

# 臨床試驗結果

## 一項進一步了解 Aducanumab 用於曾 參與先前 Aducanumab 研究的阿茲海默症受 試者之安全性研究

計畫書編號：221AD304 (EMBARC)

研究藥物：Aducanumab (BIIB037)

研究時間：

起始日期：2020 年 3 月 02 日

結束日期：2024 年 7 月 22 日

## 誠摯感謝！

臨床研究受試者為全球廣大臨床研究社群的一分子。藉由參與研究，他們協助研究人員解答重要的醫學保健問題，並了解新藥物。

在本次研究中，研究人員更加了解 aducanumab 及其在阿茲海默症患者中的安全性。

作為本次研究的委託方，百健公司（Biogen）感謝每位受試者的參與，並深信分享研究整體結果非常重要。如有任何疑問，請與試驗研究中心的醫師或工作人員聯繫。

## 為什麼執行了本次研究？

研究人員正在研究一種用於治療阿茲海默症的藥物，名為 aducanumab。

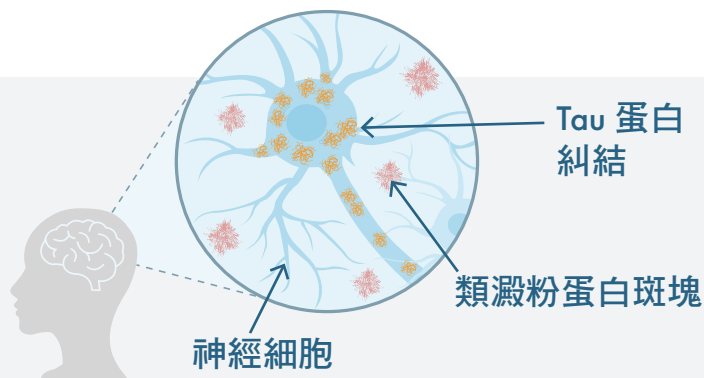
大部分阿茲海默症患者的大腦中會出現兩種異常蛋白堆積：tau 蛋白與類澱粉蛋白。正常情況下，這些蛋白有助於腦內神經連結。然而，當它們過度堆積，tau 蛋白可能形成糾結，而類澱粉蛋白可能形成斑塊。Tau 蛋白糾結出現在神經細胞內，而類澱粉蛋白斑塊出現在神經細胞之間的空隙。Tau 蛋白與類澱粉蛋白的堆積被認為會影響思考能力與日常功能。

**Aducanumab (BIIB037)** 是一種經美國核准作為阿茲海默症的治療藥物，作用方式為與類澱粉蛋白斑塊中的乙型類澱粉蛋白結合。當 aducanumab 與乙型類澱粉蛋白結合之後，身體的免疫系統會清除這些類澱粉蛋白斑塊。降低大腦中類澱粉蛋白斑塊的數量有助於減緩阿茲海默症的惡化速度。

研究人員在先前已執行過一些有關 aducanumab 的研究。這些研究顯示高劑量的 aducanumab 能夠減緩阿茲海默症受試者的記憶力與思考能力衰退。

### 先前的 Aducanumab 研究：

- 221AD103 (PRIME)
- 221AD301 (ENGAGE)
- 221AD205 (EVOLVE)
- 221AD302 (EMERGE)



在本次研究中，研究人員希望更了解 aducanumab 的安全性及其對腦部的影響。他們收治曾參與過先前研究的受試者，並給予高劑量 aducanumab 治療。

### 以下為本次研究的主要問題：

在接受 aducanumab 治療的最初 100 週內：

- 發生不良事件的受試者人數為何？
- 出現大腦或大腦周圍腫脹的受試者人數為何？
- 出現腦內出血、由出血導致的大腦或大腦周圍鐵沉積，或者鐵在大腦表層堆積的受試者人數為何？
- 產生對抗 aducanumab 抗體的受試者人數為何？
- 受試者出現了哪些與 aducanumab 有關的不良反應？

