

[文章编号] 1007-7669(2024)09-0657-04

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.09.04

阿尔茨海默病治疗新药 lecanemab

杨建伟

(国家药品监督管理局执业药师资格认证中心, 北京 100061)

[关键词] lecanemab; 阿尔茨海默病; 临床研究; β 淀粉样蛋白

[摘要] 阿尔茨海默病 (AD) 是一种进行性发展的中枢神经系统退行性疾病。lecanemab 是一种人源化 IgG1 单克隆抗体, 优先靶向可溶性 β -淀粉样蛋白聚集体, 减缓 AD 的进展。2023 年 1 月, 美国食品和药物管理局批准 lecanemab 用于治疗有轻度认知障碍或轻度痴呆的早期 AD。lecanemab 常见不良反应为输液相关反应、头痛和淀粉样蛋白相关影像学异常水肿。本文对 lecanemab 的作用机制、药动学、临床研究、经济学评价、安全性评价等进行综述, 为临床合理用药提供参考。

[中图分类号] R745.7

[文献标志码] A

A new drug for Alzheimer's disease: lecanemab

YANG Jian-wei

(Certification Center for Licensed Pharmacist of National Medical Products Administration, BEIJING 100061, China)

[KEY WORDS] lecanemab; Alzheimer's disease; clinical study; amyloid β -protein

[ABSTRACT] Alzheimer's disease (AD) is a progressive degenerative disease of the central nervous system. Lecanemab is a humanized IgG1 monoclonal antibody that preferentially targets soluble amyloid β -protein aggregates and can slow down the progression of AD. In January 2023, the U.S. Food and Drug Administration approved lecanemab to treat AD patients with mild cognitive impairment or mild dementia stage of disease. The common adverse drug reactions of lecanemab were infusion-related reactions, headache, and amyloid-related imaging abnormalities with edema. The mechanism of action, pharmacokinetics, clinical research, economic evaluation, and safety evaluation of lecanemab were reviewed in this article, so as to provide reference for rational clinical drug use.

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种起病隐匿的进行性发展的中枢神经系统退行性疾病^[1]。世界卫生组织 (WHO) 预计 2030 年痴呆症患者总数将达到 8 200 万, 2050 年将达到 1.52 亿; 我国 AD 患者已经超过 600 万人, 预计到 2050 年患病人口将超过 2 000 万^[2]。AD 临床表现有记忆障碍、失语、失用、失认、视空间技能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变等, 最终导致患者痴呆或死亡^[3]。主要病理特征包括 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β)

斑块沉积和神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)^[4,5]。传统的治疗药物, 如乙酰胆碱酯酶抑制剂和非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂等, 仅限于部分缓解 AD 患者的症状, 不能改变 AD 患者潜在的大脑变化, 无法改变疾病的进程。2023 年 1 月, 美国食品和药物管理局 (FDA) 批准抗 A β 原纤维抗体 lecanemab 用于治疗早期 AD 患者。本文对 lecanemab 的作用机制、药动学、临床研究、经济学评价、安全性评价等进行介绍。

[收稿日期] 2023-03-28

[接受日期] 2024-08-12

[作者简介] 杨建伟, 女, 主管药师, 硕士, 主要从事临床药学的研究, E-mail: yangjianwei_happy@126.com

作用机制 AD 的发病机制有多种假说, 包括 A β 级联假说、胆碱能神经元假说、Tau 蛋白异常磷酸化假说等, 其中最重要的是 A β 级联假说^[6]。该假说认为 A β 是导致脑细胞死亡的关键因素, 从而会导致记忆和思维缺陷。研究证明, A β 通过介导持续性连锁反应对神经细胞产生毒性作用, 这与 AD 病理特征直接存在重要联系。因此, 通过与原纤维结合治疗可以防止 A β 在大脑中的异常积累, 减缓或者停止 AD 的进展^[7]。A β 存在于各种构象状态, 包括可溶性单体、体积逐渐增大的可溶性聚集体 (如低聚物、原纤维) 以及不溶性原纤维和斑块^[8]。可溶性 A β 聚集体已被证明比单体或不溶性纤维具有更大的毒性^[9]。lecanemab 是一种人源化免疫球蛋白 γ 1 (IgG) 单克隆抗体, 优先靶向可溶性 A β 聚集体 (低聚物和原纤维)。研究表明, lecanemab 可降低 AD 动物模型中致病性 A β 斑块数量, 防止 A β 聚集, 选择性减少脑和脑脊液中的 A β 原纤维^[5]。

