

2023年9月



# 疾病研学：阿尔茨海默病

---

医药组

[lzhao@hzinsights.com](mailto:lzhao@hzinsights.com)

# 阿尔茨海默病近20年未有突破性药物，A $\beta$ 抗体药物获批给患者带来新希望

- 我国进入老龄化社会，60岁及以上人口数量及占全国人口比重逐年攀升，预计到2035年左右，我国60岁及以上老年人口将突破4亿，在总人口中的占比将超过30%。截止2020年，我国阿尔茨海默病（AD）患者数量已接近千万，随着老龄化加速，预计未来患者规模还将进一步扩大。目前AD的致病机制还不完全明晰，主流的观点是 $\beta$ 淀粉样蛋白和Tau蛋白假说。
- AD的诊疗过程分为检查、诊断和治疗三步。检查由临床量表评估、影像和实验室检查组成，其中量表的评估相对主观，影像和实验室检查可以提供病理相关的生物标志物信息。结合生物标志物以及临床症状两方面，可以对AD进行确诊。PET检查根据标记物质不同可分为：显示A $\beta$ 在脑中的分布情况的A $\beta$ -PET，并可以半定量评价；针对病理性错误折叠的Tau蛋白的tau-PET；评估脑内的葡萄糖代谢水平的FDG-PET。预计随着治疗药物和检查方法的可及性提高，早诊的需求也会迎来爆发式增长。
- AD的药物治理是需要终身服药的，但在我国近75%的患者服药时间在3年以下，当前治疗药物药效不佳，价格昂贵是患者渗透率低的主要痛点。目前患者可及的药物很少，近20年无新药获FDA批准，仅有多奈哌齐、盐酸美金刚等5款缓解症状的药品。国内市场中上述5款药品的原研企业暂据领先地位，随着近几年药品纳入集采，仿制药竞争激烈，药品价格大幅下降，患者渗透率也有提高。2021年以来，基于 $\beta$ 淀粉样蛋白假说设计的新药Aduhelm和Leqembi（均由渤健和卫材联合开发）陆续获FDA批准，礼来同路径的Donanemab也在FDA审评中。Leqembi和Donanemab均在国内提交了上市申请，不久也将惠及国内广大患者。但Aduhelm上市后争议较多，销售情况不佳，基于A $\beta$ 假说设计的新药的路径是否成功还要观察Leqembi的实际临床反馈和销售情况。
- 截止2023年1月，在ClinicalTrials注册的治疗AD的临床试验有187个，141种治疗药物，其中进入III期的36种，包括小分子、生物制剂等，涉及A $\beta$ 假说、tau蛋白假说、抑制神经炎症等多个病理机制。基于A $\beta$ 假说开发的疫苗可能是未来的一个突破口，干细胞治疗、基因治疗等新兴疗法也处在早期临床探索阶段，可能开辟新的思路。



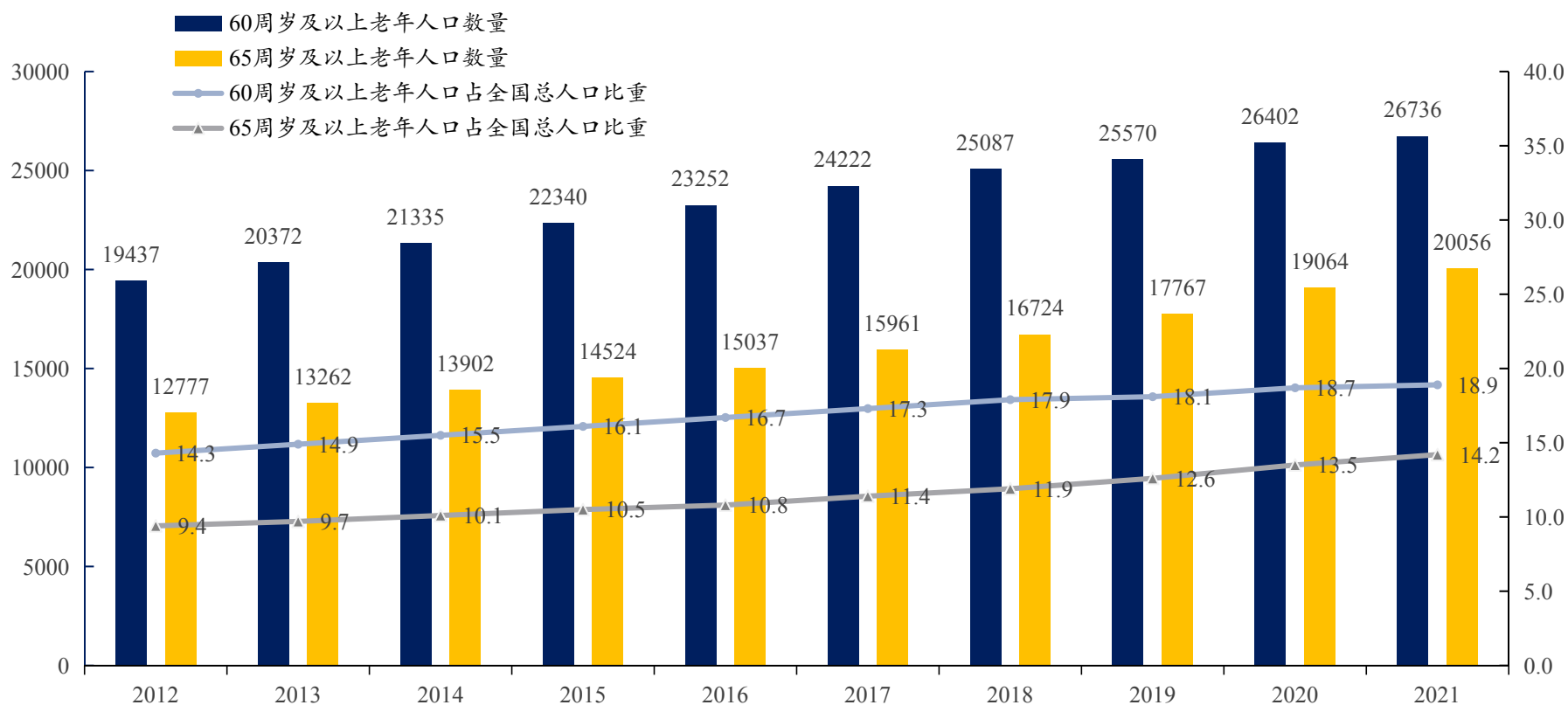
01

# 阿尔茨海默病致病机理 尚不明确

# 中国老龄化加速，65岁以上老人占比持续提升

## ● 我国老龄化程度日益加深：

2020年第七次全国人口普查显示，全国60岁及以上人口2.6亿人，占全国人口的18.7%；65岁以上1.9亿人，占13.5%。

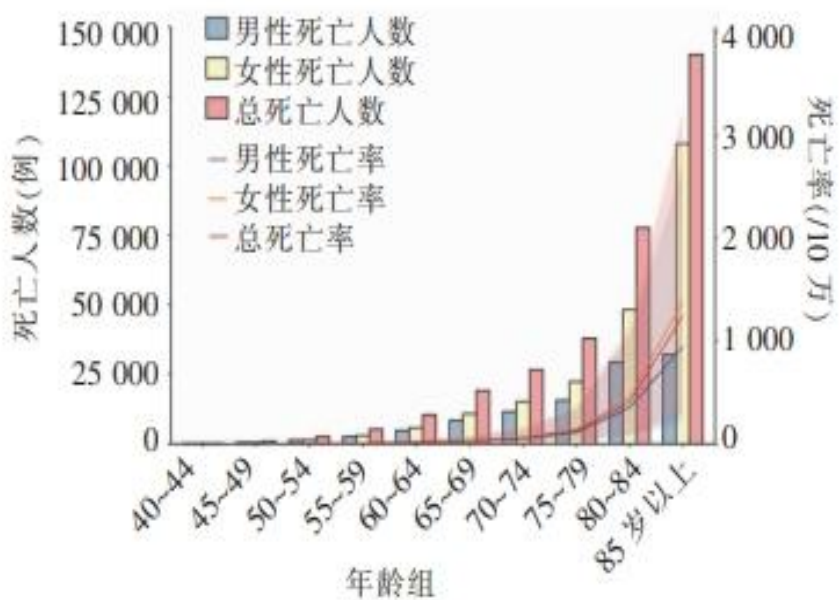
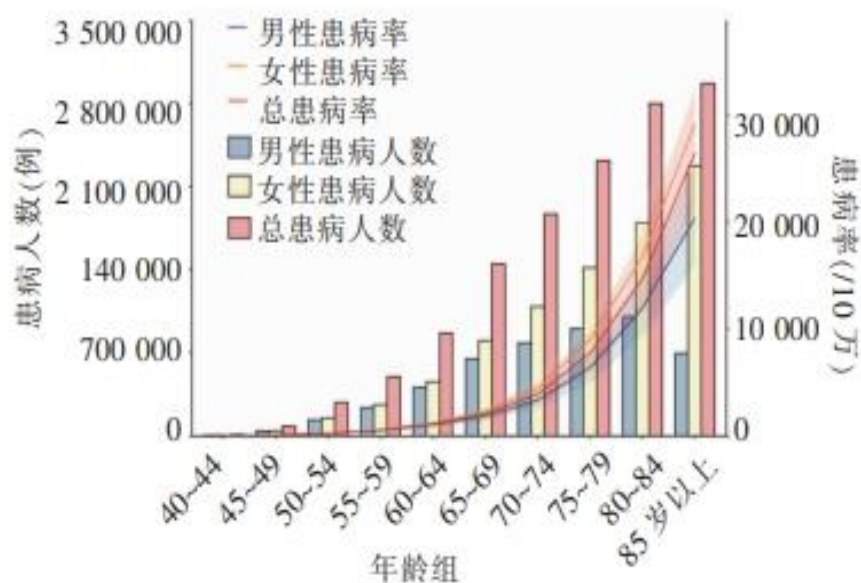


