

臨床試驗 結果



研究試驗委託者： Biogen
試驗藥物： Aducanumab (BIIB037)
ClinicalTrials.gov 識別號： NCT02477800
歐盟臨床試驗資料庫
(EudraCT) 編號： 2015-000966-72
試驗計畫書編號： 221AD301
試驗日期： 2015 年 8 月至 2019 年 8 月
簡短試驗名稱： 一項瞭解 aducanumab 是否會影響早期阿茲海默症患者之思考與功能，並進一步瞭解其安全性的試驗

感謝您

臨床試驗患者屬於全球廣大的臨床研究患者社群。

透過參加試驗，患者協助研究人員回答重要的健康問題，以及評估新的可能醫學治療。

本臨床試驗協助研究人員瞭解 aducanumab 是否會影響早期阿茲海默症患者的思考與功能。阿茲海默症亦稱為 AD。本試驗中之研究人員亦瞭解 aducanumab 用於早期阿茲海默症患者的安全性。Aducanumab 亦稱為 BIIB037。

本試驗的試驗委託者 Biogen 非常感謝那些參加的人。我們相信，分享本試驗的整體結果至關重要。如果您有疑問，請詢問試驗研究中心的醫師或人員。

為什麼需要這項研究？

研究人員正在尋找對治療早期阿茲海默症（亦稱為 AD）患者更好的方法。患有阿茲海默症的人士會喪失記憶，且最終會喪失其清楚思考和執行其日常活動的能力。截至 2021 年 5 月，尚無以阿茲海默症的成因為標靶或可治癒成因而核准藥物。

患有阿茲海默症的人士腦中會有特定蛋白質異常聚積，包括 1 種稱為 β 類澱粉蛋白的蛋白質。這種蛋白質會導致硬塊形成（稱為斑塊），其會在多年間於腦中聚積並最終導致阿茲海默症的症狀。試驗藥物 aducanumab 藉由附著到 β 類澱粉蛋白上產生作用，並幫助身體的免疫系統清除斑塊。研究人員認為從患有早期阿茲海默症之人的腦中移除斑塊和阻止新的斑塊形成，將會減少腦部功能的衰退。

在本試驗中，研究人員想要瞭解 aducanumab 是否會影響早期阿茲海默症患者的思考方式與功能。研究人員也想進一步瞭解 aducanumab 在服用其一段時間之患者中的安全性。

研究人員想要回答的主要問題是：

- Aducanumab 如何影響患者的思考方式和功能？
- Aducanumab 有減少患者腦中 β 類澱粉蛋白的平均含量嗎？
- 患者有哪些不良事件？不良事件是可能或可能非由試驗藥物引起的醫療問題。

本試驗期間發生了什麼事？

本試驗從 2015 年 8 月開始且持續達約 4 年。

試驗委託者原先預定讓本試驗持續最多約 7 年，但決定提前結束本試驗。試驗委託者在審查過來自本試驗以及另一項使用 aducanumab、稱為 221AD302 (EMERGE) 之大型試驗的資料後，於 2019 年 3 月 21 日宣布結束本試驗的決定。做出這項決定後，來自本試驗 221AD301 (ENGAGE) 的患者被要求完成追蹤回診，以檢查他們的健康狀況。那些回診已在 2019 年 8 月完成。在所有患者的回診完成後，本試驗即結束。然後，試驗委託者審查資料，並使用完整的資料集產出了一份結果報告。這是該份報告的摘要。