药动学 I 期临床研究比较了单次腹部皮下注射 lecanemab 700 mg 和静脉输注 10 mg \cdot kg⁻¹ 的药动学、生物利用度和安全性^[10]。59 名健康受试者参与了该研究, 结果显示单次腹部皮下注射后, lecanemab 的绝对生物利用度为 49.7%, 72 h 达到峰浓度 (c_{\max}), 平均 c_{\max} 为 59.8 μ g \cdot mL⁻¹, 比静脉输注的平均 c_{\max} 262 μ g \cdot mL⁻¹ 降低了 4 倍, 吸收相相对延迟。两种给药方式的半衰期类似, lecanemab 耐受性良好, 免疫原性低。

lecanemab 说明书^[11] 推荐给药剂量为 10 mg \cdot kg⁻¹, 稀释后静脉输注约 1 h, 每 2 周给药 1 次, 6 周后可达稳态。单次输注给药时, 在 0.3~15 mg \cdot kg⁻¹ 剂量范围内, lecanemab 的 c_{\max} 和血药浓度-时间曲线下面积 (AUC) 呈比例增加。稳态时, 中央室分布容积为 3.22 L。lecanemab 在体内被蛋白水解酶降解消除, 清除率为 0.434 L \cdot d⁻¹。终末半衰期为 5~7 d。性别、体重和白蛋白会影响 lecanemab 的体内暴露量, 但无临床意义。lecanemab 不会被肾脏清除或被肝酶代谢。

一项关于 lecanemab 的群体药动学和药效学研究^[12] 显示, lecanemab 具有良好的线性二室模型特征。最终模型中, 抗药物抗体阳性状态、性别、体重和白蛋白对药物清除率有影响。PK/PD 模拟显示, 与 10 mg \cdot kg⁻¹ 每月给药 1 次相比, 10 mg \cdot kg⁻¹ 每 2 周给药 1 次可使标准摄入比值 (standard uptake value ratio, SUV_r) 和 AD 特异性的生物标志物 p-tau181 的下降幅度更大, 下降速度更快, 也可增加 A β 42/40 的比值。此外, 治疗中断后, 脑淀粉样蛋白重新积聚到基线水平的速度较慢, 恢复半衰期约为 4 年, 而血浆

A β 42/40 比值和 p-tau181 恢复到基线水平的速度比淀粉样蛋白快。

临床研究 一项随机、双盲、前瞻性的 II b 期临床试验 (NCT01767311)^[9] 探讨了 lecanemab 不同给药剂量在早期 AD、AD 引起的轻度认知障碍和轻度 AD 痴呆患者中的疗效并确定 lecanemab 90% 有效剂量 (ED₉₀)。研究主要终点是治疗 12 个月时对 ED₉₀ 剂量组 AD 综合评分 (ADCOMS) 的临床变化进行贝叶斯分析, 要求 ED₉₀ 剂量组 ADCOMS 与安慰剂组相比, 下降 \geq 25% 的概率达到 80%。次要终点包括 18 个月时脑淀粉样蛋白的减少, ADCOMS、临床痴呆评分总和量表 (CDR-SB) 和 AD 认知功能量表 (ADAS-Cog14) 评分的临床下降, 脑脊液核心生物指标以及海马总体积的变化。研究纳入了 854 例 AD 患者, 分别随机接受 lecanemab ($n=609$) 和安慰剂 ($n=245$) 治疗。lecanemab 治疗剂量组包括 2.5 mg \cdot kg⁻¹ 每 2 周 1 次、5 mg \cdot kg⁻¹ 每月 1 次、5 mg \cdot kg⁻¹ 每 2 周 1 次、10 mg \cdot kg⁻¹ 每月 1 次和 10 mg \cdot kg⁻¹ 每 2 周 1 次。研究确定 lecanemab ED₉₀ 为 10 mg \cdot kg⁻¹ 每 2 周 1 次。治疗 12 个月时, ED₉₀ 剂量组 ADCOMS 优于安慰剂组 25% 的概率为 64%, 未达到 12 个月的主要终点指标。在治疗 18 个月时, 根据贝叶斯和频率分析, lecanemab ED₉₀ 剂量组脑淀粉样蛋白减少, 同时 ADCOMS、ADAS-Cog14、CDR-SB 结果分别降低了 27%、56% 和 33%, 优于安慰剂组的概率 \geq 96.4%。脑脊液生物标志物也支持药物的治疗效果。试验表明, 研究虽未达到治疗 12 个月的主要终点, 但治疗 18 个月时, 次要终点指标显示脑淀粉样蛋白的减少伴随着临床和生物标志物的持续下降, lecanemab 对淀粉样蛋白的清除有剂量和时间依赖性。

