阿尔兹海默病再迎新药，数据突显早期启动治疗重要性

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/27970.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

阿尔兹海默病再迎新药，数据突显早期启动治疗重要性

。·“我相信，阿尔兹海默病靶向精准治疗新药的临床使用只是一个开始，随着基础研究理论突破、精准诊断、靶向药物研发的不断深入，这一领域还存在无限可能，阿尔兹海默病将来完全有希望成为一种能被攻克的疾病。”

审批之路几经波折之后，阿尔兹海默病领域又迎来一款新药。

当地时间2024年7月2日，美国药企礼来（LLY.US）公告称，美国食品药品监督管理局（FDA）批准了其阿尔兹海默病新药Kisunla（通用名：donanemab，多奈单抗），用于治疗出现阿尔兹海默病早期症状的成年人，包括轻度认知障碍（MCI）患者以及处于轻度痴呆阶段的AD患者。这些患者需被确认存在淀粉样蛋白病理。

礼来新闻稿称，Kisunla是首个有证据表明在淀粉样斑块清除后可停止治疗的淀粉样斑块靶向疗法，因此预计该疗法可以降低治疗成本并减少输液次数。

阿尔兹海默病（Alzheimersdisease，AD）是以进行性认知功能障碍和精神行为损害为特征的中枢神经系统退行性疾病，临床上表现为记忆下降、失语、人格和行为改变等。它也被认为是研发黑洞，全球药企投入巨额研发资金，但成功者寥寥。

Kisunla是美国FDA批准上市的第二款阿尔兹海默病新药，第一款是日本卫材药业（Eisai）和美国渤健公司（BIIB.US）联合开发的Leqembi（通用名：lecanemab，仑卡奈单抗）。2024年1月，Leqembi在中国获批上市（商品名：乐意保），2024年6月28日，卫材中国公告其正式在中国上市。

据礼来公告，Kisunla的价格为695.65美元/瓶，其6个月、12个月、18个月治疗费用分别为1.25万美元、3.2万美元、4.87万美元。礼来称，当患者达到预定的淀粉样斑块清除标准，可以停止使用Kisunla。根据淀粉样蛋白水平，17%的患者在6个月时完成治疗，47%的患者在12个月时完成治疗，69%的患者在18个月时完成治疗，费用因此不同。在美国，Leqembi的年治疗费用约为2.65万美元，没有停药方案。两种药物在使用频率上也不同，Kisunla每月使用一次，Leqembi每两周使用一次。

据礼来公告，Kisunla的获批是基于一项III期临床试验（TRAILBLAZER-ALZ2）的结果，其显示，

疾病进展最早期的患者使用Kisunla的效果最好。在18个月的试验期内，参与者被分到两组人群中进行分析：疾病进展较早期的一组（具有低至中等水平的tau蛋白）和整体人群，包括低、中和高tau水平受试者。在疾病进展较早的人群中，接受Kisunla治疗的患者在综合阿尔兹海默病评分量表（iADRS，包含记忆、思维和日常功能的衰退速度）与安慰剂相比显著减缓了35%。依据iADRS量表，在整体人群中，药物治疗则显著减缓了22%。在两组受试者中，接受Kisunla治疗的受试者比接受安慰剂的受试者疾病进展至下一临床阶段的风险降低39%。

18个月时，在所有受试人群中，治疗使淀粉样斑块平均减少84%，此数值在安慰剂组患者中仅为1%。约一半的受试者在12个月时达到预定的淀粉样斑块清除标准，约每10名受试者中有7名在18个月时可达到此阈值。

支持Leqembi获批上市的是III期临床试验（CLARITYAD）的结果，与安慰剂相比，使用Lecanemab治疗18个月后，患者的认知和记忆功能下降的速度减慢了27%。这项临床试验主要根据临床痴呆评定量表（CDR-SB）来评估患者的认知和记忆功能。

安全性方面，两种药物均存在淀粉样蛋白相关成像异常（ARIA）的副作用。此前FDA推迟批准Kisunla的上市申请，一个重要的原因就是希望进一步了解其安全性。

此次Kisunla获批上市对临床有何意义？两个备受期待的阿尔兹海默病新药上市，将对阿尔兹海默病的研究和治疗产生什么影响？7月3日，澎湃科技专访了复旦大学附属华山医院神经内科主任医师郁金泰教授，他长期从事阿尔兹海默病的临床和基础研究，建立了中国人阿尔兹海默病生物标记和生活方式研究（CABLE）队列，牵头联合多国权威专家制定首个阿尔兹海默病循证预防指南。

【对话】

澎湃科技：你如何评价礼来阿尔兹海默病新药Kisunla的上市？

郁金泰（复旦大学附属华山医院神经内科主任医师）：阿尔兹海默病药物Kisunla获得FDA批准上市，成为第二个获批用于治疗早期阿尔兹海默病的抗淀粉样蛋白（Aβ）单克隆抗体疗法，让早期阿尔兹海默病患者有了更多的选择，拥有多种治疗方案是我们一直期待的阿尔兹海默病治疗领域的重大进步。

澎湃科技：卫材/渤健的Leqembi已经在中国上市，并且已经开出了处方，你接触到的患者反馈如何？临床上使用两种药物的患者人群有不同吗？

郁金泰：首批在华山医院接受仑卡奈单抗治疗的6名早期阿尔兹海默病患者在首次用药后，目前均未出现副作用。我在用药当日及次日问诊并查体他们的状况良好，患者们很开心能够获得新药治疗，他们积极、乐观的精神也给我们医护人员带来了很大的鼓励，我们很期待后续对患者淀粉样蛋白清除效果及疗效的进一步观察与随访。