本試驗納入在澳洲、奧地利、加拿大、丹麥、法國、德國、義大利、日本、葡萄牙、韓國、西班牙、台灣、英國和美國之 169 間研究試驗中心的 1,647 位患者。

本試驗開始時，患者的年齡範圍為 50 歲至 85 歲。本試驗中的患者在本試驗開始時患有早期阿茲海默症。

在患者接受試驗藥物前，試驗醫師進行了檢測以確保每位患者皆符合加入試驗的條件。患者在 8 週期間造訪其研究試驗中心 3 次以進行這些檢測。

本試驗有 2 個部分。第 1 部分為「雙盲」。這表示患者、試驗醫師、試驗單位人員和護理師都不知道患者接受哪一種治療。試驗委託者也不知道。電腦程式隨機選擇每位患者所接受的治療。在第 1 部分期間，研究人員將 2 種不同劑量的 aducanumab 與安慰劑做比較。安慰劑看起來和試驗藥物相似，但其中不含任何藥物。研究人員使用安慰劑以更好的瞭解組別間的差異是否係因 aducanumab 治療所造成。在第 1 部分期間，患者透過針頭刺入靜脈（亦稱為靜脈 [IV] 輸注）接受 aducanumab 或安慰劑。

本試驗第 2 部分設計用於檢驗 aducanumab 長時間以來的效果。在第 2 部分期間，所有患者皆透過靜脈輸注接受 aducanumab。患者、試驗醫師和護理師都不知道患者接受的劑量。患者需完成第 1 部分才能加入本試驗的第 2 部分。

在第 1 部分期間，患者接受 3 種治療的其中 1 種：

- 低劑量 aducanumab
- 高劑量 aducanumab
- 安慰劑

患者每 4 週接受一次試驗藥物，最多可達 76 週。「低」組別中的患者劑量係基於脂蛋白元 E（亦稱為 apoE）的基因檢測而定。

在第 1 部分期間，每位患者定期造訪其研究試驗中心。第 1 部分的治療結束後，患者可選擇在第 2 部分中繼續 aducanumab 治療。

第 2 部分在第 1 部分結束約 4 週後開始。在第 2 部分期間，所有患者皆每 4 週接受一次 aducanumab，最多可達約 4 年。在第 1 部分中接受 aducanumab 的患者於第 2 部分中繼續接受相同的劑量。這些患者稱為「早期開始」患者。在第 1 部分中接受安慰劑的患者則在第 2 部分中被隨機選擇至接受低劑量或高劑量 aducanumab。這些患者稱為「晚期開始」患者。