MCDAD 等^[13] 在 II 期临床试验基础上开展了一项开放标签的长期研究。II b 期的核心研究进行 18 个月没有解盲, 所有受试者可继续接受每 2 周 1 次的安慰剂或 lecanemab 治疗, 为期 24 个月, 以评估 lecanemab 的疗效和安全性 (OLE 研究, NCT01767311)。结果显示, 在所有测试剂量中, lecanemab 10 mg \cdot kg⁻¹ 每 2 周给药 1 次对关键生物标志物和临床终点的影响最大, 可减少脑淀粉样蛋白。与 lecanemab 10 mg \cdot kg⁻¹ 每月给药 1 次相比, 每 2 周给药 1 次的方案中淀粉样蛋白的下降、血浆 A β 42/40 比值的增加以及血浆 p-tau181 下降都更快。研究表明, lecanemab 能显著减少淀粉样蛋白斑块, 减缓临床衰退。随着时间的推移, lecanemab 组与安慰剂组的差异也越来越大, 也提示了 lecanemab 的治疗潜力并且应持

续给药。

一项为期 18 个月的多中心、双盲、Ⅲ期临床试验 (NCT03887455)^[14] 中, 年龄在 50~90 岁之间的 1 795 例早期 AD 患者随机按 1:1 的比例分别接受静脉输注 lecanemab (10 mg · kg⁻¹ 每 2 周 1 次, n=898) 或安慰剂 (n=897) 治疗。主要终点指标为治疗 18 个月时 CDR-SB 较基线的变化。次要终点指标为 PET 中淀粉样蛋白的变化和 ADAS-Cog14、ADCOMS、AD 轻度认知障碍日常生活活动量表 (ADCS-MCI-ADL) 评分。试验结果显示, 2 组 CDR-SB 评分基线值均为 3.2 分; 治疗 18 个月时, lecanemab 组和安慰剂组 CDR-SB 评分较基线变化的校正最小二乘均值分别为 1.21 和 1.66, 差异有显著意义 ($P<0.001$)。在 698 例患者的亚组研究中, lecanemab 组较安慰剂组能够显著减少脑淀粉样蛋白 ($P<0.001$)。lecanemab 组和安慰剂组 ADAS-cog14、ADCOMS、ADCS-MCI-ADL 评分较基线变化的平均差异分别为 -1.44 ($P<0.001$)、-0.050 ($P<0.001$)、2.0 ($P<0.001$)。研究表明, 治疗 18 个月时, lecanemab 组与安慰剂组相比, CDR-SB 的临床衰退幅度显著减缓, 所有次要终点指标也有显著改善, lecanemab 可以降低早期 AD 患者的淀粉样蛋白标记物, 功能与认知指标的下降幅度小于安慰剂组。

在Ⅲ期临床试验后续的开放标签研究中, 评估了 lecanemab 10 mg · kg⁻¹ 每 2 周给药 1 次在早期 AD 患者中的长期安全性和耐受性^[15]。评估的关键指标是治疗中出现的不良事件以及 CDR-SB 相较于核心研究基线的变化, 试验也将评估 lecanemab 的长期疗效。该试验结果目前尚未报道。目前, 一项针对 lecanemab 治疗临床前期 AD 以及伴有淀粉样蛋白升高的临床前期 AD 患者的疗效和安全性的研究 (NCT04468659)^[16] 正在进行中, 其上市后的疗效及长期安全性也需要进一步验证。