2012-2021年全国老年人口数量及占全国总人口比重

# 我国阿尔茨海默病患者近千万，女性患病率高于男性

## ● 我国阿尔茨海默病现状：

- 2020年，我国60岁以上人群中阿尔茨海默病（AD）患者983万例，约占痴呆患者总数的65%。另外，轻度认知损害（MCI）患病率15.5%，患者人数3877万例。
- 痴呆患者中血管性痴呆约占15-20%，路易体、额颞叶痴呆各占约5-10%。
- 2019年，因AD及其他痴呆死亡32万人，死因顺位由1990年第10位上升至2019年第5位。
- 假设983万患者中有500万患者服用药品，且药品年治疗费用为1W元，则对应500亿的潜在市场。



2019年我国AD及其他痴呆的分年龄患病和死亡情况

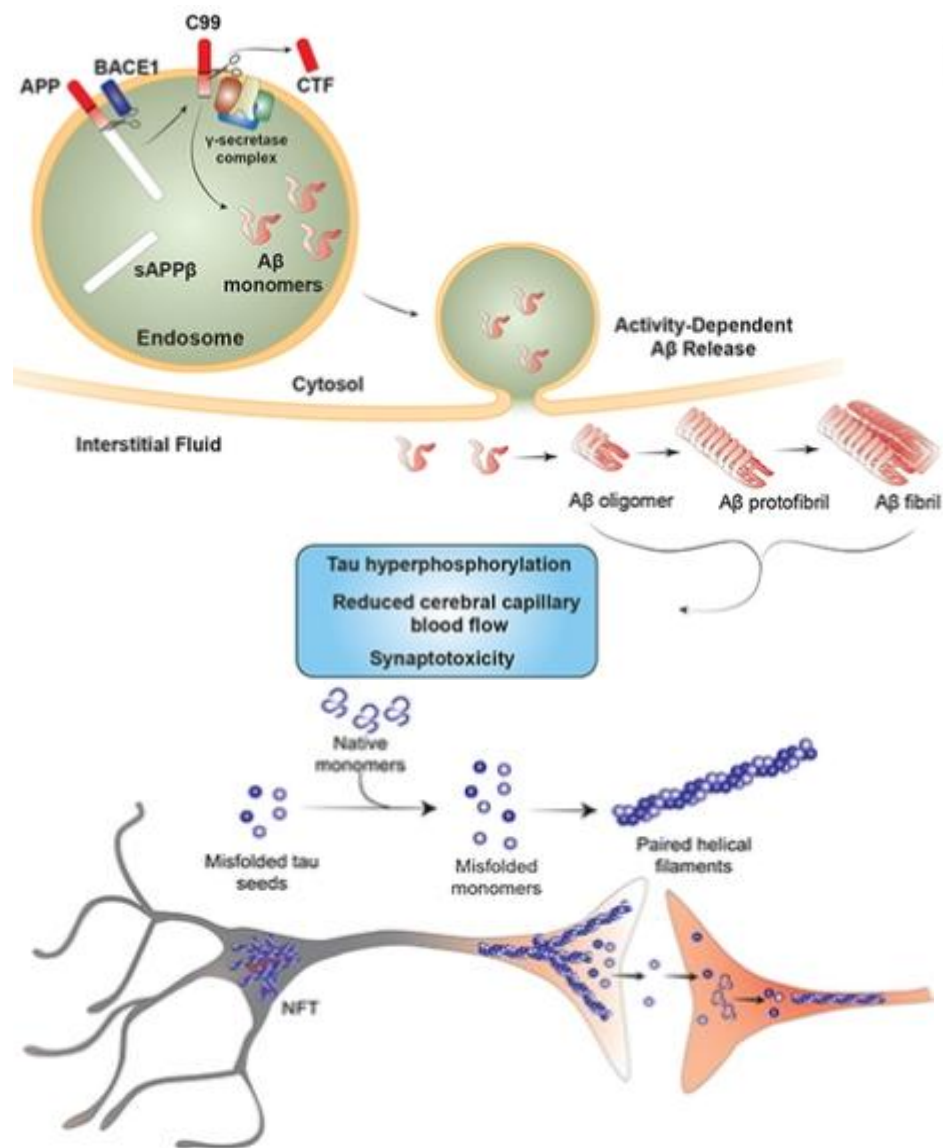
# 致病机理尚不明确， $\beta$ 淀粉样蛋白假说和Tau蛋白假说是主流

## $\beta$ 淀粉样蛋白假说:

- $A\beta$ 肽是淀粉样蛋白斑块的主要成分，由淀粉样前体蛋白 (APP) 代谢产生。
- 健康状态下，APP在膜附近被 $\alpha$ -分泌酶切割，释放出可溶性细胞外片段 sAPP $\alpha$  (与正常突触传递有关)
- 疾病状态下，被 $\beta$ -分泌酶 1 (BACE1) 切割，释放sAPP $\beta$ 与膜结合片段 (C99)。C99在膜内被 $\gamma$ -分泌酶复合物切割，产生 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$  (长度为40和42个氨基酸的 $A\beta$ 肽)
- $A\beta$ 肽聚集成低聚物和原纤维，对细胞功能产生许多影响，包括突触活性受损和突触丧失，脑毛细血管血流受损以及通过刺激tau过度磷酸化和其他途径直接促进tau病理。

## Tau蛋白假说:

- Tau 蛋白在微管组装和神经元轴突的稳定以及微管运输的调节中具有重要作用。
- 健康状态下，tau蛋白以可溶单体的形式存在。患者脑中，过度磷酸化的tau蛋白 (ptau) 错误折叠，聚集成不溶的成对的螺旋片段，最终形成神经原纤维缠结 (NTF)。





02

# 阿尔茨海默病诊断：量表评估、影像学和实验室检查多种方法学并用

# AD诊断：量表评估、影像学和实验室检查多种方法学并用

## 检查

- 临床评估（认知、行为、功能评估）
- 脑影像学检查（结构、功能影像学）
- 实验室检查（脑脊液、血液检查，基因测序）

## 诊断

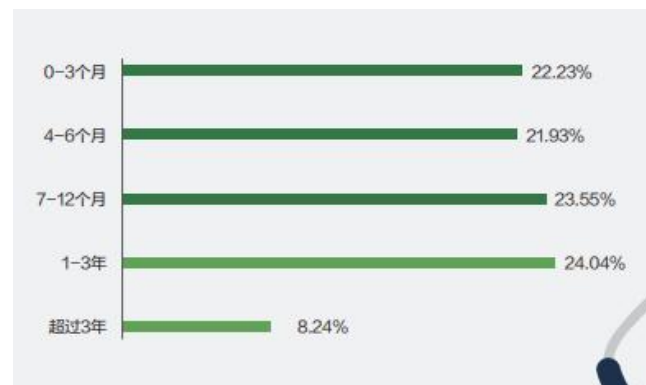
- 临床综合征定义(症状/体征)
- 生物学定义（ATN框架）
- 症状分期（0-6期）

## 治疗

- 认知症状的治疗
- 精神行为症状的治疗
- 中医药治疗

在我国，

- 约70%的患者在出现症状1年以内前往医院就诊，
- 近40%的阿尔茨海默病受访患者在1次就医后可确诊，
- 确诊患者中超过30%是重度症状。



出现症状到就诊的时间统计



确诊情况统计



病情状况统计



# AD 诊断：基于生物标志物以及临床症状两方面

- 现在对阿尔茨海默病的诊断主要依靠痴呆症状的临床评估，并结合生物标志物和影像学检查结果。
- 根据异常生物标志物的存在情况，分为a、b、c和d四个生物阶段。只具有A $\beta$ 沉积物阳性，而病理性tau标志物阴性的称为“AD的病理改变状态”；A $\beta$ 和tau标志物共存时定义为AD。
- 根据患者认知障碍的程度，划分为0期至6期共7个临床阶段。
- 0期指患者无临床症状也不存在生物标志物异常，但携带有确定使其发展为AD的基因的阶段；1期患者尚无症状但存在生物标志物异常；2期至6期患者分别有不同程度的认知损伤。
- 数字分期包含所有AD生物标志物，数字越大，表示病情越重。
- 当需要判断AD所处阶段和严重程度时，可以采用症状分期的数字加生物标志物谱的字母组合方式来描述。

