

临床试验结果



研究申办方：卫材制药 (Eisai Ltd.)
研究药物：Elenbecestat，亦称为 E2609
临床试验的简短标题：一项关于 elenbecestat 在患早期阿尔茨海默症的成人中的作用和安全性的临床试验

谢谢！

您参与了这项关于试验药物 elenbecestat（即 E2609）的临床研究。您和其他所有受试者帮助研究者们进一步了解了 elenbecestat 是否有助于治疗患早期阿尔茨海默症（也称为 EAD）的成人。阿尔茨海默症患者在记忆、思维、行为方面存在问题，这些问题会影响到他们的日常生活能力。阿尔茨海默症会随时间而进展。与晚期阿尔茨海默症患者相比，EAD 患者在记忆和思维方面存在的问题较少，病症较轻。这些问题不一定时时刻刻影响他们的日常生活。

卫材是一家日本制药公司，是本临床试验的申办方，感谢您的帮助。卫材致力于对医疗需求尚未得到满足的领域进行持续不断研究，并与您分享您所参与临床试验的试验结果，以提高人类健康状况。本总结是由卫材制药与一家称为 Synchrogenix 的医疗与法规撰写机构共同完成的。

如果您参与了本项临床试验，并对试验结果有任何疑问，请与相应的试验中心的医生或工作人员沟通。

临床试验自开始以后都做了哪些工作？

临床试验开始于 2016 年 12 月，终止于 2020 年 1 月。

本临床研究是在独立监查小组审查了临床试验结果后建议停止的。独立监查小组发现，治疗似乎并未带来益处而且治疗期间某些类型的不良事件增多了。

临床试验的申办方收集和审阅了试验数据，然后撰写了一份试验结果报告。本文是对上述报告的总结。

临床试验纳入了来自北美、南美、西欧、东欧、日本、中国以及其它亚洲国家的 206 个试验中心的 2212 位受试者。

在这 2212 位参与本临床试验的受试者中，有 2209 位受试者至少接受过一次试验治疗。

为何需要进行此研究？

研究者在寻找用于治疗 EAD 患者的不同的方法。在临床试验开展期间以及本总结撰写之时，尚未有获批的用于治疗 EAD 的药物。研究者们曾认为，elenbecestat 或许可以帮助 EAD 患者。

本临床试验的研究者们想知道 elenbecestat 是否在大样本 EAD 成人患者中表现出治疗效果。他们也想知道患者在临床试验过程中是否发生任何医疗问题。

研究者们希望通过这项临床研究主要回答如下问题：

- 经过 24 个月治疗之后，采用临床痴呆评定 (Clinical Dementia Rating) 量表测试中的评分加和 (Sum of Boxes) 进行衡量，elenbecestat 相比安慰剂是否改善了受试者的记忆和思维功能？
- 经过 24 个月试验治疗之后，采用不同测试的综合评分（所得的分数组合在一起称为阿尔茨海默症综合评分 [Alzheimer's Disease Composite Score]）进行衡量，elenbecestat 相比安慰剂是否改善了受试者的记忆和思维功能？
- 在经过 24 个月试验治疗之后，elenbecestat 相比安慰剂是否降低了大脑中淀粉样蛋白的水平？
- 接受 elenbecestat 治疗的受试者发生过什么样的不良事件？不良事件是与试验药物可能有关或无关的医疗问题。

非常重要的一点是，本临床试验设计旨在获得关于上述问题的最准确答案。关于 elenbecestat 的作用方面，研究者们还有其它想知道答案的问题。但那些不是本临床试验设计想要回答的主要问题。

本临床试验属于什么样的一种试验？

为了回答这些问题，研究者们需要像您这样的男女患者的参与。本临床试验的受试者年龄在 50 岁至 85 岁之间。在这些受试者中，49% 为男性，51% 为女性。

本临床试验的所有受试者均患有 EAD。受试者是因阿尔茨海默症导致认知能力轻度受损的患者，或者是轻度阿尔茨海默症患者。认知能力受损是指患者在记忆、学习或者做决定方面存在困难，因而对其日常生活造成了影响。

在本临床试验中，每位受试者都需要有一位研究搭档来协助其完成问卷调查以及与研究人员交谈。研究搭档是指能够在临床试验中为受试者提供协助并且每周与受试者在一起至少 8 小时的人。

本临床试验为“双盲”设计。这意味着，受试者、研究搭档、试验医生与工作人员以及申办方都不知道受试者接受的是哪种试验治疗。

受试者接受安慰剂片或者 elenbecestat 片 50 毫克（或者用 mg 表示），每天早晨口服一次，为期 24 个月。安慰剂片外观看似试验药物，但其中并不含有任何药物成份。