一项针对 lecanemab 治疗 AD 患者的安全性和有效性的荟萃分析^[17] 中纳入了该药的Ⅱ/Ⅲ核心和开放标签试验, 结果显示, lecanemab 有利于稳定或改善 CDR-SB 评分, 在早期 AD 患者的认知、功能和行为方面具有显著疗效。荟萃分析结果也显示 lecanemab 可显著增加淀粉样蛋白相关影像学异常 (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA) 的发生风险。

经济学评价 TAHAMI MONFARED 等^[18] 基于 lecanemab Ⅱ期临床试验数据等模拟了疾病改善和早期干预对疾病进展的影响。模型结果包括患者和护理人员质量调整生命年 (QALYs)、总生命年和总护理成本, 包括医疗资源使用的直接医疗和非医疗成本, 以及终

生护理的间接成本。研究结果显示, 早期 AD 患者, 与单独标准治疗相比, lecanemab 联合标准治疗预计可增加 0.61 QALYs, 总非治疗费用减少 8 707 美元。lecanemab 可能会改善长期健康结果, 降低正式和非正式的护理成本, 从而产生一系列潜在的临床、经济和社会价值。同时, TAHAMI MONFARED 等^[19] 也模拟预测了 lecanemab 在早期 AD 患者中的长期健康结果。研究结果显示, lecanemab 对早期 AD 具有潜在临床价值, 可以减缓疾病的进展速度, 增加轻度认知障碍和轻度 AD 的持续时间, 缩短中度和重度 AD 持续时间。在 lecanemab 的Ⅲ期临床试验数据基础上, 研究者用模型模拟评估了早期 AD 患者使用 lecanemab 加标准治疗与单独标准治疗相比的长期健康结果^[20]。评估结果显示, lecanemab 治疗可以减缓 AD 向中、重度进展; 根据年龄、疾病严重程度和 Tau 病理学, 尽早使用 lecanemab 治疗可以改善健康结果, QALYs 预计可增加 0.77~1.09 年, 而轻度 AD 亚组为 0.4 年。

安全性评价 在Ⅱ期临床试验^[9] 中, 609 例 AD 患者应用了不同剂量梯度的 lecanemab, 在最高剂量 10 mg · kg⁻¹ 每 2 周 1 次给药时, lecanemab 耐受性良好, ARIA 水肿 (ARIA-E) 的发生率为 9.9%, 即出现大脑区域的暂时性肿胀, 随着时间的推移会消退, 通常表现为头痛、视觉障碍或者意识模糊, 60% 的患者发生在治疗的前 3 个月。ARIA-E 与 lecanemab 血浆药物 c_{max} 相关, 且载脂蛋白 E4 (ApoE4) 纯合子携带者发病率较高^[21]。最常见不良反应为输液相关反应, 包括流感样症状、恶心、呕吐和血压变化, 多数为轻至中度, 大部分发生在第一次输液时, 可以在后续给药前使用抗组胺药、非甾体抗炎药或皮质类固醇预防^[11]。在Ⅲ期临床试验^[14] 中, lecanemab (10 mg · kg⁻¹ 每 2 周 1 次) 组与安慰剂组的整体不良反应发生率相似, 但是严重不良反应发生率更高 (lecanemab 组为 14%, 安慰剂组为 11.3%)。常见的严重不良反应有输液反应、ARIA-E、房颤、晕厥和心绞痛。lecanemab 组 26.4% 的受试者发生了输注相关反应, 12.6% 的受试者出现了 ARIA-E, 安慰剂组发生率分别为 7.4% 和 1.7%。相比于 FDA 批准的首款以 A β 为靶点的药物 aducanumab 注射剂, lecanemab 不需要采用剂量滴定的给药方式, 且常见不良反应无尿路感染或上呼吸道感染。

[参考文献]

- [1] FENG YS, TAN ZX, WU LY, *et al.* The involvement of NLRP3 inflammasome in the treatment of Alzheimer's disease [J]. Ageing Res Rev, 2020, 64: 101192.