字母	AT(N)特征	生物标志物类别	病理变化
a	A+T-(N)-	阿尔茨海默病的病理变化	阿尔茨海默病连续谱
b	A+T+(N)-	阿尔茨海默病	
c	A+T+(N)+	阿尔茨海默病	
d	A+T-(N)+	阿尔茨海默病和伴随可疑的非阿尔茨海默病的病理变化	

注：A+：表示A $\beta$ 聚集或相关的病理状态，异常生物标志物包括脑脊液A $\beta_{12}$ 降低或A $\beta_{12}$ /A $\beta_{10}$ 比值降低或A $\beta$ -PET摄取增多；T+：表示tau聚集或相关的病理状态，异常生物标志物包括血浆P-tau181或P-tau217或脑脊液P-tau升高、tau-PET摄取增多；(N)+：表示神经变性或神经元损伤，异常生物标志物包括MTA-MRI增加、FDG-PET代谢下降等

数字分期	症状分期	认知程度	症状描述
1	正常	无损害	无主观报告，也无客观证据表明近期认知能力下降或新发精神行为症状
2	临床前	无症状	主观认知下降(不限于记忆)或伴轻度的精神行为改变，但客观测试无认知障碍；或CDR 0.0分*
3	极早期	轻度损害	(1)主观认知下降，且客观测试证实认知障碍(可能主要不是遗忘)或精神行为评估的证据；(2)独立进行日常生活活动，但可能对较复杂的日常生活产生可检测的但轻度的影响；或(3)CDR0.5分*
4	早期	轻度痴呆	(1)进行性认知障碍会影响多个领域和精神行为障碍；(2)对日常生活产生明显的影响，主要损害工具性活动，不再完全独立，偶尔需要帮助；或(3)CDR1.0分*
5	中期	中度痴呆	(1)进行性认知障碍和精神行为改变。(2)对日常生活产生广泛的影响，基本功能部分受损，不能独立生活，经常需要帮助；或(3)CDR2.0分*
6	晚期	重度痴呆	(1)进行性认知障碍和精神行为改变，可能无法进行临床面试；(2)对日常生活产生严重的影响，包括自我照料在内的基本活动受损，完全依赖帮助；或(3)CDR3.0分*

注：\* CDR已成为AD痴呆临床分级的金标准。得分为0.0分表示正常；0.5分表示可疑痴呆；1.0分表示轻度痴呆；2.0分表示中度痴呆；3.0分表示重度痴呆  
来源：中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)

# 临床评估以量表为主，结果相对主观

目前临床评估的方法主要是通过各种量表，由具有一定资质的神经心理评估师或相关专业人员，按照主诊医师的要求对患者进行测试。计算机化的认知筛查也有一定的应用，但不能单纯依靠计算机筛查的结果作出诊断。

评估类型	测试名称	特性
综合认知评估	简易精神状态检查(MMSE)	检出痴呆的性能较高，对MCI有可接受的准确性
	蒙特利尔认知评估(MoCA)	检出痴呆的敏感度高，特异度低，对MCI的性能中等
	安登布鲁克认知检查(ACE-R)	检出痴呆和 MCI的性能较高
	阿尔茨海默病评估量表-认知(ADAS-cog)	主要用于AD痴呆药物临床试验的结局评估（与ADL联用组成iADRS量表）
单领域认知评估	中文版故事延迟回忆 (DSR)	检出情景记忆障碍的性能高
	中文版波士顿命名测试-30项	检出语言障碍的性能中等
	画钟测试-复制图形 (CDT-CG)	检出视空间结构障碍的性能较高
	中文版连线测试-B(TMT-B)	检出执行功能障碍的性能较高
行为评估	神经精神问卷(NPI)	检出精神行为障碍的性能中等
功能评估	日常生活活动量表 (ADL)	检出生活功能障碍的性能高

# ATN三类生物标志物，揭示疾病演变

## ● 体液（脑脊液、血浆等）标志物检测

2023年7月16日，阿尔茨海默病协会国际会议（AAIC）公布了最新的AD诊断指南草案，将生物标志物分为三大类：

- ① **AD 核心生物标志物**：反映 A $\beta$  积聚的生物标志物（A）和 tau 病理生物标志物（T）；
- ② **在 AD 发病机制中很重要，但也涉及其他神经退行性疾病的非特异性生物标志物**：神经元变性或损伤的生物标志物（N）和炎症/免疫生物标志物（I）；
- ③ **非 AD 病理生物标志物**

脑脊液标志物相比血浆标志物对疾病预测的准确率更高，但因是侵入性检查，其临床应用有限制。

## ● 基因测序

- ① 约1%的AD患者携带致病基因突变：APP基因、早老素1（PSEN1）基因或PSEN2基因；
- ② 约58%的患者携带至少一个APOE $\epsilon$ 4等位基因。



# 结构影像学和功能影像学是疾病诊断的重要方法

## ● 结构影像学

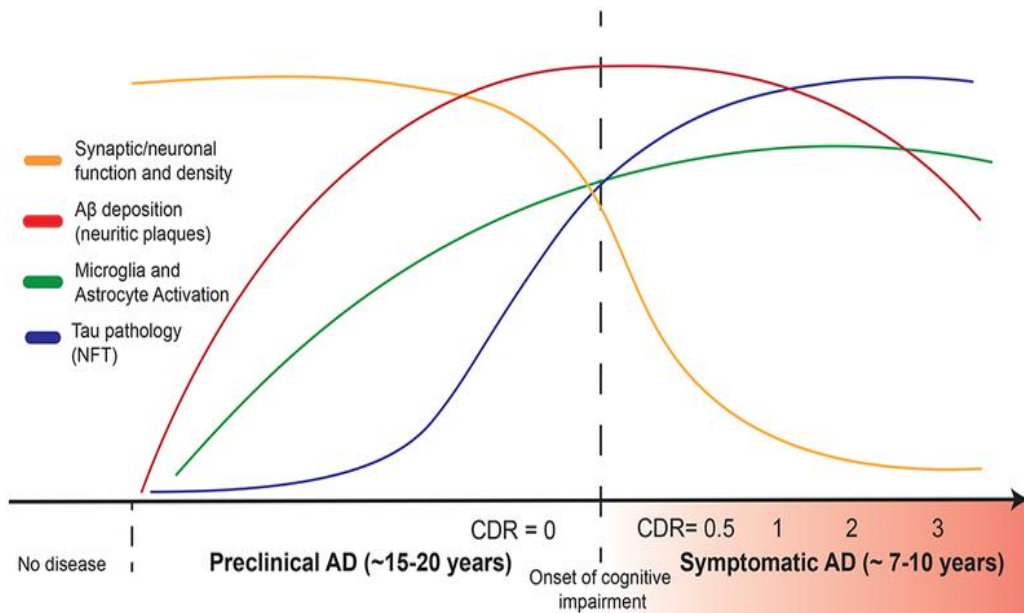
磁共振成像（MRI）对脑组织的成像清晰，常作为首选检查；无法进行MRI检查的可以使用多层CT薄层扫描代替。

## ● 功能影像学

正电子发射型计算机断层显像（PET），根据标记物质不同可分为：

- ① A $\beta$ -PET：显示A $\beta$ 在脑中的分布情况，并可以半定量评价；
- ② tau-PET：针对病理性错误折叠的Tau蛋白；
- ③ FDG-PET：评估脑内的葡萄糖代谢水平。