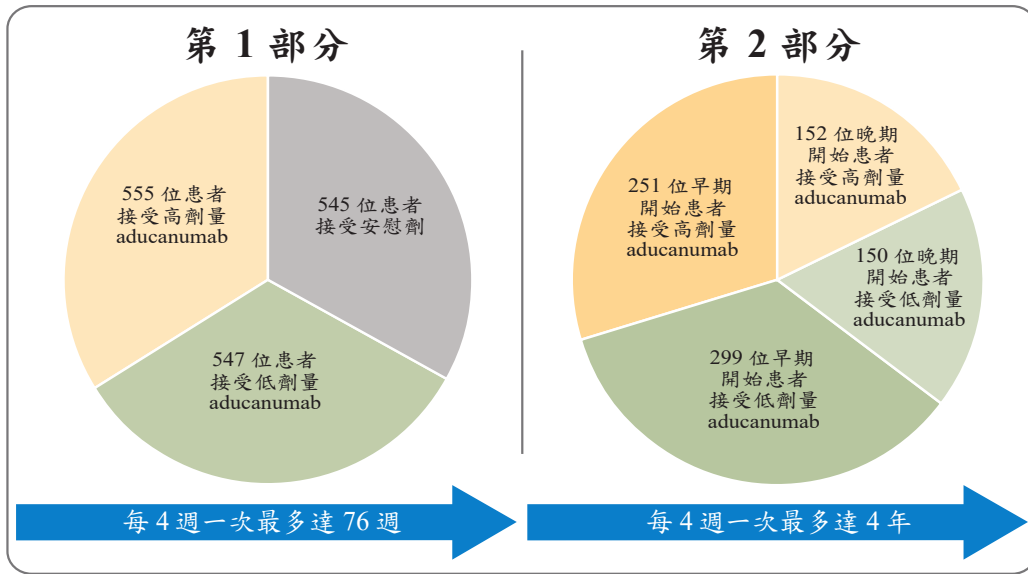
在第 2 部分期間，每位患者定期造訪其研究試驗中心。

在本試驗整個過程中，試驗醫師和試驗單位人員：

- 採集血液和尿液檢體
- 詢問每位患者其感覺如何以及其正在服用什麼藥物
- 測量每位患者的血壓、心跳速率、呼吸速率、身高和體重
- 使用心電圖（亦稱為「ECG」）檢查每位患者的心臟健康狀況
- 使用磁共振造影 (MRI) 和正子斷層攝影 (PET) 掃描拍攝每位患者腦部的照片
- 檢查每位患者的阿茲海默症症狀

患者接受最後一劑後，試驗醫師在 18 週後檢查他們的健康狀況。

下圖顯示本試驗係如何進行。



試驗結果為何？

以下資訊告訴您研究人員在嘗試回答其主要問題時所瞭解的情況。以下是結果的整體摘要和本試驗期間研究人員詢問的關鍵問題。

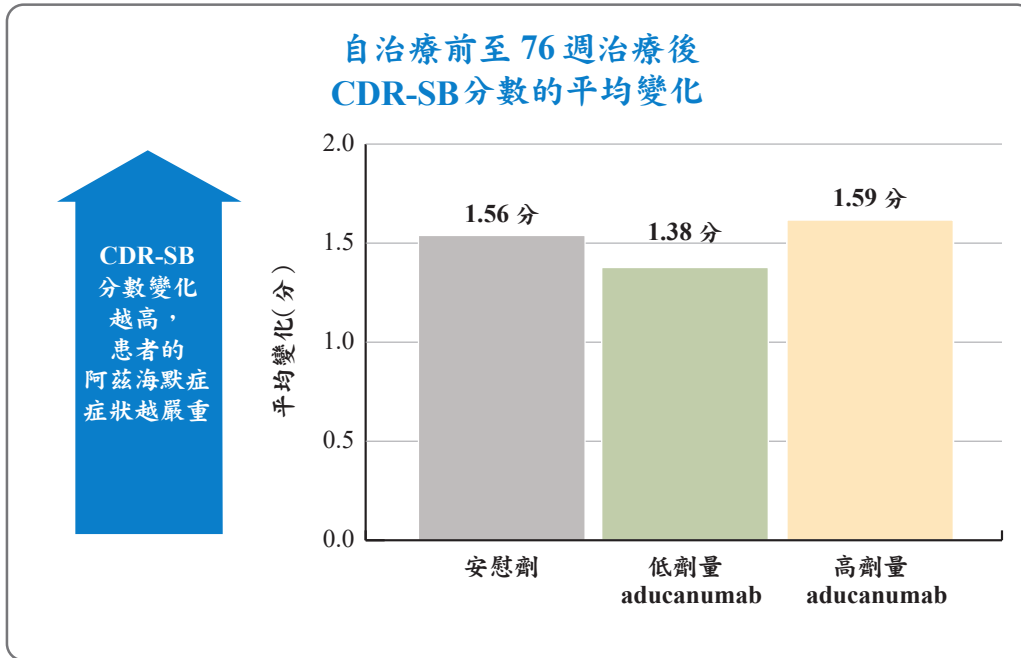
Aducanumab 如何影響患者的思考方式和功能？

研究人員想要瞭解相較於安慰劑，aducanumab 如何影響患者的思考方式和功能。為回答這個問題，研究人員使用一款稱為臨床失智症評量表－總分（亦稱為 CDR-SB）的量表。試驗單位人員在患者接受試驗藥物前以及在第 1 部分期間接受試驗藥物 76 週後，使用 CDR-SB 給予患者分數。CDR-SB 的分數越高，患者的阿茲海默症症狀越嚴重。