下图所示为本临床试验期间治疗的分配情况。



2209 位

受试者
接受治疗

1101 位接受 elenbecestat 治疗
1108 位接受安慰剂治疗



受试者被随机分配至接受
50 mg elenbecestat 或者安慰剂药片治疗。安慰剂药片外观看似试验药物，但其中并不含有任何药物成份。



所有受试者接受
elenbecestat 治疗或者接受安慰剂治疗，
为期 **24 个月。**

本临床试验期间做了哪些工作？

筛选阶段，临床试验医生为每位受试者做全面检查以确保他们可以加入试验。

临床试验医生或者工作人员还：

- 询问每位受试者的当前用药情况
- 确认受试者确实患有 EAD
- 采集血液和尿液样本
- 采用磁共振扫描即 MRI 扫描，获取大脑图片。
- 在经过受试者同意的情况下，通过正电子发射断层扫描即 PET 扫描，获取大脑图片。
- 在经过受试者同意的情况下，获取少量的处于大脑和脊髓周围的液体。这个检查称为腰椎穿刺。检查时将一根针穿入脊柱周围区域进而采集一些液体。
- 通过心电图即 ECG 检查每位受试者的心脏健康状况
- 要求受试者及其研究搭档完成问卷调查

治疗阶段，受试者被随机分配至服用 **elenbecestat** 或者安慰剂，每天早晨一次，为期 24 个月。

在整个临床试验过程中，临床试验医生或者工作人员：

- 持续检查受试者健康状况、询问当前用药以及采集血液和尿液样本
- 询问受试者感觉如何，是否有任何不良事件
- 检查每位受试者的心脏健康状况
- 采用 MRI 扫描检查受试者的大脑
- 要求受试者及其研究搭档完成问卷调查

临床试验过程中，如果受试者出现以下情况，则研究医生要求受试者停止接受试验治疗：

- 体内白细胞数量低
- 肝脏或皮肤出现某些问题
- 癫痫
- 重度感染

研究医生这样做是为了保护受试者的健康和福祉。

在经过了 24 个月试验治疗之后，受试者如果愿意，他们可以再接受 24 个月的 elenbecestat 治疗。但是由于申办方提前终止了临床试验，无受试者继续接受了 elenbecestat 治疗。

服用最后一剂药物之后，所有受试者大约在 4 周和 12 周之后都回到研究中心。

受试者：

- 采集血液和尿液样本
- 继续与研究搭档一起完成问卷调查

如下图所示，您可看到试验是如何完成的。

本临床试验如何运作？

筛选阶段

参与临床试验的医生或者工作人员：

- 通过一系列检查来确定受试者是否可以加入研究
- 采集血液和尿液样本
- 向受试者及其研究搭档发放问卷调查
- 通过一种称为 MRI 扫描的检查来获取大脑图片
- 在经过受试者同意的情况下，通过一种称为 PET 扫描的检查来获取大脑图片
- 通过心电图（ECG）检查每位受试者的心脏健康状况
- 要求受试者及其研究搭档完成问卷调查

治疗阶段

所有受试者接受被分配的治疗，为期 24 个月

所有受试者可以继续服用试验药物直到：

- 受试者出现不可忍受的不良事件
- 受试者决定退出试验

由于试验提前结束，所以很少受试者完成了为期 24 个月的全部试验治疗。

服用最后一剂药物之后

接受最后一剂试验治疗之后，所有受试者大约在 4 周和 12 周之后回到研究中心。

所有受试者及其研究搭档继续完成问卷调查。

临床试验的医生或者工作人员采集血液和尿液样本。

临床试验的结果是怎么样的？

这是对本临床试验所得主要结果的一个总结。不同受试者结果会有不同，本总结中没有写入每位受试者的结果。但是每位受试者的试验结果构成了结果总结的一部分。研究者们想寻找答案的所有问题的完整列表可以在本总结结尾处列出的网站上找到。当本临床试验的科学报告可供查阅时，可以在本总结结尾处列出的网站上找到该报告。

研究者们会综合许多临床试验的结果来确定哪种治疗的效果最好和耐受性良好。其它临床试验可能会提供新的信息或不同的结果。在做任何治疗决定之前一定要先向医生咨询建议。

以下信息包括了以相同方式进行的 2 个临床试验的受试者试验结果。将来自这 2 个临床试验的受试者试验结果相结合，从而可以获得足够信息来确定试验治疗是否有助于减轻受试者的 EAD 症状。当申办方了解到 elenbecestat 并无助于减轻 EAD 症状时，两个临床试验都被提前终止了。