目前，国内可开展PET检查的医院数量不多，检查费用高昂且未纳入医保，显像的读取存在主观性，临床应用比较局限。



# 三类PET显像剂，助力AD早诊断

试剂分类	试剂名称	优点	缺点	国内研发企业和阶段
A $\beta$ 靶向PET显像剂	<sup>11</sup> C-PIB	第一代技术，可以在AD早期、MCI阶段，甚至更早期探测到脑内的老年斑，使诊断窗口前移，相比葡萄糖代谢显像可更早地诊断临床前期和前驱期的AD	<sup>11</sup> C半衰期较短(20.3 min)，对路易体痴呆和中晚期AD鉴别诊断不理想	2022年7月，Neuraceq（先通医药拥有国内权益）的上市申请被受理，2023.9.15获批上市
	Amyvid（ <sup>18</sup> F-贝他吡）	第二代技术，由礼来研发，2012年获FDA批准； <sup>18</sup> F标记半衰期更长(109.8 min)，与A $\beta$ 斑块结合的特异性更高	在体内有一定的脱氟现象，皮质保留较 <sup>11</sup> C-PIB低，导致白质非特异性结合相对较高，图像信噪比低	
	Neuraceq（ <sup>18</sup> F-比他班）	第二代技术，由LMI公司研发，2014年获FDA批准；与A $\beta$ 斑块结合的特异性更高，提高了脂溶性以更好地穿透血脑屏障	白质非特异性结合力较强，在正常脑组织中清除速度较慢	
	Vizamyl（ <sup>18</sup> F-美他酚）	第二代技术，由GE医疗研发，2013年10月获FDA批准；与A $\beta$ 斑块结合的特异性更高，皮质保留与 <sup>11</sup> C-PIB类似		
Tau靶向PET显像剂	Tauvid（ <sup>18</sup> F-他普西）	由礼来研发，2020年5月获FDA批准，是目前唯一获批的tau蛋白显像剂；与A $\beta$ 相比，Tau蛋白尺寸更大可以提供多个结合位点，获得质量更高的图像，能从病理学角度评估AD病情严重程度	选择性较低，存在机制不明的与AD无关的脑沉积区	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2020年10月，东诚药业投资的新旭生技<sup>18</sup>F-APN-1607获批开展临床III期试验；</li> <li>• 先通医药拥有<sup>18</sup>F-MK-6240国内权益</li> </ul>
	<sup>18</sup> F-MK-6240	选择特异性及药代动力学皆较好	/	
其他PET显像剂	<sup>18</sup> F-FDG（ <sup>18</sup> F-脱氧葡萄糖）	可早期发现AD患者脑葡萄糖代谢改变，有助于识别MCI并预测其转归	无病理特异性，在鉴别AD与其他类型的痴呆时存在一定的局限性	东诚药业、中国同辐和江苏华益拥有生产销售批文

# 多种PET显像剂联合使用助力AD早诊

- 持续性或进行性原因不明的轻度认知损害患者或临床鉴别诊断困难的痴呆患者，首选 $^{18}\text{F}$ -FDG PET显像，如低代谢模式无特异性可继续完善 $\text{A}\beta$ -PET显像。
- 有明确认知功能下降，考虑诊断为“可能的阿尔茨海默病”，但临床表现不典型、可能有混合病因时，推荐行 $\text{A}\beta$ -PET显像（或脑脊液 $\text{A}\beta$ 测定），如果 $\text{A}\beta$ -PET呈阴性，可继续完善 $^{18}\text{F}$ -FDG PET显像。
- **$\text{A}\beta$ -PET的局限性：**
  - ① 不能评估AD病人病情严重程度。研究结果显示，PIB-PET成像与AD严重程度不相关。这与AD病人脑淀粉样蛋白沉积趋于稳定有关。
  - ② 部分正常老年人存在与MCI和AD相似的额叶、外侧颞叶和顶叶淀粉样蛋白沉积。说明淀粉样蛋白PET阳性并不能诊断AD。
  - ③ 现有的 $\text{A}\beta$ -PET示踪剂与不溶性片状淀粉样蛋白结合率高，而与临床症状相关性更高的可溶性淀粉样蛋白低聚物结合率低。

## 早诊需求大，但国内显像剂产品选择不多

- 目前我国综合医院门诊早期痴呆诊断率仅0.1%，PET显像剂 $^{18}\text{F}$ -FDG，东诚药业和中国同辐呈现双寡头格局，江苏华益2019年6月获批。先通医药氟[ $^{18}\text{F}$ ]贝他苯注射液2023.9.15获批，是国内首个获批的 $\text{A}\beta$ -PET显像剂。

# 临床分期的金标准：CDR量表

- CDR用于评估认知和功能两个方面，包括记忆力、定向力、判断力和解决问题能力、社会事务、家庭和爱好、个人料理6项。记忆力（M）为主要项，其他5项为次要项，当M=0.5，CDR≠0，只能=0.5或1。
- CDR总分（CDR global score, CDR-GS）得分为0-3分；CDR各项分数之和（CDR sum of the boxes, CDR-SB），合计18分。两种计分方法具有很好的相关性。
- 研究显示，CDR-SB能够区分极轻度和轻度AD，并可预测其进展。CDR-GS为0.5分的AD，每年CDR-SB增加1.43分；CDR-GS为1分的AD，每年CDR-SB增加1.91分，基本呈现线性进展模式。

项目	无痴呆 CDR=0	可疑痴呆 CDR=0.5	轻度痴呆 CDR=1.0	中度痴呆 CDR=2.0	重度痴呆 CDR=3.0
记忆力	无记忆力缺损或只有轻度不恒定的健忘	轻度持续的健忘；对事情能部分回忆；属“良性”健忘	中度记忆缺损；对近事遗忘突出，有碍日常活动的记忆缺损	严重记忆缺损；能记住过去非常熟悉的事情；新材料则很快遗忘	严重记忆丧失；仅存片断的记忆
定向力	能完全正确定向	除时间定向有轻微困难外，能完全正确定向	时间定向有中度困难；对检查的地点能定向；在其他地点有可能有地理性失定向	时间定向有严重困难；通常对时间不能定向，常有地点失定向	仅有人物定向
判断力+解决问题的能力	能很好的解决日常问题，处理职业事务和财务；判断力良好，与过去的水平有关	在解决问题、判别事物间的异同点方面有轻度缺损	在解决问题，判别事物间的异同点方面有中度困难，社会判断力通常保存	在解决问题、判别事物间的异同点方面有严重损害；社会判断力通常受损	不能做出判断，或不能解决问题
社会事务	在工作、购物、志愿者和社会团体方面独立的水平与过去相同	在这些活动方面有轻微损害	虽然可能还参加但已不能独立进行这些活动，偶尔检查是正常	不能独立进行室外活动，但可被带到室外活动	不能独立进行室外活动，病重的不能被带到室外活动
家庭+爱好	家庭生活、爱好和需用智力的兴趣均很好保持	家庭生活、爱好和需用智力的兴趣轻微受损	家庭活动轻度障碍是肯定的，放弃难度大的家务，放弃复杂的爱好和兴趣	仅能做简单家务、兴趣保持的范围和水平都非常有限	丧失有意义的家庭活动
个人料理	完全有能力自我照料	完全有能力自我照料	需要督促	在穿着、卫生、个人财物保管方面需要帮助	个人料理需要很多帮助经常二便失禁

表4 总体筛查和评估框架<sup>55-57</sup>

筛查评估工具	轻度认知损害			痴呆		
	分界值	敏感度	特异度	分界值	敏感度	特异度
CDR-GS(0-3分)/CDR-SB(0-18分)	≤0.5/0.5-4.0	0.80	1.00	≥1.0/4.5-18.0 ≥1.0/4.5-9.0 <sup>a</sup> ≥2.0/9.5-15.5 <sup>b</sup> ≥3.0/16.0-18.0 <sup>c</sup>	0.95	1.00

注：CDR-GS为临床痴呆评定量表(CDR)总分；CDR-SB为CDR各项分数之和；上角标a、b、c分别表示诊断轻度、中度、重度痴呆的分界值，其敏感度、特异度数据尚不明确



03

# 阿尔茨海默病治疗： A $\beta$ 抗体药物给患者带来新希望



# A $\beta$ 抗体类药物是目前唯一获批上市的可延缓疾病进展的药物

临床分期	临床前	极早期 (MCI)	早期	中期	晚期
认知症状改善			加兰他敏	盐酸美金刚	
			多奈哌齐、利斯的明		
延缓疾病进展	仑卡奈单抗等A $\beta$ 抗体类药物				
精神症状改善	抗抑郁药物等				
中药治疗			补肾、化痰、活血		
非药物治疗	生活方式干预、认知训练、心理治疗等				

