

## 臨床試驗結果 - 概要

此乃一項研究，旨在了解 crenezumab 是否有效，還有它對患有早期阿茲海默症的患者而言安全性 (CREAD) 如何

### 關於本概要

以下為一份臨床試驗結果的概要 (本文件中稱為「研究」)，其內容適用於：

- 公眾人士及
- 研究參加者

本研究始於 2016 年 3 月，並於 2019 年 5 月完成。此概要在研究結束後撰寫，為經完整分析後所得的最終研究結果。

任何一項研究均無法告訴我們所研究之治療 (也稱為研究藥物) 的所有風險與效益。我們需要大量人員進行許多不同研究以找出需要知道的一切。某項研究結果可能與其他研究的結果不同。

- **這表示您不應根據此概要作出決定 - 在決定治療前，請務必先與醫生交談。**

#### 本概要內容

1. 本研究的一般資訊
2. 誰曾參加 CREAD 研究？
3. CREAD 研究期間發生了甚麼事？
4. CREAD 研究的結果為何？
5. CREAD 研究有甚麼副作用？
6. CREAD 研究如何協助科研？
7. 是否還有其他 crenezumab 研究計畫？
8. 哪裡可以找到更多資訊？

#### 術語

- ARIA = 與類澱粉蛋白相關的視網膜圖像異常；接受類似 crenezumab 等研究藥物治療的人士會出現的一種副作用，並在腦部掃描期間可見
- CDR-SB = 臨床認知障礙症評估量表 - 總分；一種了解患者認知障礙症症狀有多嚴重的測試

### 感謝曾參與研究之人士

參與此研究之人士及其家屬和研究夥伴協助研究醫生解答有關阿茲海默症與 crenezumab 的重要問題，例如：在治療阿茲海默症患者時，crenezumab 是否有效和且耐受性良好。

## 有關本研究的重要資訊

- 本研究（稱為 CREAD 研究）將一種稱為 crenezumab 的實驗性療法與一種安慰劑（一種看起來像是 crenezumab 但當中不含藥物的偽治療）用於早期阿茲海默症患者（從前驅阿茲海默症到輕微阿茲海默症）並進行比較。
- CREAD 研究旨在了解名為 crenezumab 的研究藥物是否有效且耐受性良好。研究醫生將接受研究藥物及安慰劑治療的早期阿茲海默症患者進行比較。
- 參與 CREAD 研究的人士全為患有早期阿茲海默症的人士，來自 30 個國家，共 813 人，年齡介乎 50 至 85 歲。
- 在參與 CREAD 研究的 813 人之中，409 人會隨機選擇接受安慰劑治療，而 404 人則隨機選擇接受 crenezumab 治療。
- 在進行研究的期間，我們對 CREAD 研究所得資料進行分析，結果顯示 crenezumab 成分安全（接受 crenezumab 治療的人士所經歷的副作用與接受安慰劑治療的人士相似），然而，結果顯示 crenezumab 並不有效（不太可能幫助前驅或輕微阿茲海默症患者）。
- 因此，CREAD 研究（以及其他幾項 crenezumab 研究）提前終止。
  - 另一項稱為 CREAD2 的類似研究也宣告終止。
  - 少數人完成了 CREAD 研究，然後加入另一項名為 CREAD 開放標籤伸延測試 (OLE) 的研究。在此研究中，所有人均會接受 crenezumab 治療。CREAD OLE 與 CREAD 研究同時終止。由於參與 CREAD OLE 的人數過少（僅 149 人），因此 CREAD OLE 的數據不足，無法進行任何分析。
- 在 CREAD 研究終止之時，共 173 人已完成研究。
  - 安慰劑組別共有 409 人，當中有 88 人（22%）已完成研究，而 crenezumab 組別共有 404 人，當中有 85 人（21%）已完成研究。
- 在 405 人當中，共有 5 名 (1.2%) 接受安慰劑治療的人士出現被視為與研究相關的嚴重副作用，而接受 crenezumab 治療的比例則為 404 人中有 3 人 (1%)。與早前的 crenezumab 研究類似，大多數副作用均不嚴重（即其嚴重程度為輕度至中度）。