不良事件是一個不必要的健康問題，可能由研究藥物引起，也可能並非研究藥物引起。

不良反應是指研究醫師判斷可能由研究藥物引起的不良事件，這些反應可能發生於臨床研究期間或研究結束後的一定時間內。

# 誰參與了本次研究？

總共有 1,696 名受試者參與了本次研究，其中包括 815 名男性與 881 名女性。



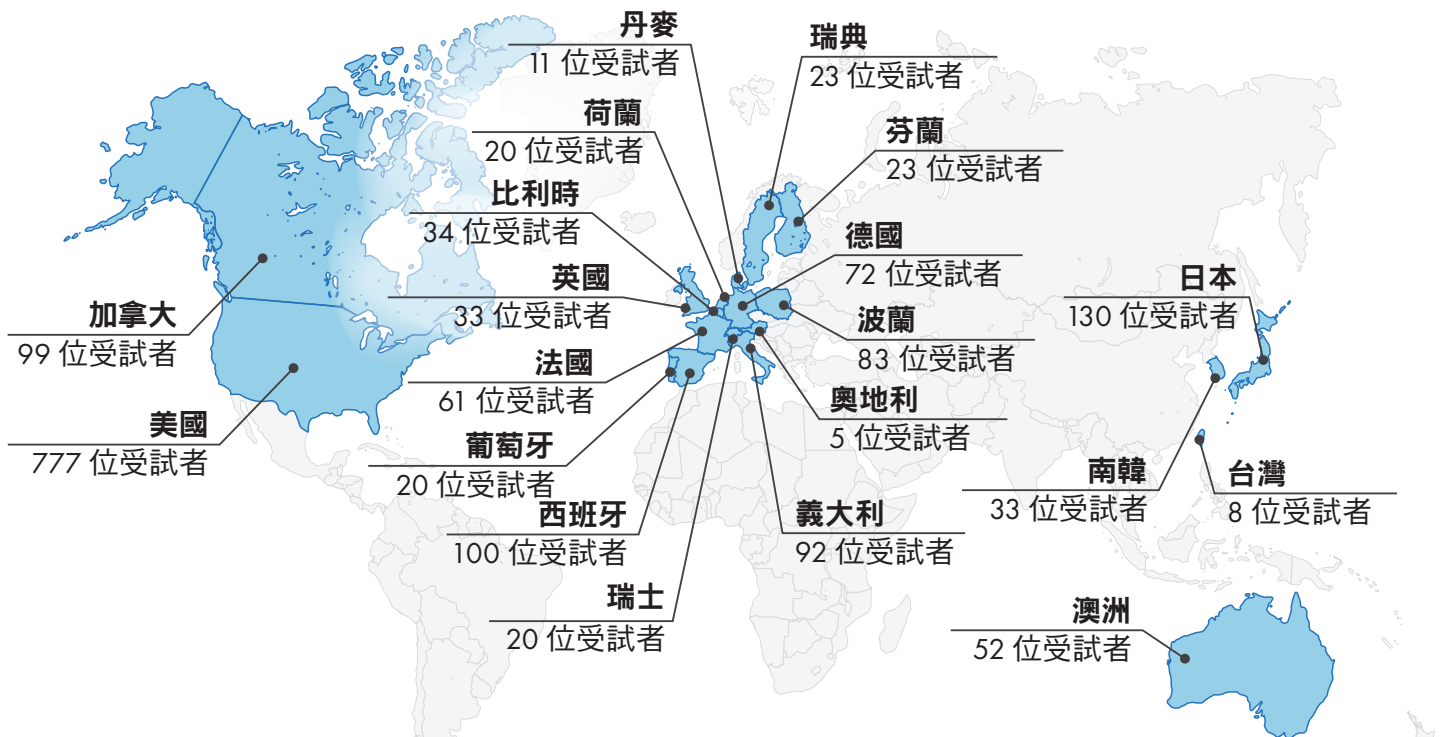
815 (48%) 男性





881 (52%) 女性

所有受試者年齡介於 52 至 91 歲。




本次研究在世界各地共 296 所試驗中心執行。



符合下列條件的受試者有資格參與本次研究：

-  患有阿茲海默症，而且曾參與先前一項 aducanumab 研究，但是研究提前終止
-  有一位照護者可以提供有關受試者日常能力的資訊

符合下列條件的受試者**無法**參與本次研究：

-  患有阿茲海默症以外的疾病，而該疾病會影響大腦功能或可能干擾本次研究
-  近期發生中風、癲癇，或有心臟或肝臟問題
-  無法接受磁共振造影（MRI）或正子斷層掃描（PET）等大腦影像檢查