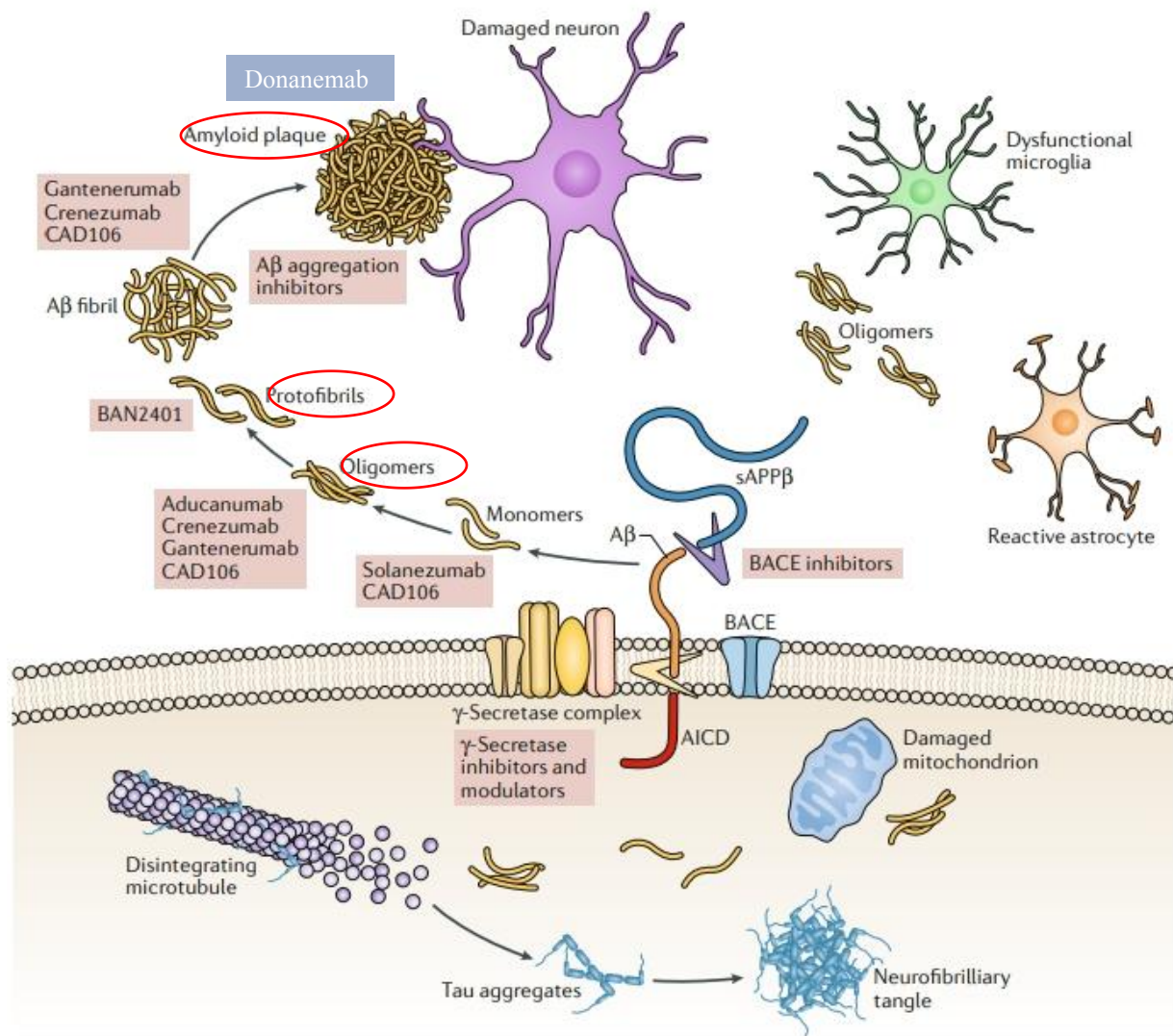
- A $\beta$ 抗体类药物是目前唯一获批上市的可延缓疾病进展的一类药物，首款药物Aducanumab于2021年获FDA批准。2023年7月FDA完全批准了第二款药物Lecanemab。
- 在A $\beta$ 抗体类药物上市前，AD的治疗目的主要是改善认知和精神症状，这些药物上市时间大多很早，治疗效果有限，无法改变AD患者的疾病进展。改善认知症状药物分为胆碱酯酶抑制剂和NMDA受体拮抗剂两大类。
- 精神行为症状改善类药物获批的适应症主要是针对抑郁症、精神分裂症等精神疾病，不是AD治疗的一线方案，仅在AD患者出现精神类症状时使用，一般用药时间3-6个月。
- 日本卫材（多奈哌齐、仑卡奈单抗的原研企业）和丹麦灵北制药（盐酸美金刚的原研企业）在AD治疗领域处于比较领先地位，国内药企目前主要以仿制为主。

# 靶向A $\beta$ 抗体上市破局，给患者带来新希望

药物名称	应用范围	作用机制	国外上市时间 (原研药企)	国内上市时间	全球市场规模	年治疗费用	临床研究关键数据
Aducanumab 阿杜那单抗 (Aduhelm)	AD源性MCI 和轻度AD	A $\beta$ 聚集体	2021年6月 (渤健/卫材)	2023年2月 申报临床	480万美元 (2022)	2.82万 美元(原 5.6万)	III期EMERGE试验：共1638位早期AD患者，高剂量组547，安慰剂组548，接受治疗18个月 后，CDR-SB评分与安慰剂组相比降低了23%， 患者脑内的淀粉样蛋白以药物剂量依赖的方式 得到清除。
Lecanemab 仑卡奈单抗 (Leqembi)	临床前AD、 AD源性MCI 和轻度AD	A $\beta$ 原纤维	2023年7月 <b>完全批准</b> (渤健/卫材)	2022年12 月提交上 市申请， 2023年2月 纳入优先 审评	2028年预计 30亿美元	2.65万 美元	III期Clarity-AD研究：共1795位早期AD患者， 基线平均CDR-SB评分为3.2，每两周静脉注射 一次，接受治疗18个月 后，CDR-SB的临床衰退 幅度与安慰剂组相比减缓27%， 评分值差异为-0.45 (1.21 vs 1.66)； 淀粉样蛋白相关影像学异常 在仑卡奈单抗中的总发病率为21.3%， 安慰剂组为9.3%。
Donanemab	AD源性MCI 和轻度AD	A $\beta$ 斑块	2023年Q2 二次提交 BLA (礼来)	2023年1月 获突破性 治疗药物 认定	2028年预计 19亿美元	-	III期TRAILBLAZER-ALZ 2试验：共1736位早期 AD患者，每四周静脉注射一次，接受治疗 18个月 后，CDR-SB的临床衰退幅度与安慰剂组 相比减缓29%，评分值差异为-0.7 (1.72 vs 2.42)；淀粉样蛋白相关影像学异常在 Donanemab中的总发病率为36.8%， 安慰剂组为14.9%。试验组治疗相关死亡3例。

- 开发成本高，研发周期长，失败率高。Aduhelm从2007年开始合作开发到2021年获批，投入超过了50亿美元。强生、辉瑞、罗氏等大型药企均有尝试但纷纷折戟。
- 产品定价高，初代产品获益不明显，患者渗透率不理想。2022年接受Aduhelm治疗的患者人数仅数百人。关注新一代产品Leqembi的销售情况。
- 国内恒瑞医药有同类产品进入临床，代号SHR-1707，处于I期临床试验中，2023年3月首例患者入组，计划入组41例，目前登记入组3例。

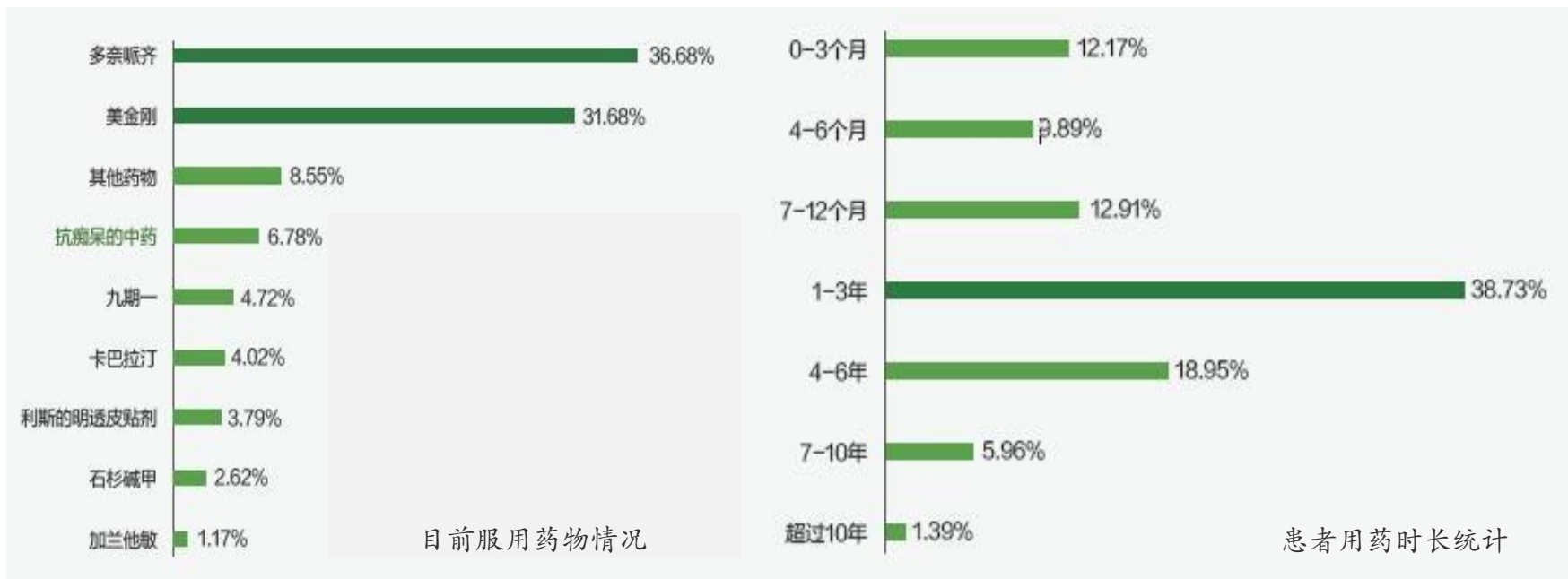
# 抗A $\beta$ 药物的靶点选择：已上市的药物针对A $\beta$ 低聚体或者A $\beta$ 原纤维