## 1. 本研究的一般資訊

### 為何進行 CREAD 研究？

研究表示，阿茲海默症患者通常擁有異常的類澱粉蛋白，當這種蛋白質聚集，則會在大腦形成小塊（低聚物）和斑塊（類澱粉蛋白斑塊）。

CREAD 研究之目的為測試名為 crenezumab 的研究藥物在減緩類澱粉蛋白在腦部的積聚和症狀惡化方面是否有效及耐受性良好。

### 測試了甚麼研究藥物？

已在 CREAD 中進行測試的研究藥物名為 crenezumab。

我們將 crenezumab 與安慰劑進行比較：

- 安慰劑外表與 crenezumab 相同；然而，安慰劑並未含有任何活性藥物成分。
- 接受安慰劑治療的人士被視為「對照組」，協助我們更確切了解在接受 crenezumab 治療的人士中出現的效果是否因 crenezumab 而發生，且此並非偶然的狀況。

### 研究醫生想在 CREAD 中得出甚麼結果？

以前的研究表示，與病情較嚴重人士相比，crenezumab 對治療早期阿茲海默症患者（從前驅到輕微阿茲海默症患者）有較佳療效。

研究醫生想要解答的主要問題是：

1. 在 2 年期間，如果每月接受 crenezumab 治療會如何影響患有早期阿茲海默症患者的症狀？
2. 在 2 年期間，每個月向阿茲海默症患者提供 crenezumab 有甚麼副作用？

### 這是甚麼類型的研究？

此研究是「第 3 期」研究。這意味着在本研究前，已有少數阿茲海默症患者接受了針對 crenezumab 的測試。在這項研究中，有更多阿茲海默症患者接受安慰劑或 crenezumab 治療，目的為了解 crenezumab 如何影響早期阿茲海默症患者的症狀，以及 crenezumab 有甚麼副作用。本研究之目的是協助了解應否批准 crenezumab 供給早期阿茲海默症患者使用。

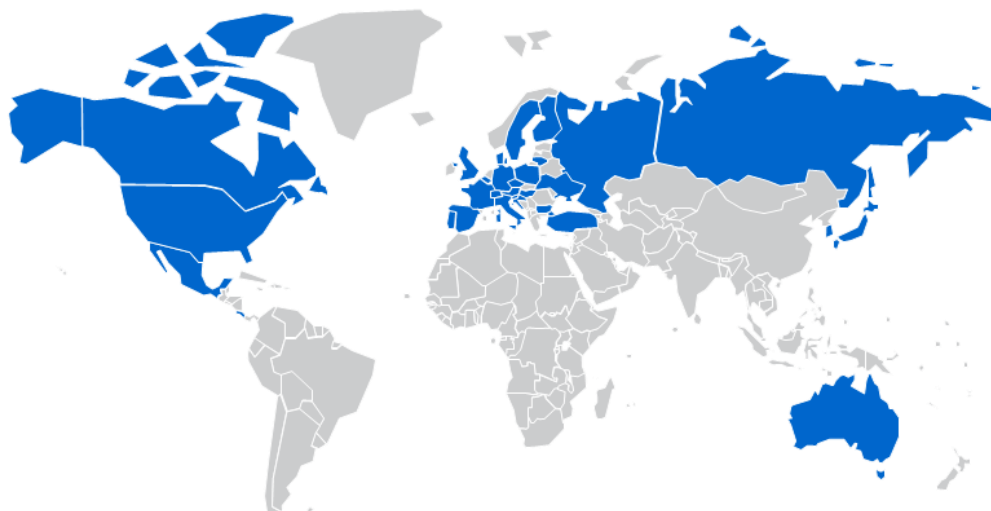
此研究為「隨機選派」。這意味着參加者接受安慰劑或 crenezumab 治療屬偶然決定，就像投幣的原理一樣。我們將隨機選擇參加者接受哪種研究藥物治療，從而讓這兩個群組的人員類型（例如：年齡、種族）盡可能類似。除了兩組接受的測試藥物外，其他治療方法完全相同。