更多有關參與本次研究資格的資訊，請參考[本摘要最末頁](#)列出的網站。

# 受試者接受了哪種研究藥物？

在本次研究中，研究人員研究了下列藥物：

## Aducanumab

依照體重給藥，每公斤 1 至 10 毫克 (mg/kg)，以靜脈輸注方式給藥，每 4 週一次。靜脈輸注是緩慢注入至靜脈的一種注射方式。

- 受試者的起始劑量為 1 mg/kg。每 2 劑增加一次劑量或每 8 週增加一次。接下來的劑量為 3 mg/kg，然後為 6 mg/kg，最後為 10 mg/kg。

# 在本次研究期間發生了什麼事？

## 研究的流程為何？

本次研究為：

### 第 3b 期

第 3a 期通常是在提交一個藥物給政府機關進行核准在臨床研究以外使用前的最後一個臨床研究階段。而第 3b 期則是在核准後執行。研究人員希望更了解 aducanumab 的安全性，以及研究期間受試者是否出現任何不良反應。

### 開放標示

表示研究人員與受試者都知道所有受試者均接受 aducanumab。


受試者加入研究的時間可能不同，但均遵守以下時間表：


### 篩選期 — 8 週


- 受試者需要經過篩選才能參加本次研究。
- 在篩選期間，受試者接受了身體檢查並提供其病史。
- 篩選項目還包括：


 神經學檢查


 腦功能檢查

 MRI 掃描以確認腦部是否腫脹或出血

 血液與尿液檢查

 脊髓液採集

 生活品質相關問題

 PET 掃描以確認類澱粉蛋白斑塊與 tau 蛋白糾結

 心臟檢查

- 在整個研究期間，研究人員會定期執行這些檢查，以追蹤受試者的健康狀況與疾病進展。

## 主要治療期 — 100 週

- 經篩選後，受試者開始每 4 週接受一次 aducanumab 治療。
- 起始劑量為 1 mg/kg。每 2 劑增加一次劑量。
- 接下來的劑量為 3 mg/kg，然後為 6 mg/kg，最後為 10 mg/kg。
- 在剩餘的治療期間內，受試者接受的劑量為 10 mg/kg。
- 在此期間，受試者共返診 30 次，其中包括在第 102 週再返診一次。他們總共獲得 26 劑 aducanumab。
- 在第 102 週時，研究人員會根據受試者的病情以及對 aducanumab 的反應，來決定每位受試者是否可以繼續接受治療。如果受試者符合條件，就可以進入治療延長期。