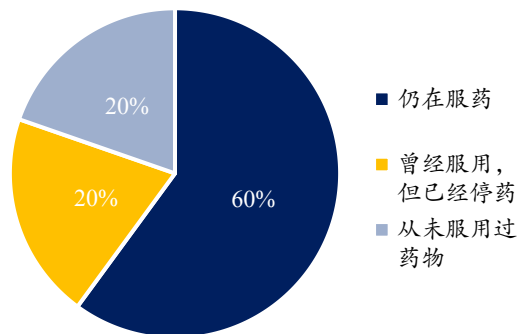
- 已上市的Aduhelm针对A $\beta$ 低聚体，Leqembi针对A $\beta$ 原纤维
- 审批中的Donanemab主要针对A $\beta$ 斑块
- 靶向A $\beta$ 单体的Solanezumab（礼来）、A $\beta$ 低聚体和纤维的Crenezumab和Gantenerumab（罗氏）均已夭折
- $\beta$ -分泌酶1（BACE1）介导的APP裂解是A $\beta$ 生成的第一步，BACE抑制剂可从上游对淀粉样蛋白的级联产生干扰。但BACE1与部分正常蛋白酶具有结构相似性，易产生脱靶效应。相关药物多因人体毒性较大而终止。
- $\gamma$ -分泌酶抑制剂（GSI）可抑制A $\beta$ 的产生。但现有的GSI的选择性较低，可能抑制其他蛋白质的加工引起严重的副作用。目前相关的临床试验也都已经终止。

# AD用药多奈哌齐、美金刚占据市场主流，疗效不佳是现有药物的主要痛点

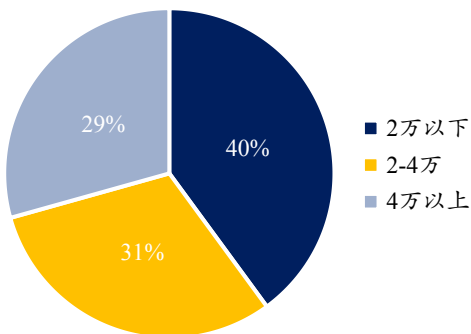
## 我国阿尔茨海默病患者用药情况调查（2020）



患者服药情况



人年均治疗费用



- 价格昂贵 ..... 64.87%
- 疗效不佳 ..... 63.79%
- 副作用较多 ..... 34.74%
- 虽然是同一种药，不同牌子的效果不一样 ..... 20.46%
- 用药不方便 ..... 12.86%

现有药物主要痛点

# 近20年无新药获批，国内仿制药竞争激烈

药物名称	应用范围	作用机制	FDA批准时间 (原研药企)	国内上市时间	全球市场规模	中国市场规模	国产代表企业
他克林	/	胆碱酯酶抑制剂	由盐野义研发，1993年获FDA批准上市，2012年因副作用退市				
多奈哌齐	轻至重度AD		1996 (卫材)	1999, 原研进口; 2001, 植恩生物首仿	6.83亿美元 (2021)	4亿元 (2021)	华海药业、 豪森药业等15家
利斯的明 (卡巴拉汀)	轻至中度AD型 痴呆 (2013年 获批治疗重度)		2000 (诺华)	2000,原研进口; 2018,京新药业首仿(胶囊) 2020,绿叶制药(透皮贴剂)	4.5亿美元 (2018)	/	京新药业等3家、 绿叶制药 (唯一透皮贴剂)
加兰他敏	轻至中度 AD型痴呆		2001 (强生/武田)	原研未引进; 2003, 康恩贝首仿	1.5亿美元 (2018)	4058万元 (2022, 样本医院 市场)	吴中医药、 康恩贝等16家
石杉碱甲	痴呆和 记忆障碍		1999, FDA批准 作为食品添加剂	1996,上海药物所原研	/	/	复旦复华等13家
盐酸 美金刚	中度至重度 AD型痴呆	NMDA受 体拮抗剂	2003 (灵北制药)	2006,原研进口; 2013,联邦制药首仿(胶囊) 2020,苑东生物 (缓释胶囊)	6亿美元 (2018)	5.8亿元 (2020)	联邦制药、苑东生 物、石药欧意等34 家
甘露特钠 胶囊	轻至中度AD	调节肠道 菌群	未获批	2019年11月, 绿谷制药 原研	/	约几千万	绿谷制药

• 除利斯的明透皮贴剂以外，大部分药物已成为集采品种，国内仿制药企业竞争激烈。

• 九期一作为新药2019年底获批上市，2021年底进入医保，2020年收入767万元。

# 传统药物集采降价显著，患者渗透率提升

药物名称	生产企业	治疗方案	2021年国内 样本医院销售额 (万元)	2021年国内 样本医院销售量 (万片)	产品规格	单价 (元)	
多奈哌齐	卫材	起始剂量一次 5mg，一日1次， 至少4周后增加剂 量至一次10mg	3591	262	5mg	13.58	
	豪森药业		15	9.1	5mg	1.65	
	华海药业		1014	767	5mg	1.32	
	植恩生物		1346	1176	5mg	1.15	
	卫材		3114	134	10mg	23.24	
	华海药业		115	49.7	10mg	2.3	
	2021合计		/	9196	2398	/	3.84
	2020合计		/	16086	1934	/	8.32
盐酸 美金刚	灵北制药	起始剂量每日 5mg，每隔1周增 加剂量，最高每 日20mg	5886	642	10mg	9.17	
	联邦制药		119	12.2	10mg	9.73	
	白云山		431	375	10mg	1.15	
	洞庭药业		318	293	10mg	1.09	
	石药欧意		76	460	10mg	0.16	
	2021合计		/	7202	2280	/	3.16
	2020合计		/	20205	1840	/	10.98

集采后，国产仿制药抢占大量患者资源，但原研药依靠高单价仍保有绝对的销售额领先。随着竞争的进一步加剧，原研药覆盖患者比例可能进一步减少。

# 精神类药物可缓解部分症状，但可能加重认知损害

药物名称	药物类型	主要适应症	FDA批准时间	国内上市时间	治疗效果	国产代表企业
奥氮平	非典型 抗精神病药	精神分裂症	1996	1999	使用6个月NPI总分下降45.6%，9个月攻击和激越症状减轻	豪森药业、齐鲁制药等26家
利培酮		精神分裂症	1993	1999	使用6个月NPI总分下降43.5%，9个月激越、攻击和幻觉、妄想症状减轻	齐鲁制药、绿叶制药等20家
喹硫平		精神分裂症	1997	2000	使用6个月NPI总分下降33.3%，6周或26周对焦虑无效	东阳光药业等15家
阿立哌唑		精神分裂症	2002	2006	使用10周，精神行为症状与安慰剂相当	康弘药业、华海药业等17家
匹莫范色林	选择性 5-羟色胺 受体激动剂	帕金森幻觉	2016	未进口	AD痴呆6周,幻觉和妄想缓解，耐受性可接受，对认知无负面影响，但至12周则效益消失	天士力、华中制药正在开展生物等效性试验
丁螺环酮		广泛性焦虑障碍	1982	原研未进口，1999北大医药首仿	治疗痴呆患者9周，言语攻击和躯体攻击缓解率分别为68.6%和41.8%	恩华药业、华素制药、北大医药
坦度螺酮		抗焦虑	1996 (日本)	2003	治疗AD和VaD患者2周或4周，NPI评分及妄想、激越、抑郁和焦虑亚项分数显著改善，无严重不良反应。	科瑞德制药、北大医药
西酞普兰	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	重度抑郁症	2002	2006	治疗AD痴呆9周，躁动/攻击、幻觉以及NPI总分较安慰剂改善,但会加重认知损害(MMSE-1.05分)	科伦药业、华海药业等25家