本研究檢視了接受安慰劑的參與者之結果，並將此與接受 crenezumab 治療的參與者之結果進行比較。

此研究亦屬「雙盲」研究。這意味着參加者和研究醫生均不知道誰將接受安慰劑治療，誰將接受 crenezumab 治療。此做法是為了確保研究結果不會受到任何影響。

## CREAD 研究於何時何地進行？

CREAD 始於 2016 年 3 月，並於 2019 年 5 月完成。它在亞洲、歐洲和北美共 30 個國家約 260 個研究中心進行。下圖顯示了所包括的國家 / 地區。



澳洲  
奧地利  
比利時  
保加利亞  
加拿大  
哥斯達黎加  
克羅地亞  
捷克共和國

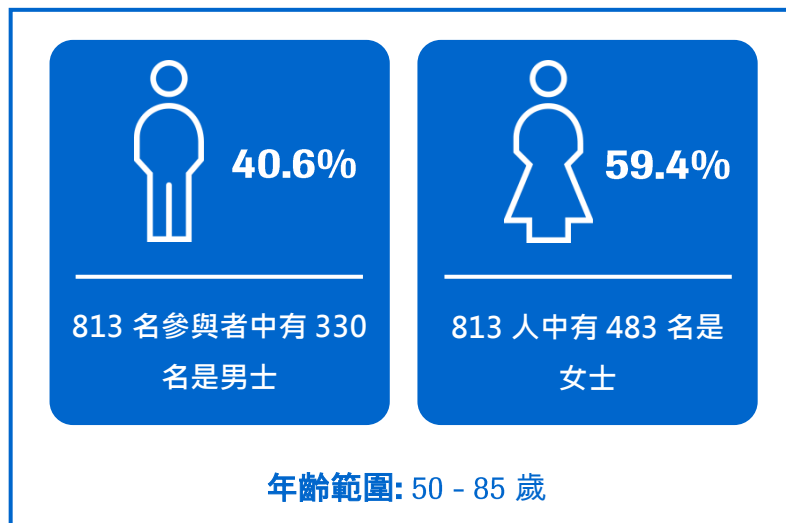
丹麥  
芬蘭  
法國  
德國  
香港  
匈牙利  
意大利  
日本

大韓民國  
立陶宛  
墨西哥  
波蘭  
葡萄牙  
俄羅斯  
斯洛文尼亞  
西班牙

瑞典  
瑞士  
土耳其  
烏克蘭  
英國  
美國

## 2. 誰曾參加 CREAD 研究？

共 813 名患有早期阿茲海默症的成年人參加了 CREAD 研究。



如果參加者符合以下條件，則可參與研究：

- 在研究開始時年齡介乎 50 至 85 歲
- 患有記憶缺失，且被診斷為早期阿茲海默症（也稱為前驅或輕微阿茲海默症）
- 腦部有高濃度的類澱粉蛋白，並由下列其中一項測試證實：
  - 透過針頭插入下背部兩塊椎骨之間收集的椎液分析
  - 腦部掃描
- 經常與一位專門的研究夥伴聯絡，而該夥伴能就有關該人士的病況進度提供資訊

如果參加者出現以下情況，則不可參與研究：

- 有其他由腦部、脊椎或神經異常功能所造成的疾病
- 患有癌症，以及心臟、肝臟、免疫系統和代謝疾病等其他疾病

### 3. CREAD 研究期間發生了甚麼事？

#### CREAD 研究

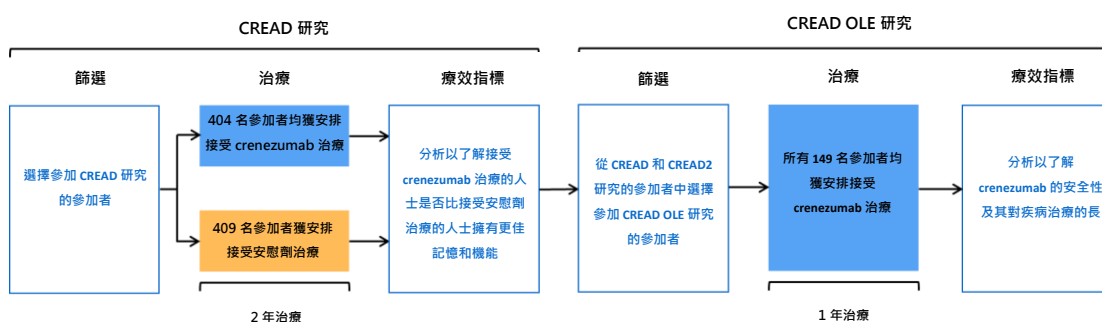
在 CREAD 研究期間，參加者將隨機分成兩組，並給予安慰劑或 crenezumab。本研究的參加者或研究醫生都不知道哪個群組會接受安慰劑治療，哪個群組接受 crenezumab 治療。