## 治療延長期 — 52 週

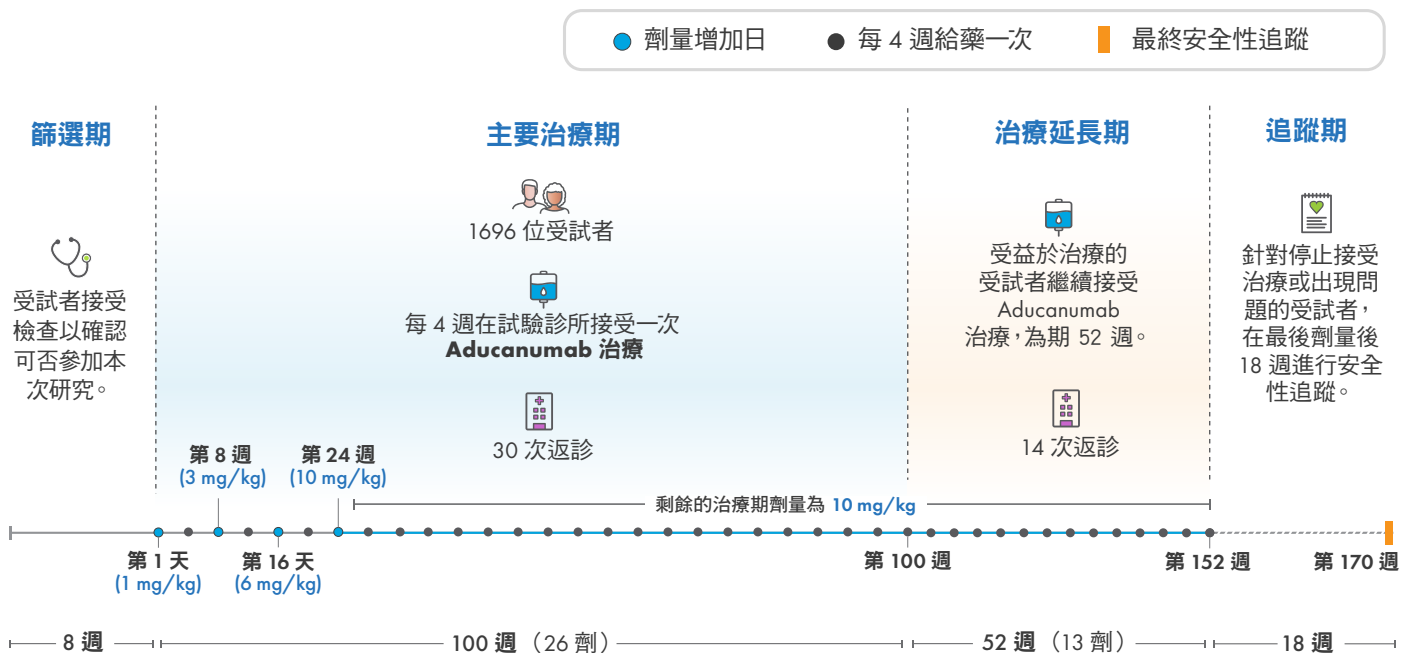
- 受試者繼續每 4 週接受 10 mg/kg 的 aducanumab，為期一年。
- 在此期間，受試者返診 14 次，最後一次返診是在第 154 週。

## 安全性追蹤期 — 18 週

- 如果受試者因治療問題而難以繼續參與本次研究，或選擇在任何時間點停止接受治療，則須在最後一劑後 18 週接受安全性追蹤檢查。
- 完成治療延長期的受試者也須在最後一劑後 18 週返診接受追蹤檢查。

受試者可以最長可參與 170 週。提早停止接受治療的受試者可以繼續參與本次研究，也可以選擇完全退出。

下圖為研究的時間表。



## 研究結果為何？

本次研究結束時，Biogen 製作了一份結果報告。這份資料是該報告內容的摘要。本摘要呈現 1,696 位受試者接受至少 1 劑 aducanumab 的結果。每位受試者的個別結果可能有所不同，並不包含於本摘要中。

本次研究提前結束的原因是 Biogen 出於商業考量所做出的決定，並不是因為 aducanumab 的安全疑慮。有些受試者無法完成治療延長期與追蹤期的所有計畫返診。

以下呈現結果僅來自本次研究。其他研究可能有不同的結果。如有任何疑問，請詢問您的研究醫師或試驗研究中心的工作人員。

下列問題為本次研究的主要終點。主要終點為研究人員希望回答的主要問題。

這些結果僅涵蓋研究的主要治療期，即最初 100 週的 aducanumab 治療。

## 發生不良事件的受試者人數為何？

不良事件是一個不必要的健康問題，可能由研究藥物引起，也可能並非研究藥物引起。當不良事件危及生命、造成持久問題、受試者需要住院治療或導致死亡，則被視為嚴重不良事件。在研究藥物時，研究人員會記錄受試者在研究期間發生的所有不良事件。並非每個人都會發生相同的不良事件。