# 药企也在探索中药在阿尔茨海默症领域的功效

药物名	研发公司	研发阶段	应用范围	人年均治疗费用	临床结果/进展
银杏叶提取物 EGb761	益普生	2013年进口	血管性痴呆	约1500元 (26元/40mg*15)	200mg/d, 治疗轻中度AD患者22~24周, 认知(SKT:SMD=-1.69)、行为(NPI:SMD=-1.67)和功能(ADL:SMD=-1.34)以及总体(CGIC:SMD=-1.63)均优于安慰剂
	德国威玛舒培博士药厂	2014年进口	用于脑部、周围血液循环障碍	约2000元 (45元/40mg*20)	
清宫寿桃丸	津药达仁堂	已上市	早期AD	约11万元 (1500元/7g*10)	14g/d, 治疗52周, 认知改善优于安慰剂(ADAS-cog:-2.76 vs 1.25, P<0.001)
天智颗粒	仲景宛西制药	已上市	中期AD	约2700元 (50元/5g*10)	15g/d, 治疗痴呆患者6个月, 认知改善优于安慰剂, 对功能无明显优势, 但对VaD患者精神行为症状有益
黄连解毒汤颗粒	/	已上市	晚期AD	/	治疗痴呆患者12周, 临床改善率(RR=1.27, P=0.004)和功能水平都优于安慰剂(ADL:MD=-3.40, P<0.00001)
五加益智颗粒	济生堂 (康弘药业)	IIb期	轻中度AD	/	2021/06首患入组, 计划入组132(已入组134)
养血清脑丸	天士力	II期	轻中度AD	/	2021/11首患入组, 计划入组216(已入组3)

- 中药的研发成本相对较低, 阿尔茨海默病的市场规模高达数百上千亿, 以小博大, 未来中药企业的尝试可能会更多。



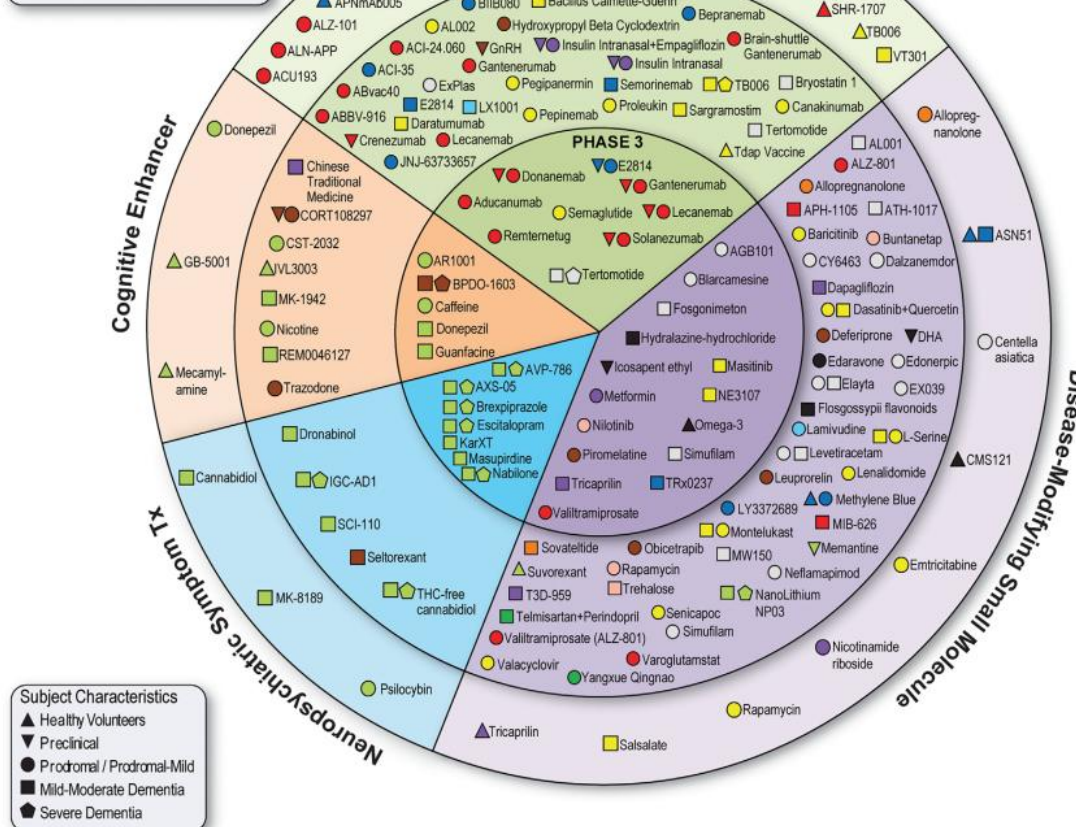
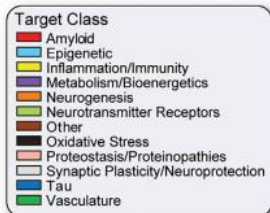


04

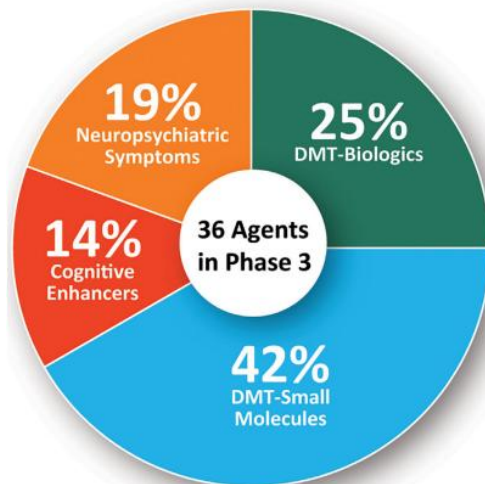
# 阿尔茨海默病药物研发， 大药企各显神通

# 小分子药物近半壁江山，生物药势头猛烈

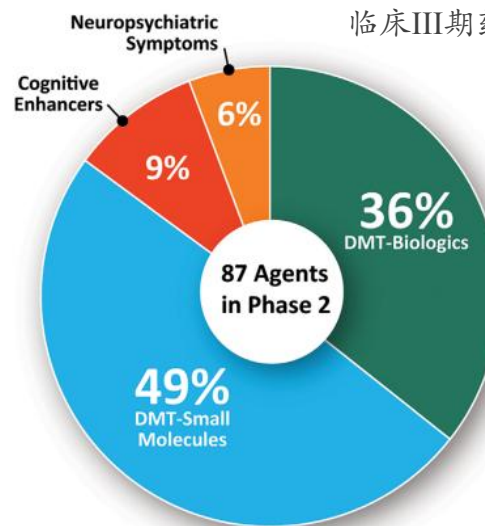
## 2023 Alzheimer's Drug Development Pipeline



2023年治疗阿尔茨海默病的临床试验药物



临床III期药物的作用机制



临床II期药物的作用机制

# 临床研究药物汇总I：礼来紧随其后，罗氏锲而不舍

药物名	研发公司	治疗机制	临床进展
Remternetug	礼来	Donanemab的后续产品，机制类似	2022年8月开始三期临床，预计2025年2月完成
ABBV-916	艾伯维	类似Donanemab	2024年12月完成二期临床
ALZ-801	Alzheon	抑制A $\beta$ 形成低聚物	III期试验进行中，预计2024年6月完成； 前期试验发现治疗后生物标志物水平较基线有所下降
MEDI1814	阿斯利康	针对A $\beta$ 42单体	2020年12月至今无报道
ACU193	Acumen	针对A $\beta$ 低聚体	2021年6月开始一期临床，预计2023年3月完成
Trontinemab	罗氏	gantenerumab的新版本，针对A $\beta$ 原纤维，结合人转铁蛋白受体的Fab片段附着在gantenerumab的效应域(Fc)上，更容易穿过血脑屏障，可以远低于亲本抗体的剂量刺激免疫细胞清除斑块，而不会引发内皮细胞或其他携带转铁蛋白受体的旁观者细胞的免疫反应	2021年3月开始一期临床，预计2025年1月完成
DNL919	Denali / 武田	TREM2激动剂抗体，激活小胶质细胞吞噬淀粉样蛋白	2022年7月开始一期临床，预计2023年7月完成
IBC-Ab002	IBC	PD-L1，刺激外周免疫系统向大脑招募调节性T细胞和单核细胞以改善淀粉样蛋白清除和抑制炎症	2022年10月开始一期临床，预计2024年底完成
PRX012	Prothena	针对A $\beta$ 原纤维，采用皮下注射	尚无临床注册信息