此舉是為確保本研究的參加者和研究醫生均不能影響研究結果。

### CREAD OLE 研究

完成 CREAD 研究的人士被邀請參加了 CREAD OLE 研究，而 CREAD OLE 研究的所有參加者均接受 crenezumab 治療。本研究之目的為了解 crenezumab 在較長時間使用後是否仍然安全，並了解 crenezumab 如何影響阿茲海默症疾病的過程。CREAD OLE 研究的參與者和研究醫生都知道在本部分的研究中，所有參加者均安排接受 crenezumab 治療。CREAD OLE 研究的數據未有發表，因為 CREAD OLE 研究的參與者人數太少，而該研究提前停止。

CREAD 研究於 2019 年 1 月提前停止，參加研究的所有人均未接受完整的 2 年治療。提前停止乃在對已經收集的數據進行分析後（稱為中期分析）施行，而分析表示，即使所有人均已完成 2 年治療，crenezumab 未能為阿茲海默症患者帶來任何好處。



## 4. CREAD 研究的結果為何？

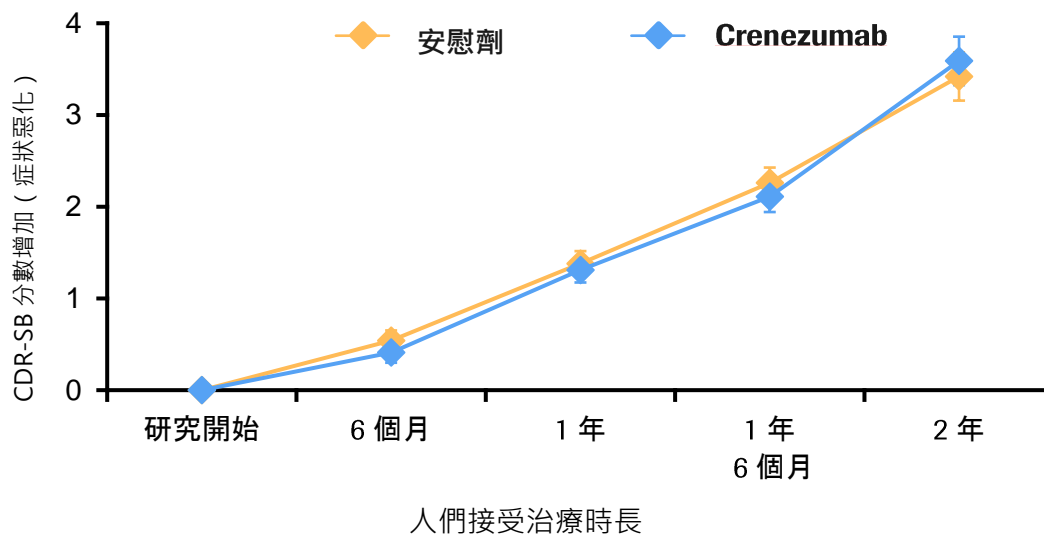
**問題：crenezumab 在最長 2 年的使用期間會對早期阿茲海默症的症狀產生甚麼影響？**

研究醫生採用了一項稱為臨床認知障礙症評估量表 - 總分 (CDR-SB) 測試，藉以測量參加者於 2 年間症狀上有甚麼變化。

臨床認知障礙症評估量表是一份問卷，目的是調查六個類別的症狀（記憶力；定向力；判斷和解難；社區事務；家庭和愛好；和個人護理）。每個領域的評分範圍為 0（無症狀）到 3（症狀嚴重）。如將分數加在一起，則總共有 18 分，而分數越高則表示症狀越嚴重。