未来，在临床上使用仑卡奈单抗和多奈单抗的患者人群存在一些共性和一定的差异。两种药物的适应证相似，都是针对早期阿尔兹海默病人群，且都需要生物标志物的诊断支持。区别可能在于药物不良反应、给药方式、给药时间等方面。仑卡奈与多奈单抗同属于抗Aβ单克隆抗体疗法，他们都存在有与药物作用机理相关的副作用，包括输液反应、淀粉样蛋白相关成像异常等，根据临床试验数据来看发生频率各有不同，程度大多为轻度至中度。仑卡奈采用每2周一次的给药方

式，多奈单抗采用每4周一次的给药方式，这为患者带来了不同的治疗体验。在给药时间上，仑卡奈单抗可选择在18个月后继续输注，多奈单抗可考虑根据淀粉样蛋白清除的情况机动选择在用药后6个月或更长治疗时间之后停用。

澎湃科技：简单比较两种药物的数据，似乎是Kisunla减缓认知下降的能力更强，可以这样说吗？而且使用Kisunla的频率比Leqembi更低，你觉得会影响患者和医生的使用偏好吗？

郁金泰：从两个药物的III期临床试验数据来看，二者都达到了主要的结局终点，均可有效缓解疾病进展。仑卡奈单抗用药组相较安慰剂组认知能力下降减缓了27%。多奈单抗在整体人群和低或中度tau病理患者中用药组减缓了疾病进展22%，其中低或中度tau病理沉积患者（主要关注的研究人群）延缓疾病进展达35%。仑卡奈单抗与多奈单抗二者在亚组分析中均发现高度tau病理沉积患者的获益程度较低中度患者减低，这突显了早期启动治疗的重要性。

使用频率的差异是影响治疗选择的因素之一。多奈单抗每月来院输注一次，对患者而言需要去医院的次数减少，间接降低了治疗的负担和成本。在实际临床决策中应个体化分析，预期疗效、安全性和患者的个体需求同样重要。

澎湃科技：此前FDA讨论是否通过Kisunla的上市申请时，对它的安全性尤为关注。你怎么看待Kisunla的安全性问题？

郁金泰：抗Aβ单克隆抗体疗法可能会出现ARIA，Kisunla也同样存在。这是一种常见的副作用，通常不会引起任何症状，但在某些情况下可能会变得严重，甚至可能致命。ARIA通常表现为大脑区域的暂时性肿胀，通常随着时间的推移而消失。有的人大脑内部或表面可能会出现微出血或偶有大面积的脑出血。大多数人没有症状，但有些人可能会出现头痛、眩晕、恶心等表现。遗传风险因素（载脂蛋白Eε4基因携带者）可能导致ARIA风险增加。因此，进一步评估ARIA的风险，对于确定最佳的风险管理方法和最大化疗效是重要的。通过在早期严密监测ARIA的发生有助于后续的治疗安全。

澎湃科技：Kisunla和Leqembi都是基于Aβ级联瀑布假说开发的，两种药物的上市是否让该假说的证据更加坚实？你如何评价Aβ级联瀑布假说？

郁金泰：阿尔兹海默病病因复杂，发病机制不清，目前最被科学界认可的主流发病假说是“淀粉样蛋白瀑布级联假说”，该假说认为由于Aβ淀粉样蛋白的过多生产或不及时清除，导致可溶性Aβ寡聚体和不可溶的淀粉样蛋白沉积在大脑中形成淀粉样蛋白斑块，进而促进下游tau蛋白病理学的扩展，最终导致神经元功能失常和死亡。基于这一发病机制假说，Aβ靶向疗法的治疗假说是如果将大脑中的Aβ水平降低到非致病水平——即降低到不能促进tau蛋白病理学扩展的水平，那就可以带来临床方面的获益。仑卡奈、多奈单抗等多个Aβ新型靶向生物制剂临床试验取得成功进一步证实了“淀粉样蛋白瀑布级联假说”的正确性，并为阿尔兹海默病治疗领域带来了突破性进展。新的治疗方式可以从生物标志物水平清除致病蛋白，能够更有效地延缓疾病进展，帮助患者在更长时间内保持较好的认知功能和独立生活能力、减少社会和家庭负担等等。

澎湃科技：两种针对Aβ的药物上市后，未来阿尔兹海默病的治疗会向什么方向发展？

郁金泰：两种靶向Aβ疾病修饰药物的上市将改变阿尔兹海默病临床治疗现状和未来研究的重点。靶向Aβ疾病修饰药物强调在疾病早期阶段进行诊断和干预，有助于促进阿尔兹海默病从临床诊断真正走向生物标志物诊断相结合的精准诊疗新时代。同时，根据患者的具体生物标志物、遗

传背景和病情特点需制定个性化治疗方案，提高疗效和安全性。除了Aβ，AD药物研发也在关注其他病理机制，如tau蛋白、神经炎症、突触功能障碍等。多靶点治疗可以提供更全面的疗效，减少单一靶点治疗的局限性。

随着仑卡奈单抗投入使用，我们团队还将开启一项新的临床研究，来探讨联合使用β淀粉样蛋白抗体药物和改善症状药物对早期阿尔兹海默病患者进行“标本兼治”综合治疗的效果。我们也牵头了remternetug（礼来的另一款抗Aβ抗体疗法）的国内III期临床研究，期待为靶向Aβ疾病修饰药物在我国的应用获得更多的治疗经验。

我相信，阿尔兹海默病靶向精准治疗新药的临床使用只是一个开始，随着基础研究理论突破、精准诊断、靶向药物研发的不断深入，这一领域还存在无限可能，阿尔兹海默病将来完全有希望成为一种能被攻克的疾病。

（原标题：追问｜阿尔兹海默病再迎新药，数据“突显早期启动治疗重要性”）

作者：曹年润 来源：澎湃新闻

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发