经过 24 个月治疗之后，采用临床痴呆评定 (Clinical Dementia Rating) 量表测试中的评分加和 (Sum of Boxes) 进行衡量，elenbecestat 相比安慰剂是否改善了受试者的记忆和思维功能？

为了回答这个问题，研究者们使用称为临床痴呆评定量表 (CDR) 的测试，对受试者及其研究搭档进行了访谈。这项测试用于评估受试者的记忆和思维功能。CDR 中的每一个问题都对应一个分数。其中一个分数称为评分加和 (Sum of Boxes, SB)。CDR-SB 分数降低则意味着 EAD 症状在改善。

研究者们记录了受试者接受试验治疗之前的 CDR-SB 分数，然后记录了受试者接受 24 个月试验治疗之后 CDR-SB 的分数变化。

研究者们发现，在经过 24 个月治疗之后，elenbecestat 相比安慰剂未能改善 EAD 症状。接受 elenbecestat 的受试者和接受安慰剂的受试者在经过 24 个月试验治疗之后，CDR-SB 分数增加了。

由于临床试验提前终止，并非所有受试者都能够在 24 个月治疗之后完成 CDR-SB。所以，并未获得所有受试者的 CDR-SB 分数。

下表所示为受试者经过 24 个月治疗之后其 CDR-SB 分数的平均变化情况。

24 个月治疗之后 CDR-SB 分数的平均变化

	来自 98 位完成了 24 个月安慰剂 治疗的受试者	来自 91 位完成了 24 个月 elenbecestat 治疗的受试者
24 个月治疗之后 CDR-SB 分数的 平均变化	2.17	1.99

经过 24 个月试验治疗之后，采用不同测试的综合评分（所得的分数组合在一起称为阿尔茨海默症综合评分 **[Alzheimer's Disease Composite Score]**）进行衡量，**elenbecestat** 相比安慰剂是否改善了受试者的记忆和思维功能？

为了回答这个问题，研究者们采用不同的测试来检查受试者的记忆和思维功能。在这些测试中，每一个问题都对应一个分数。把这些测试中的某些分数结合起来，得出阿尔茨海默症综合评分 (ADCOMS)。ADCOMS 降低则意味着 EAD 症状在改善。

研究者们记录了受试者接受试验治疗之前的 ADCOMS，然后记录了受试者接受 24 个月试验治疗之后 ADCOMS 的变化。

研究者们发现，在经过 24 个月治疗之后，**elenbecestat** 相比安慰剂未能改善 EAD 症状。接受 **elenbecestat** 的受试者和接受安慰剂的受试者在经过 24 个月治疗之后，ADCOMS 增加了。

由于临床试验提前终止，并非所有受试者都能够在 24 个月治疗之后完成 ADCOMS 所需的测试。所以，并未获得所有受试者的 ADCOMS 分数。

下表所示为受试者经过 24 个月治疗之后其 ADCOMS 的平均变化情况。

24 个月治疗之后 ADCOMS 的平均变化		
	来自 128 位完成了 24 个月安慰剂 治疗的受试者	来自 115 位完成了 24 个月 elenbecestat 治疗的受试者
24 个月治疗之后 ADCOMS 的平均变化	0.24	0.23