下圖顯示在研究於 2019 年 1 月終止之前，接受安慰劑或 crenezumab 治療的患者在兩年內的 CDR-SB 分數會出現的變化。

安慰劑與 crenezumab 群組之間在長達 2 年時間的 CDR-SB 分數變化並無分別。參與研究的所有人都經歷了近似的症狀惡化情況。



研究醫生還進行了一系列其他測試，並結合護理人員提供的資訊，藉以掌握接受研究人員的記憶力和思考技能（在就診期間完成的問卷），從而評估其症狀。這些測試的例子包括阿茲海默症評估量表和日常生活活動量表。研究醫生還研究了人數較少的特定群體，藉以了解是否存在任何差異。

即使是進行了其他測試或觀察了人數較少的群組，接受安慰劑或 crenezumab 治療群組的結果並無隨時間而出現變化。例如，不論某人在研究開始時是否已有前驅或輕微阿茲海默症，結果均是相同的。

## 5. CREAD 研究有甚麼副作用？

CREAD 研究會記錄研究期間人們出現副作用（或「不良事件」）的數量，特別是嚴重副作用的數量，藉以調查 crenezumab 的安全程度。

副作用或「不良事件」是指可能發生在接受研究藥物或安慰劑治療的參加者身上的不必要醫療問題（例如頭痛）。本概要描述相關副作用是因為研究醫生認為副作用與研究治療相關（研究治療為安慰劑或 crenezumab）。

在此研究中，並非所有人身上都出現副作用。

每個人身上出現的副作用都不盡相同，程度可能由輕微至非常嚴重不等。嚴重的副作用是指可能危及生命或需要立即治療或住院的副作用。

副作用和嚴重副作用不一定與所採用的特定治療有關。

在某些情況下，副作用可能與研究治療有關。這些均在研究期間發生，研究醫生認為可能與所接受的治療有關。

請務必注意，此處所報告的副作用均源自此單一研究。因此，此處顯示的副作用可能與其他研究中顯示的副作用不同。

### 與研究治療相關的嚴重副作用

如果副作用危及生命、需要住院照護或導致長期問題，則會被視為「嚴重」。

在本研究中，在所有接受至少 1 劑安慰劑或 crenezumab 的參加者之中，5 (1.2%) 名安慰劑群組的參與者經歷嚴重副作用，而 crenezumab 群組的參加者為 6 (1.2%) 名。

研究醫生為安慰劑和 crenezumab 群組進行了治療，而下表則顯示所有被視為與研究治療相關的嚴重副作用。有些人會出現多種副作用 - 這代表他們會包含在圖表的不同列中。



## 與研究治療相關的嚴重副作用

本研究報告的嚴重副作用	接受安慰劑治療的人 (共 405 人)	接受 crenezumab 治療的人 (共 404 人)
肺炎	低於 1% (在此治療組別中，405 人中的 1 人)	低於 1% (在此治療組別中，404 人中的 2 人)
嚴重過敏	低於 1% (405 人中的 1 人)	0% (404 人中的 0 人)
腦部表面出血	低於 1% (405 人中的 1 人)	0% (404 人中的 0 人)
腦部缺乏血液供應	0% (405 人中的 0 人)	低於 1% (404 人中的 1 人)
腦積水	0% (405 人中的 0 人)	低於 1% (404 人中的 1 人)
低血壓	0% (405 人中的 0 人)	低於 1% (404 人中的 1 人)
失去知覺	低於 1% (405 人中的 1 人)	0% (404 人中的 0 人)
癲癇	0% (405 人中的 0 人)	低於 1% (404 人中的 1 人)
頭部和腦部表面之間積血	低於 1% (405 人中的 1 人)	0% (404 人中的 0 人)