# 临床研究药物汇总II：药企尝试多种机理

药物名	研发公司	机制分类	治疗机制	应用范围	临床进展
琥珀酸八氢吡啶片	通化金马	神经递质受体	乙酰胆碱酯酶抑制剂，增加大脑中乙酰胆碱的浓度	轻中度AD	2022年III期试验患者已全部出组，数据分析中
Blarcamesine	Anavex	保护突触/神经元	Sigma-1受体激动剂，改善氧化应激，蛋白质错误折叠，线粒体损伤和炎症	早期AD	2022年12月公布的一项509位早期AD患者的2b/3期试验顶线分析显示，治疗48周后，药物减缓了ADAS-Cog下降45% (-2.26 vs -4.11) 完整试验预计2023年12月完成
Simufilam	Cassava	保护突触/神经元	细丝蛋白抑制剂，稳定A $\beta$ 和受体相互作用，可能影响Tau蛋白磷酸化	轻至中度AD	两项III期试验进行中，最早2023年10月读出；II期结果显示治疗后脑脊液中的生物标志物有下降，但量表评分变化很小
NE3107	BioVie	抑制炎症	MAPK-1/3抑制剂，减少促炎因子NF $\kappa$ B的激活	轻至中度AD	III期试验进行中，预计2023年9月完成
Tricaprilin	Cerecin	调节代谢	诱导酮症，改善线粒体和神经元功能	轻度至中重度AD	第一代药物AC-1204，III期临床结果与安慰剂组无差别。第二代药物AC-SD-03 PK结果更好，III期临床试验预计2024年2月完成。
AGB101	AgeneBio	突触/神经元	抑制突触蛋白SV2A（抑制海马神经元过度活跃）	轻度AD	患者入组进程比较迟缓，III期试验改为IIb期，2022年11月已完成，结果分析中
TRx0237	TauRx	Tau蛋白	Tau蛋白聚集抑制剂	轻至中度AD	2012-2016年的三项III期临床试验结果均未达到设计终点。2023年4月完成新的III期试验，尚在分析
Semaglutide	诺和诺德	代谢	GLP-1受体激动剂（改善大脑中的胰岛素信号，减少神经炎症）	早期AD	III期试验进行中，预计2026年10月完成；真实世界研究发现，与安慰剂相比，服用GLP-1激动剂的2型糖尿病患者患痴呆的风险降低了53%

除了A $\beta$ 沉积机制外，过度磷酸化的tau蛋白（p $\tau$ ）聚集成成对的螺旋片段，导致神经原纤维缠结（NFT）和持续的免疫反应和炎症也是AD的病理特点，针对这些药企设计了不同的药物。

# 临床研究药物汇总III：疫苗也是多家药企尝试的研发方向

药物名	研发公司	治疗机制	应用范围	临床进展
Tertomotide	GemVax & Kael	人类端粒酶逆转录酶 (hTERT)类似物，在非癌细胞中具有抗炎抗氧化的作用	原作为癌症疫苗开发，目前针对AD进行临床开发	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2021年，在韩国开展的针对中重度AD的II期结果显示，仅高剂量组达到了主要终点，但与安慰剂组比没有统计学差异；</li> <li>• 2022年，在美国开启针对轻中度AD的II期临床，预计2024年9月读出；</li> <li>• 同年在韩国开启针对中重度AD的III期临床，预计2026年4月读出。</li> </ul>
Amilomotide (CAD-106)	诺华	引发对A $\beta$ 的抗体反应，同时避免炎症性T细胞活化	轻至中度AD	2015年开启II/III期试验，2019年诺华终止开发
ABvac40	Araclon	引发对A $\beta$ 的抗体反应，靶向A $\beta$ 40 C末端	轻至中度AD	2022年宣布的部分II期结果显示，安全性和安慰剂无显著安全区别，接种6剂可导致抗A $\beta$ 40特异性抗体水平的显著升高。
ACI-24	AC Immune / 强生	激发针对A $\beta$ 寡聚体和焦谷氨酸A $\beta$ 的抗体反应	早期AD	2023年1月发布Ib/II期试验的中期分析显示，低剂量队列未发现安全问题，最快在接种后第六周（接种第二剂疫苗后两周）可激发抗A $\beta$ 抗体反应。
ACI-35		引发针对磷酸化tau蛋白的某些病理构象的抗体反应	早期AD	2022年12月发布Ib/IIa试验结果显示，所有参与者在注射后两周均对磷酸化tau蛋白产生抗体反应。大多数也产生了对成对螺旋细丝和非磷酸化tau蛋白的抗体。磷酸化tau蛋白和成对螺旋细丝的抗体持续了一年多，识别非磷酸化tau蛋白的抗体则有减弱。
ALZ101	Alzinova	激发对可溶性A $\beta$ 低聚体的特异性免疫应答	早期AD	2021年9月开始一期临床，预计2023年7月完成

疫苗制剂的研发已布局多年，虽然诺华终止了研发，但后起之秀AC Immune和强生联合开发的疫苗产品初见成效，该类产品的未来试验数据值得关注。

# 临床研究药物汇总IV：创新疗法，充满可能

药物名	研发公司	疗法分类	作用机制	应用范围	临床进展
Lomecel-B	Longeveron	骨髓间充质干细胞疗法	全身输注的间充质干细胞具有不同的功效，可以穿过血脑屏障，抑制A $\beta$ 沉积和tau磷酸化，促进A $\beta$ 清除，神经发生，改善记忆表现。	轻至中度AD型痴呆	<ul style="list-style-type: none"> <li>2021年9月完成的一项32人的I期试验结果显示，未见与治疗相关的不良反应，与安慰剂相比，炎症和血管功能的生物标志物有所改善，海马体体积短暂增加。在低剂量组，认知和功能测量的下降有所减缓。</li> <li>2021年12月开启一项48人的IIa期试验，预计2023年9月完成。</li> </ul>
LX1001	LEXEO	基于腺相关病毒的基因疗法	有5%~15%的AD病例为家族遗传，且与人载脂蛋白（APOE）基因突变密切相关，APOE4与大脑中A $\beta$ 积累的加速有关，E2可以预防病理。基因治疗可以增加E2的表达，克服E4的有害影响。	APOE4相关的AD	2022年3月宣布的一项15人的I/II期试验结果显示，在随访时间超过12个月的两名患者中，脑脊液中的tau蛋白水平和磷酸化tau蛋白水平与基线相比降低。
MAPTRx	Biogen/Ionis	靶向tau表达的反义寡核苷酸药物	反义寡核苷酸(ASO)可以抑制tau mRNA转录产生tau蛋白，减少毒素诱导的癫痫发作、神经元丧失和神经原纤维病理。	轻度AD	<ul style="list-style-type: none"> <li>2023年3月宣布的一项46人的Ib期试验结果显示，以剂量依赖和持续的方式，降低了早期AD患者脑脊液中的可溶性tau蛋白，在LTE结束时，所有剂量组均较基线水平降低了约60%，同时减少了聚集的病理性tau。</li> <li>2022年8月开启一项735人的II期试验，预计2026年12月完成。</li> </ul>

干细胞治疗、基因治疗、反义寡核苷酸等都还处于临床早期研究阶段，安全性均已得到证实，生物标志物水平也有观察到降低，关注后续试验的疗效数据，可能成为攻克阿尔茨海默病的一个突破口。

# 案例：琥珀酸八氢吡啶片研发历程

- **药物机制：**琥珀酸八氢吡啶片是一种新型的胆碱酯酶抑制剂，可抑制乙酰胆碱酯酶(AChE)和丁酰胆碱酯酶(BuChE)。
- **II期试验设计：**患者随机分为每日3次安慰剂、每日1 mg/3次(低剂量组)、每日2 mg/3次(中剂量组)或每日4 mg/3次(高剂量组)。中、高剂量组在2~4周内滴定给药。从基线到第16周的变化用AD评估量表-认知量表(ADAS-cog)进行评估。
- **试验结果：**在第16周，安慰剂、低、中、高剂量组的ADAS-cog与基线相比的变化分别为1.4、-2.1、-2.2和-4.2。研究结束时，高剂量组患者在CIBIC+和ADL评分方面表现较好。两组间NPI评分变化无显著性差异。八氢吡啶的作用是剂量依赖性的，并且在治疗16周内有效。没有证据表明不同的药物组比安慰剂组发生更多的不良事件。

长春华洋自主研发的琥珀酸八氢吡啶片完成临床前研究

2005

I期研究完成，并于2010年获得II期试验批文

2008

2011年6月，II期试验开始，2014年3月完成，研究结果2017年4月发表在《Age and Ageing》杂志

2011

2015年8月，III期试验获批；2017年11月患者入组试验设计了安慰剂和多奈哌齐双模拟双对照组；2021年8月，600例患者全部入组

2015

8月，公司中报披露药学研究已经结束，试验临近揭盲；12月，患者全部出组

2022

8月28日，通化金马召开揭盲准备会

2023

# THANKS 欢迎指正

## 免责声明

，不会仅因接收人/接受机构收到本报告而将其视为客户。本报告根据国际和行业通行的准则，以合法渠道获得这些信息，尽可能保证可靠、准确和完整，但并不保证报告所述信息的准确性和完整性，也不保证本报告所包含的信息或建议在本报告发出后不会发生任何变更。本报告中所提供的信息仅供参考。报告中的内容不对投资者做出的最终操作建议做任何的担保，也没有任何形式的分享投资收益或者分担投资损失的书面或口头承诺。不作为客户在投资、法律、会计或税务等方面的最终操作建议，也不作为道义的、责任的和法律的依据或者凭证，无论是否已经明示或者暗示。在任何情况下，本公司不对客户/接受人/接受机构因使用报告中内容所引致的一切损失负责任，客户/接受人/接受机构需自行承担全部风险。

弘则弥道（上海）投资咨询有限公司

公司地址：上海市浦东新区世纪大道210号21世纪中心大厦1206室