整體而言，研究人員發現在第 1 部分期間經 76 週的治療後，CDR-SB 的平均變化為：

- 接受安慰劑的患者為 1.56 分
- 接受低劑量 aducanumab 的患者為 1.38 分
- 接受高劑量 aducanumab 的患者為 1.59 分

下圖顯示這些結果。



Aducanumab 還會如何影響患者的思考和記憶能力？

醫師在第 1 部分期間於患者接受試驗藥物前和後亦使用以下測量方法，檢驗患者的思考和記憶能力：

- 簡易心理狀態檢查，亦稱為「MMSE」
- 阿茲海默症評估量表－認知子量表 13，亦稱為「ADAS-Cog13」
- 阿茲海默症合作試驗－日常生活活動－輕微認知障礙，亦稱為「ADCS-ADL-MCI」

整體而言，研究人員發現在第 1 部分期間經 76 週的治療後：

- 在 MMSE 測量方法中，相較於接受安慰劑的患者，接受低劑量 aducanumab 的患者顯示其思考和記憶能力的衰退減緩。但該差異不足以大到讓研究人員判斷差異是否顯著。相較於接受安慰劑的患者，接受高劑量 aducanumab 的患者在 MMSE 測量方法中未顯示出其思考和記憶能力有所差異。
- 在 ADAS-Cog13 和 ADCS-ADL-MCI 測量方法中，相較於接受安慰劑的患者，接受高或低劑量 aducanumab 的患者皆顯示其思考和記憶能力的衰退減緩。但該差異不足以大到讓研究人員判斷差異是否顯著。

Aducanumab 有減少患者腦中 β 類澱粉蛋白的平均含量嗎？

會。研究人員發現在接受 aducanumab 的患者中， β 類澱粉蛋白在第 1 部分期間接受試驗藥物後變低。

為回答這個問題，研究人員在治療前和後測量了一些患者腦中 β 類澱粉蛋白的含量。

試驗醫師為患者注射會附著至 β 類澱粉蛋白的物質。然後他們使用正子斷層攝影（亦稱為 PET）拍攝每位患者腦部的照片。照片中只要有顯示物質的地方，醫師就會知道那裡有 β 類澱粉蛋白。

研究人員比較每位患者腦中治療前和後 β 類澱粉蛋白的含量。

整體而言，研究人員發現在第 1 部分期間經 76 週的治療後：

- 低劑量和高劑量 aducanumab 組別中，腦中 β 類澱粉蛋白的含量都有減少。
- 在接受高劑量 aducanumab 的患者中觀察到最大含量的 β 類澱粉蛋白減少。

患者有哪些不良事件？

需要進行大量研究，才能知悉藥物是否會引起醫療問題，也稱為不良事件。當不良事件導致死亡、危及性命、造成持久性的問題或是需要醫院照護時，其即視為「嚴重」。在研究新藥物時，研究人員會追蹤患者發生的所有不良事件。這包括在本試驗期間及其結束後一段時間。並非每個人都會經歷它們，且它們可能或可能非由試驗藥物所引起。

本節為所有不良事件的摘要，無論其是否可能與試驗藥物有關。

針對第 1 部分，545 位分配至接受安慰劑的患者中，有 5 位患者意外被給予 1 劑或更多劑 aducanumab。這些患者的安全性結果納入以下的 aducanumab 組別中。

在本試驗期間有多少患者曾發生不良事件？

下表顯示本試驗期間有多少患者曾發生不良事件。

本試驗期間的不良事件

	第 1 部分			第 2 部分			
	安慰劑 在 540 位 患者中 (%)	低劑量 aducanumab 在 549 位 患者中 (%)	高劑量 aducanumab 在 558 位 患者中 (%)	晚期開始， 低劑量 aducanumab 在 150 位 患者中 (%)	晚期開始， 高劑量 aducanumab 在 152 位 患者中 (%)	早期開始， 低劑量 aducanumab 在 299 位 患者中 (%)	早期開始， 高劑量 aducanumab 在 251 位 患者中 (%)
有多少患者曾發生不良事件？	467 (86.5%)	494 (90.0%)	503 (90.1%)	119 (79.3%)	120 (78.9%)	202 (67.6%)	172 (68.5%)
有多少患者曾發生嚴重不良事件？	70 (13.0%)	76 (13.8%)	79 (14.2%)	19 (12.7%)	14 (9.2%)	35 (11.7%)	25 (10.0%)
有多少患者因為不良事件而離開試驗？	16 (3.0%)	29 (5.3%)	29 (5.2%)	7 (4.7%)	3 (2.0%)	5 (1.7%)	5 (2.0%)

