京大學第一醫院神經內科主任醫師孫永安表示，現在阿杜卡瑪單抗在海南博鳌已開始臨床試驗，國內入組了5名阿爾茨海默病患者。基於卡奈奈單抗已獲FDA批准，未來國內也可能會批准這一藥物。

用藥風險存疑

阿爾茨海默病藥物的研發成本有多高？前述2021年發表在《阿爾茨海默病與癡呆》的研究分析發現，1995~2021年，臨床階段阿爾茨海默病研發的累計支出估計為425億美元，其中Ⅲ期臨床試驗的研發成本最高，達到240.65億美元，占比57%。該研究稱，根據2014年一項分析，從非臨床階段到FDA批准，開發一種專門針對阿爾茨海默病的治療方法估計總成本為57億美元，並且需要超過13年時間才能完成。

研發成本的昂貴，決定了這類藥物售價並不便宜。

據渤健官網信息，2021年6月上市後，按

照10毫克/千克劑量每月一次靜脈注射，阿杜卡瑪單抗平均每人每年花費為5.6萬美元，約39萬元人民幣。衛材2023年1月發文，按照10毫克/千克劑量每兩周靜脈注射一次，卡奈奈單抗平均每人每年花費2.65萬美元，約18萬人民幣。獲得快速批准的卡奈奈單抗並未給渤健帶來營收增長。渤健4月25日公佈的一季度財報顯示，其阿爾茨海默病收入為負1800萬美元。

2022年4月，美國醫療保險和醫療補助服務中心（CMS）發佈的一項決定稱，將阻止醫療保險覆蓋FDA批准的針對β-澱粉樣蛋白的阿爾茨海默病藥物治療，包括阿杜卡瑪單抗、卡奈奈單抗，以及其他可能在未來幾個月內獲FDA批准的單抗類藥物。2023年2月，該中心在一份聲明中表示，截至當日，前述決定並未改變。該中心指出，為了在全國範圍內提供保險，CMS需要檢查藥物是否合理和必要。

目前，阿杜卡瑪單抗、卡奈奈單抗均通過FDA的快速批准，這意味著需要進行額外的研究以確認預期的臨床效益。

阿爾茨海默病單抗類藥物的安全性問題也不容忽視。禮來公佈的數據中，多納單抗的腦腫脹和腦出血的發生率分別是24%、31%，超過渤健和衛材卡奈奈單抗的13%、17%。「靶向澱粉樣蛋白候選藥物可以減緩某些人的認知能力下降，但對其潛在副作用的疑問仍然存在。」5月4日，《自然》發文稱。該文章指出，接受多納單抗治療的患者，澱粉樣蛋白相關成像異常（ARIA）發生率比安慰劑組高數倍，試驗中3名患者在經歷這種情況後死亡。「在多納單抗臨床試驗中出現的3例死亡病例，和藥物是否存在因果關係，還有待確認。」郁金泰表示。ARIA是阿爾茨海默病免疫療法的常見副作用，最常見的症狀是腦腫脹和腦部微出血。

「認識到這類藥物具有嚴重的不良反應是極其重要的，多納單抗也不例外。」悉尼新南威爾士大學神經精神學教授、澳大利亞癡呆症網絡聯合主任表明德·薩奇德夫向表示，禮來公司表示這些不良反應大多情況下是「輕度至中度」的，並在「適當的管理」後可以穩定下來，但仍有1.6%的人存在「嚴重」副作用。目前3名試驗患者死亡的細節沒有更多披露。

今年1月6日，FDA發佈卡奈奈單抗獲批通告時提到，該藥物最常見的副作用是輸液相關反應、頭痛和ARIA。

卡奈奈單抗的臨床試驗中，有3名患者死亡。據路透社2023年1月報道，當日公佈的一項屍檢分析報告顯示，一名65歲女性患者在接受試驗中的卡奈奈單抗治療期間發生中風，並接受了一種血栓破壞劑的緊急治療，導致了致命腦出血和血管破裂。「在卡奈奈單抗的臨床試驗中，3例死亡與使用抗凝劑或急性溶栓劑有關。」國際知名阿爾茨海默病學術論壇Alzforum在5月4日的一篇文章中透露。

阿杜卡瑪單抗的主要副作用也是ARIA。此外，阿杜卡瑪單抗還因臨床數據差異備受質疑。

據美國有線電視新聞網2021年6月報道，2019年3月，該藥物的兩項Ⅲ期臨床試驗被終止，因為其中一項不太可能在完成時達到主要目標。2019年11月，FDA的外周和中樞神經系統藥物諮詢委員會被要求就該藥物的有效性證據進行投票。在該委員會的會議簡

報文件中，渤健指出，一項臨床試驗中，與安慰劑組相比，接受高劑量該藥物治療18個月的患者在認知健康方面的臨床衰退減少了22%，這意味著阿杜卡單抗延緩了其早期阿爾茨海默病進展。

然而，前述委員會成員並未認同該結果。在回答「將一項陽性研究的數據視為阿杜卡單抗治療早期阿爾茨海默病有效性的主要證據是否合理」的問題時，11名委員會成員均未投贊成票。

在郁金泰看來，藥物讓患者獲益，且副作用帶來的風險足夠小，才會被批准上市。他表示，老年人本身腦內出血狀況比較高發。用藥後，血管壁上沉積的澱粉樣蛋白被清除，有可能會導致被清除部位出現局部出血或腫脹。絕大多數副作用症狀非常輕微，那些本身有腦內病變或微出血人群，更容易出現這些副作用。出現明顯副作用的患者，停藥後副作用也會逐漸緩解。

詹姆斯·羅認為，人們都想要安全又有效的藥物，但臨床使用的所有藥物都有潛在副作用。醫生和病人願意承擔這種副作用的風險程度取決於副作用的嚴重程度和可逆性，而這又取決於製藥公司和臨床試驗的透明度。

未來治療應是什麼樣？

阿爾茨海默病人數在不斷增加。世衛組織2019年發佈的《全球公共衛生應對癡呆症現狀報告》顯示，截至當時，超過5500萬人患有癡呆症，其中65歲以上的女性占8.1%，男性占5.4%。預計2030年這一數字將增加到7800萬人，2050年將增加到1.39億人。

郁金泰表示，對這一疾病以前患者和家屬不怎麼重視，醫生也不重視，醫院病人較少。近年來，到門診來看病的阿爾茨海默病患者人數明顯增多。5月10日下午，在他接診的53名患者中，至少有30多名是阿爾茨海默病患者。

錢昆疫下打油詩

抱威教堂

佬沃市民引為傲，
抱威教堂列前茅。
抗震經雨四百年，
風韻猶存迎朝拜。