下表呈現主要治療期間受試者發生不良事件的人數。

不良事件摘要	
	Aducanumab (1,696 位受試者)
發生不良事件的受試者人數為何？	91% (1549)
發生嚴重不良事件的受試者人數為何？	19% (318)
因不良事件而停止接受 aducanumab 的受試者人數為何？	10% (168)
因不良事件而退出研究的受試者人數為何？	8% (129)

## 最常見的嚴重不良事件為何？

下表呈現主要治療期間最常見的嚴重不良事件。雖然還有其他嚴重不良事件，但它們發生的頻率不如這些常見的不良事件，因此未列於下表。一位受試者可能發生一項以上的嚴重不良事件。

最常見的嚴重不良事件	
	Aducanumab (1,696 位受試者)
跌倒	3% (43)
昏倒 (昏厥)	1% (17)
COVID-19	1% (14)
髖部骨折 (股骨頸骨折)	1% (10)
癲癇發作	1% (10)

## 出現大腦或大腦周圍腫脹的受試者人數為何？

類澱粉蛋白相關影像異常（ARIA）為一種不良事件，可能出現在像 aducanumab 這種針對大腦中乙型類澱粉蛋白的治療中。ARIA 可能表現出暫時性大腦或大腦周圍腫脹。這種稱為類澱粉蛋白相關影像異常腦水腫（ARIA-E）。

研究人員使用 MRI 取得治療前後的掃描影像，以找出受試者是否發生 ARIA-E。在 1,696 位接受治療的受試者中，有 1,656 位提供可用的 MRI 掃描。

研究人員發現：

**25% 的受試者**

在主要治療期間發生 ARIA-E。



也就是 1,656 位受試者中有 422 位。

- 在發生 ARIA-E 的受試者中，大約 5 分之 1 的受試者出現與 ARIA-E 相關的症狀。

## 出現腦內出血、由出血導致的大腦或大腦周圍鐵沉澱，或者鐵在大腦表層堆積的受試者人數為何？

ARIA 也可能表現為腦內出現大小出血點，或由出血導致的大腦或大腦周圍鐵沉澱。這種稱為類澱粉蛋白相關影像異常出血（ARIA-H）。

在本次研究中，ARIA-H 還包括反覆出血之後鐵在大腦與脊髓表層堆積。這種病症稱為神經系統表層鐵質沈著症。

研究人員使用 MRI 掃描影像以找出受試者是否發生 ARIA-H。

研究人員發現：

**30% 的受試者**

在主要治療期間發生 ARIA-H。



也就是 1,656 位受試者中有 505 位。

- 在發生 ARIA-H 的受試者中，不到 10 分之 1 的受試者出現與 ARIA-H 相關的症狀。



對於出現與 ARIA-E 或 ARIA-H 相關症狀的受試者，最常見的症狀為頭痛、頭暈、意識混亂、疲倦與癲癇發作。

雖然大多數發生 ARIA 的人沒有症狀，但仍可能發生嚴重且危及生命的事件。這些事件可能包括嚴重且長期的癲癇發作。

在本次研究中，1656 位受試者中有 91 位受試者 (5%) 因 ARIA 事件而停止接受治療。

## 產生對抗 aducanumab 抗體的受試者人數為何？

人體免疫系統可以產生一種稱為抗體的物質。抗體是一種血液中的蛋白質，免疫系統用來抵抗感染。然而，人體也可能製造抗體來應對如 aducanumab 等外來物質，這可能會阻礙藥物發揮作用或引起過敏反應。

研究人員採集血液檢體以檢測受試者的免疫系統對 aducanumab 的反應。在 1,696 位接受治療的受試者中，1,595 位的檢體可以用於檢測抗體。

研究人員發現：

### 1% 的受試者

在主要治療期間，接受 aducanumab 之後產生抗體。

 也就是 1,595 位受試者中有 19 位。

## 本次研究期間發生了哪些可能的不良反應？

這一節是本次研究期間受試者發生的不良反應摘要。

不良反應是指研究醫師報告可能由研究藥物引起的不良事件。當不良反應導致死亡、危及生命、造成持久問題或需要住院治療，則被視為嚴重。

在研究新藥時，研究人員會記錄受試者在研究期間發生的所有不良反應。並非每個人都會發生相同的不良反應。

### 在本次研究期間，有多少位受試者發生不良反應？

表中顯示在本次研究期間有多少位受試者發生不良反應。其中涵蓋主要治療期與治療延長期。

#### 不良反應摘要

	Aducanumab (1,696 位受試者)
有多少位受試者發生不良反應？	44% (754)
有多少位受試者發生嚴重不良反應？	1% (24)
因不良反應而停止接受 aducanumab 或退出研究的受試者人數為何？	6% (101)
有多少位受試者因不良反應致死？	0