其他 aducanumab 試驗顯示那些試驗中的患者在接受 aducanumab 後有發生特定不良事件。研究人員想要瞭解本試驗中接受 aducanumab 的患者是否也發生這些不良事件。這些稱為「特別關注之不良事件」。

類澱粉蛋白相關影像異常（亦稱為ARIA）被認為是在使用如 aducanumab 等針對 β 類澱粉蛋白之治療時可能發生的不良事件。ARIA 可視為腦部或腦部周圍部位的暫時腫脹。這種 ARIA 稱為「類澱粉蛋白相關影像異常水腫 (ARIA-E)」。ARIA 也可視為腦中有小出血點，或腦中或腦部周圍小出血點處鐵質沉積。這種 ARIA 稱為「類澱粉蛋白相關影像異常微出血 (ARIA-H)」。

最常見的不良事件有哪些？

在本試驗期間，最常見的不良事件為 ARIA-E。

下表顯示在本試驗期間，任何治療組別中至少 10.0% 之患者發生的不良事件。還有其他不良事件，但它們發生在較少的患者中。

本試驗期間最常見的不良事件

不良事件	第 1 部分			第 2 部分			
	安慰劑 在 540 位 患者中 (%)	低劑量 aducanumab 在 549 位 患者中 (%)	高劑量 aducanumab 在 558 位 患者中 (%)	晚期開始， 低劑量 aducanumab 在 150 位 患者中 (%)	晚期開始， 高劑量 aducanumab 在 152 位 患者中 (%)	早期開始， 低劑量 aducanumab 在 299 位 患者中 (%)	早期開始， 高劑量 aducanumab 在 251 位 患者中 (%)
ARIA-E	16 (3.0%)	141 (25.7%)	199 (35.7%)	35 (23.3%)	43 (28.3%)	19 (6.4%)	21 (8.4%)
頭痛	81 (15.0%)	99 (18.0%)	115 (20.6%)	14 (9.3%)	19 (12.5%)	27 (9.0%)	24 (9.6%)
因 ARIA-H 導致 腦中有小出血點	34 (6.3%)	89 (16.2%)	104 (18.6%)	24 (16.0%)	22 (14.5%)	16 (5.4%)	18 (7.2%)
跌倒	57 (10.6%)	80 (14.6%)	86 (15.4%)	14 (9.3%)	18 (11.8%)	31 (10.4%)	24 (9.6%)
ARIA 相關之腦部 周圍鐵質沉積	10 (1.9%)	51 (9.3%)	89 (15.9%)	16 (10.7%)	17 (11.2%)	9 (3.0%)	14 (5.6%)
普通感冒	64 (11.9%)	65 (11.8%)	68 (12.2%)	11 (7.3%)	11 (7.2%)	20 (6.7%)	15 (6.0%)
頭暈	54 (10.0%)	49 (8.9%)	54 (9.7%)	6 (4.0%)	4 (2.6%)	14 (4.7%)	13 (5.2%)