在经过 24 个月试验治疗之后，elenbecestat 相比安慰剂是否降低了大脑中淀粉样蛋白的水平？

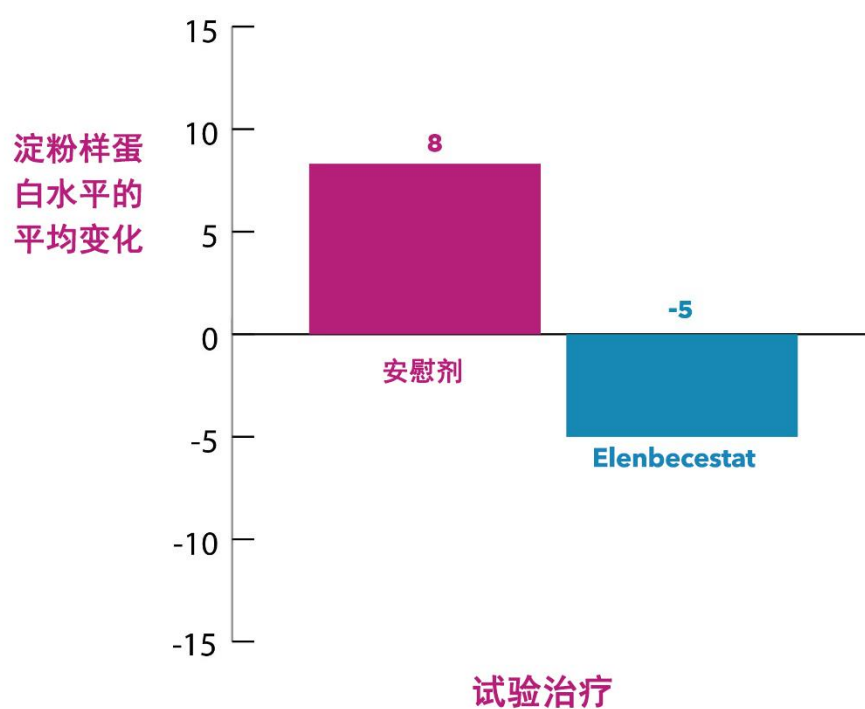
淀粉样蛋白是一种以斑块沉积物形式聚集在大脑神经细胞之间的蛋白质。所有阿尔茨海默症患者大脑中都发现了大量的淀粉样蛋白。大脑中淀粉样蛋白的水平通过 PET 扫描进行测量。PET 扫描是一种检查，它可以显示大脑内部、神经细胞以及大脑中淀粉样蛋白的含量。

为了回答这个问题，研究者们通过 PET 扫描测量了受试者在接受试验治疗之前的淀粉样蛋白水平，然后记录了受试者在接受 24 个月试验治疗之后淀粉样蛋白水平的变化。

经过 24 个月试验治疗之后，接受 elenbecestat 的受试者大脑中淀粉样蛋白水平显著降低，而接受安慰剂的受试者大脑中淀粉样蛋白水平增加了。

如下图表所示，经过 24 个月试验治疗后大脑中淀粉样蛋白水平的平均变化。较低的数值意味着大脑中淀粉样蛋白含量较低。

自接受试验治疗之前至接受试验治疗 24 个月之后的这段期间，大脑中淀粉样蛋白水平的平均变化



受试者发生过什么样的医疗问题？

在临床试验中发生的医疗问题称为“不良事件”。如果不良事件危及生命，带来长久问题，或者受试者需要住院治疗，则这种不良事件称为“严重不良事件”。

本部分总结了临床试验过程中发生的不良事件。这些医学问题可能与试验药物有关或者无关。本总结结尾处所列的网站可能会提供有关此试验中发生的医学问题的更多信息。想知道药物是否造成医学问题，需要做很多研究。

所有 2204 位受试者的试验结果归纳如下。受试者接受了至少一次的试验治疗并且接受了至少一次的试验医生检查以确定是否存在医学问题。

有多少受试者发生了不良事件？

在本临床试验中，

- 1105 位接受安慰剂治疗的受试者中有 807 位 (73%) 发生不良事件。
- 1099 位接受 elenbecestat 治疗的受试者中有 853 位 (78%) 发生不良事件。

如下表所示，您可看到临床试验中有多少受试者在治疗期间发生了不良事件。

本临床试验中的不良事件		
	来自 1105 位接受安慰剂治疗的受试者	来自 1099 位接受 elenbecestat 治疗的受试者
有多少受试者发生了不良事件？	807 (73%)	853 (78%)
有多少受试者发生了严重不良事件？	117 (11%)	134 (12%)
有多少受试者因为不良事件而停止服用试验药物？	68 (6%)	129 (12%)

最常见严重不良事件有哪些？

本临床试验中，2204 位受试者中有 251 位 (11%) 在接受治疗期间发生严重不良事件。

- 1105 位接受安慰剂治疗的受试者中有 117 位 (11%) 发生严重不良事件。
- 1099 位接受 elenbecestat 治疗的受试者中有 134 位 (12%) 发生严重不良事件。

本临床试验中，2204 位受试者中有 5 位 (0.2%) 在接受治疗期间因严重不良事件而死亡。在这 5 位发生死亡的受试者中，有 2 位接受了 elenbecestat 治疗，3 位接受了安慰剂治疗。