- [2] ZHANG YX, LI Y, MA L. Recent advances in research on Alzheimer's disease in China [J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 81: 43–46.
- [3] 米日妮萨·凯才尔, 闫楚涵, 郭慧芳. 阿尔茨海默病的发病机制及相关研究进展 [J]. *解剖学研究*, 2021, 43 (3): 276–281.
- [4] 陈霞, 巴智胜, 龚其海, 等. 阿尔茨海默病中淀粉样前体蛋白翻译后修饰的研究进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40 (1): 13–17. CHEN X, BA ZS, GONG QH, *et al.* Research progress of amyloid precursor protein post-translational modification in Alzheimer's disease [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2021, 40 (1): 13–17.
- [5] SHI M, CHU F, ZHU F, *et al.* Impact of anti-amyloid- β monoclonal antibodies on the pathology and clinical profile of Alzheimer's disease: a focus on aducanumab and lecanemab [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 870517.
- [6] 滕玉鸥, 曹梦麟, 郁彭, 等. 阿尔茨海默病药物研发进展 [J]. *天津科技大学学报*, 2022, 37 (1): 1–10. TEN YO, CAO ML, YU P, *et al.* Progress in Alzheimer's disease drug development [J]. *J Tianjing Univ Sci Technol*, 2022, 37 (1): 1–10.
- [7] ALKHAMIS ABDULKARIM ZZ, ALFALASI ALKHATIBI SA, *et al.* A new hope in Alzheimer's treatment; lecanemab [J]. *Int Neuropsychol Dis J*, 2023, 19 (1): 40–45.
- [8] O'NUALLAIN B, FREIR DB, NICOLL AJ, *et al.* Amyloid beta-protein dimers rapidly form stable synaptotoxic protofibrils [J]. *J Neurosci*, 2010, 30 (43): 14411–14419.
- [9] SWANSON CJ, ZHANG Y, DHADDA S, *et al.* A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13 (1): 80.
- [10] RAWAL S, DUONG A, LANDRY I, *et al.* Absolute bioavailability of a single, fixed subcutaneous dose of lecanemab in healthy subjects [C]. San Diego, USA: the 2022 Alzheimer's Association International Conference (AAIC), 2022: 69438.
- [11] FDA. LEQEMBI™ (lecanemab-irmb) injection, for intravenous use: US prescribing information. 2023 [EB/OL]. (2023–01) [2023–03–02]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761269Orig1s000lbl.pdf.
- [12] HAYATO S, TAKENAKA O, SREERAMA REDDY SH, *et al.* Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses of amyloid positron emission tomography and plasma biomarkers for lecanemab in subjects with early Alzheimer's disease [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2022, 11 (12): 1578–1591.
- [13] MCDADE E, CUMMINGS JL, DHADDA S, *et al.* Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14 (1): 191.
- [14] van DYCK CH, SWANSON CJ, AISEN P, *et al.* Lecanemab in early Alzheimer's disease [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388 (1): 9–21.
- [15] LYNCH SY, IRIZARRY M, DHADDA S, *et al.* BAN2401 in early Alzheimer's disease: a placebo-controlled, double-blind, parallel-group, 18-month study with an open-label extension phase to confirm safety and efficacy (Clarity AD) [C]. San Diego, USA: Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD 2019), 2019: 179.
- [16] RAFII MS, SPERLING RA, DONOHUE MC, *et al.* The AHEAD 3-45 Study: design of a prevention trial for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19 (4): 1227–1233.
- [17] QIAO Y, CHI Y, ZHANG Q, *et al.* Safety and efficacy of lecanemab for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1169499.
- [18] TAHAMI MONFARED AA, TAFAZZOLI A, CHAVAN A, *et al.* The potential economic value of lecanemab in patients with early Alzheimer's disease using simulation modeling [J]. *Neurol Ther*, 2022, 11 (3): 1285–1307.
- [19] TAHAMI MONFARED AA, TAFAZZOLI A, YE W, *et al.* Long-term health outcomes of lecanemab in patients with early Alzheimer's disease using simulation modeling [J]. *Neurology Ther*, 2022, 11 (2): 863–880.
- [20] TAHAMI MONFARED AA, YE W, SARDESAI A, *et al.* A path to improved Alzheimer's care: simulating long-term health outcomes of lecanemab in early Alzheimer's disease from the CLARITY AD Trial [J]. *Neurol Ther*, 2023, 12 (3): 863–881.
- [21] HONIG LS, BARAKOS J, DHADDA S, *et al.* ARIA in patients treated with lecanemab (BAN2401) in a phase 2 study in early Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement (NY)*, 2023, 9 (1): e12377.