患者有哪些嚴重不良事件？

整體而言，本試驗期間最常見的嚴重不良事件為跌倒。

下表顯示在本試驗期間，任何組別中至少 1.0% 之患者發生的嚴重不良事件。還有其他嚴重不良事件，但它們發生在較少的患者中。

本試驗期間最常見的嚴重不良事件

嚴重不良事件	第 1 部分			第 2 部分			
	安慰劑 在 540 位 患者中 (%)	低劑量 aducanumab 在 549 位 患者中 (%)	高劑量 aducanumab 在 558 位 患者中 (%)	晚期開始， 低劑量 aducanumab 在 150 位 患者中 (%)	晚期開始， 高劑量 aducanumab 在 152 位 患者中 (%)	早期開始， 低劑量 aducanumab 在 299 位 患者中 (%)	早期開始， 高劑量 aducanumab 在 251 位 患者中 (%)
跌倒	6 (1.1%)	12 (2.2%)	4 (0.7%)	4 (2.7%)	0 (0.0%)	7 (2.3%)	2 (0.8%)
ARIA-E	0 (0.0%)	2 (0.4%)	7 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心跳速率不 規律、偏快	6 (1.1%)	4 (0.7%)	3 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
胸痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

第 1 部分

本試驗第 1 部分期間：

- 0.5% 接受 aducanumab 的患者因嚴重不良事件而死亡。此即 1,107 位患者中有 5 位。
- 0.0% 接受安慰劑的患者因嚴重不良事件而死亡。此即 540 位患者中有 0 位。

在第 1 部分期間導致死亡之嚴重不良事件為：

- 中風、無法控制之肌肉收縮以及突然喪失心臟功能，各發生於 0.2% 接受低劑量 aducanumab 的患者中。此即 549 位患者中各有 1 位。
- 肺癌和自殺，各發生於 0.2% 接受高劑量 aducanumab 的患者中。此即 558 位患者中各有 1 位。

第 2 部分

在本試驗第 2 部分期間，0.6% 的患者因嚴重不良事件而死亡。此即 852 位患者中有 5 位。

在第 2 部分期間導致死亡之嚴重不良事件為：

- 阿茲海默症惡化，發生於 0.3% 早期開始、低劑量 aducanumab 組別的患者中。此即 299 位患者中有 1 位。
- 阿茲海默症惡化，發生於 0.4% 早期開始、高劑量 aducanumab 組別的患者中。此即 251 位患者中有 1 位。
- 心臟病發，發生於 0.7% 晚期開始、高劑量 aducanumab 組別的患者中。此即 152 位患者中有 1 位。
- 肺部感染，發生於 0.4% 早期開始、高劑量 aducanumab 組別的患者中。此即 251 位患者中有 1 位。
- 呼吸功能喪失，發生於 0.7% 晚期開始、低劑量 aducanumab 組別的患者中。此即 150 位患者中有 1 位。

我可以在哪裡進一步瞭解本試驗？

您可以在線上於 www.clinicaltrials.gov 找到更多關於本試驗的資訊。進入網站後，在搜尋框中輸入「NCT02477800」，然後按一下「搜尋」(Search)。

您也可以在线上於 www.clinicaltrialsregister.eu 找到更多資訊。進入網站後，按一下「首頁與搜尋」(Home and Search)，接著在搜尋框中輸入「2015-000966-72」，然後按一下「搜尋」(Search)。

如果您對 aducanumab 或本試驗的結果有疑問，請詢問試驗研究中心的醫師或人員。

正式試驗名稱：一項第3期多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照、平行分組試驗，以評估患有早期阿茲海默症患者使用 Aducanumab (BIIB037) 的療效及安全性

本試驗的試驗委託者 Biogen，其總部位於麻州劍橋市（美國 [USA]）。

此處顯示的結果來自單一試驗。未事先諮詢醫師，切勿根據這些結果改變您的療法。正在進行 aducanumab 用於早期阿茲海默症的進一步試驗。

感謝您



Biogen
225 Binney Street
Cambridge, MA 02142
clinicaltrials@biogen.com



臨床研究參與資訊及研究中心 (CISCRP) 是一個非營利組織，致力於教育和告知社會大眾有關臨床研究參與的資訊。CISCRP 協助編寫本試驗結果的摘要。CISCRP 並未參與招募臨床試驗參與者，也未參與臨床試驗的執行。

www.ciscrp.org