下表显示了试验的各组中至少有 0.2% 的受试者在治疗期间发生的严重不良事件。还有其它不良事件，但是发生这些事件的受试者较少。

本临床试验中最常见的严重不良事件

	来自 1105 位接受 安慰剂治疗的受试者	来自 1099 位接受 elenbecestat 治疗的受试者
跌倒	4 (0.4%)	7 (0.6%)
肺炎	3 (0.3%)	5 (0.5%)
流感	2 (0.2%)	5 (0.5%)
晕厥	1 (0.1%)	4 (0.4%)
尿路感染	2 (0.2%)	3 (0.3%)
髌部骨折	1 (0.1%)	3 (0.3%)
眼晶状体浑浊	1 (0.1%)	3 (0.3%)
大腿骨折	0	3 (0.3%)
胸痛	3 (0.3%)	2 (0.2%)
身体关节疼痛	6 (0.5%)	1 (0.1%)
乳腺癌	3 (0.3%)	1 (0.1%)
腹部疼痛	3 (0.3%)	1 (0.1%)
突发性心脏病	3 (0.3%)	1 (0.1%)
心脏病发作	3 (0.3%)	0

最常见不良事件有哪些？

本临床试验中，2204 位受试者中有 1660 位 (75%) 在接受治疗期间发生不良事件。

最常见不良事件有常见感冒、鼻/咽喉/喉头感染、尿路感染、头晕、跌倒、不小心服药过量。

下表显示了试验的各组中至少有 5% 的受试者在治疗期间发生的不良事件。还有其它不良事件，但是发生这些事件的受试者较少。

本临床试验中最常见的不良事件

	来自 1105 位接受 安慰剂治疗的受试者	来自 1099 位接受 elenbecestat 治疗的受试者
普通感冒	67 (6%)	71 (7%)
体内白细胞数量较低	18 (2%)	71 (7%)
跌倒	64 (6%)	67 (6%)
不小心用药过量	55 (5%)	66 (6%)
皮疹	22 (2%)	61 (6%)
鼻、咽喉、喉头感染	50 (5%)	58 (5%)
头晕	46 (4%)	58 (5%)
异常做梦	36 (3%)	57 (5%)
尿路感染	56 (5%)	46 (4%)

本临床试验为患者和研究者们带来了什么样的帮助？

在本临床试验中，研究者们了解到了更多关于 elenbecestat 是否有助于 EAD 患者的信息。

研究者们会综合许多临床试验的结果来确定哪种治疗的效果最好和耐受性良好。本总结只展示了 2 个临床试验的主要结果。其它临床试验可能会提供新的信息或不同的结果。

未计划针对 elenbecestat 开展进一步的临床试验。

如何获取关于临床试验的更多信息？

您可以在下面列出的网站上找到有关此试验的更多信息。当本临床试验的科学报告可供查阅时，可以在以下列出的网站上找到该报告：

- <http://www.clinicaltrials.gov> - 登录网站后，在搜索框输入 **NCT03036280** 并点击 “**Search**（搜索）”。
- <http://www.clinicaltrialsregister.eu> - 登录网站后，在搜索框输入 **2016-004128-42** 并点击 “**Search**（搜索）”。

临床试验的完整标题：一项安慰剂对照、双盲、平行组的为期 24 个月的研究（含开放标签扩展期），用于评估 Elenbecestat (E2609) 在早期阿尔茨海默症受试者中的疗效和安全性

研究方案编号： E2609-G000-302

本项临床试验的申办方是卫材制药，总部位于日本东京，区域总部位于美国新泽西州的伍迪辅湖 (Wooddiffe Lake, New Jersey, USA) 和英国赫特福德郡的哈特菲尔德 (Hatfield, Hertfordshire, UK)。一般信息咨询，请拨打电话：44-845-676-1400。

谢谢

卫材希望感谢您有兴趣并花时间参与这项临床研究。您的参与为健康医疗领域的研究和进步做出了非常有价值的贡献。



卫材是总部位于日本的全球性的研发型制药公司。公司的使命是“思患者及患者家庭之所思，努力提高健康医疗效益”，我们称之为我们的“人类健康医疗(hhc)”宗旨。在我们的研发基地、生产基地和销售分部组成的全球化网络中共有 1 万多名雇员，我们通过不懈努力，为医疗需求远未得到满足的肿瘤学和神经科学等多个医疗领域提供创新产品，以力争实现我们的 hhc 使命。获取更多信息，请访问 <http://www.eisai.com>。

synchronix

CERTARA 公司

Synchronix 是一个面向全球的医疗与法规撰写机构，它不参与招募受试者，不参与临床试验的实施。

Synchronix 总部地址：2951 Centerville Road, Suite 100 Wilmington, DE 19808

<http://www.synchronix.com> • 1-302-892-4800