## 在本次研究期間發生了哪些最常見的嚴重不良反應？

表中呈現有 2 位以上的受試者發生之最常見的嚴重不良事件。所有其他嚴重不良反應僅在 1 位受試者發生，因此不列在表格中。一位受試者可能發生一項以上的嚴重不良反應。

<b>最常見的嚴重不良反應</b>	
	<b>Aducanumab (1,696 位受試者)</b>
<b>大腦或大腦周圍腫脹 (ARIA-E)</b> (類澱粉蛋白相關影像異常腦水腫/積液)	小於 1% (8)
<b>癲癇發作</b>	小於 1% (8)
<b>大腦或大腦周圍出現小出血點或由出血導致的鐵沉積物</b> (類澱粉蛋白相關影像異常微小出血與血鐵素沉積)	小於 1% (3)

## 在本次研究期間發生了哪些最常見的不良反應？

表中呈現發生於 1% 以上受試者的最常見不良反應。這些不良反應包括不被認定為嚴重的事件。雖然還有其他不良反應，但它們發生的頻率不如這些常見的不良事件，因此未列於下表。一位受試者可能發生一項以上的不良反應。

<b>最常見的不良反應</b>	
	<b>Aducanumab (1,696 位受試者)</b>
<b>大腦或大腦周圍腫脹 (ARIA-E)</b> (類澱粉蛋白相關影像異常腦水腫/積液)	25% (425)
<b>大腦或大腦周圍出現小出血點或由出血導致的鐵沉積物</b> (類澱粉蛋白相關影像異常微小出血與血鐵素沉積)	24% (413)
<b>因反覆出血而導致鐵在腦部與脊髓表層堆積</b> (中樞神經系統表層鐵質沈著症)	13% (222)
<b>頭痛</b>	5% (77)
<b>頭暈</b>	1% (22)
<b>意識混亂</b> (意識錯亂狀態)	1% (20)

## 本次研究如何幫助患者和研究人員？

本次研究有助於研究人員更加了解 aducanumab 的安全性以及對阿茲海默症患者的潛在幫助。儘管研究比預期提早結束，但研究人員仍然能夠回答本次研究的主要問題。

整體而言，在本次研究中，研究人員發現：


- 以 10 mg/kg 靜脈輸注 aducanumab 時，安全性結果與已知的結果相符。

請注意：本摘要結果僅來自本次研究。其他研究可能有不同的結果。目前並未計劃執行其他 aducanumab 對阿茲海默症的研究。

## 如何了解更多有關本次研究的資訊？

您可以從以下網站找到更多有關本次研究的資訊：

ClinicalTrials.gov

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04241068> 

EU Clinical Trials Register  
(歐盟臨床試驗登記)

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004368-22> 

正式研究標題：第 3b 期、開放標示、多中心、評估 BIIB037 (aducanumab) 用於先前參加過 Aducanumab 221AD103、221AD301、221AD302 和 221AD205 試驗的阿茲海默症受試者之安全性試驗

如有關於 aducanumab 或與本次研究結果的疑問，請與試驗研究中心的醫師或工作人員聯繫。這裡呈現的結果僅適用於單一研究。未諮詢醫師的情況下，請勿根據這些結果更改治療方法。本研究的委託方為 Biogen，總部位於麻薩諸塞州劍橋市（美國）。

# 誠摯感謝！

 **Biogen.**

225 Binney Street  
Cambridge, MA 02142 (美國)  
ClinicalTrials@Biogen.com