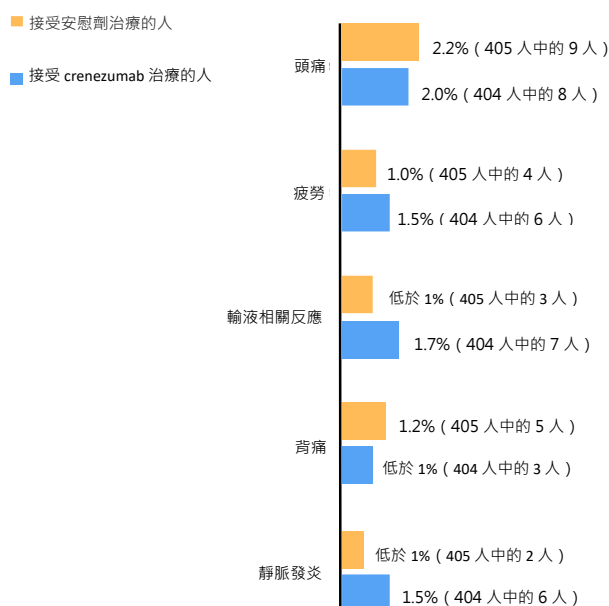
在研究過程中共有 13 人死亡。研究醫生認為，所有死亡均由研究藥物治療以外的原因造成。

## 與研究治療相關的最常見副作用

本研究期間，在所有接受至少 1 劑安慰劑或 crenezumab 治療的參加者之中，72 (17.8%) 名安慰劑群組的參與者經歷被認為與研究治療相關的副作用，而 crenezumab 群組的參加者為 78 (19.3%) 名。

研究醫生認為與研究治療相關的最常見副作用如下圖所示 - 這是安慰劑和 crenezumab 群組中最常見的 4 種副作用 (至少 5 人曾經歷此副作用)。有些人會出現多種副作用 - 這代表他們會包含在圖表的不同列。

### 與研究治療相關的最常見副作用



### 其他副作用

研究顯示，研究劑量的 crenezumab 具有良好的耐受性。本研究所報告的所有副作用類型與其他 crenezumab 研究所報告的類似（例如：頭痛和跌倒）。

大多數副作用屬輕度和中度（例如頭痛或平常感冒），這意味着在必要時很容易治療，且人們很快康復。

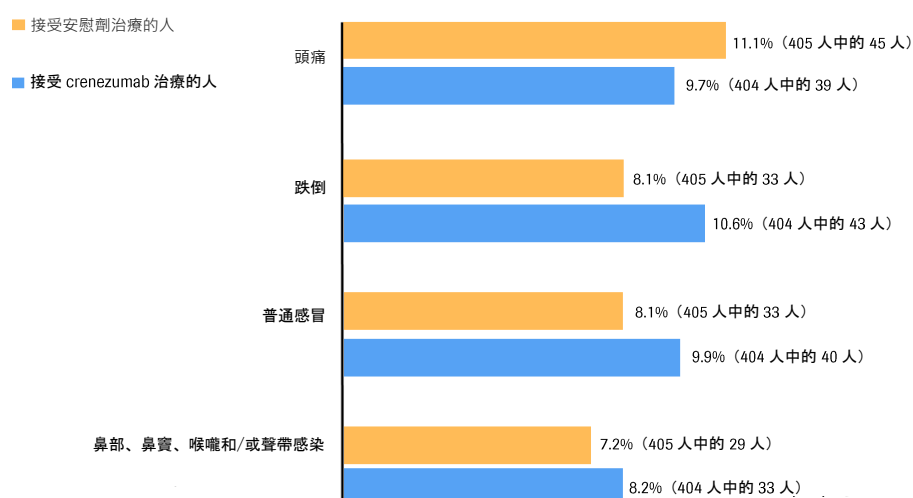
在安慰劑和 crenezumab 群組之中，有一種或多種副作用的人數相似。

整體而言，接受安慰劑治療的 405 人之中有 337 人（83%）至少出現 1 種副作用，而在接受 crenezumab 治療的 404 人之中有 347 人（86%）至少出現 1 種副作用（請參閱下表和圖表以了解數目、此研究中的副作用類型和最常見的副作用）。安慰劑使用者身上共發生 1656 次副作用，而 crenezumab 使用者則發生 1892 次副作用。

### 本研究中出現副作用的人數

	安慰劑的使用者	crenezumab 的使用者
至少有 1 種副作用	83.2% (405 人中的 337 人)	85.9% (404 人中的 347 人)
嚴重副作用	15.6% (405 人中的 63 人)	16.6% (404 人中的 67 人)
與研究治療相關的副作用	17.8% (405 人中的 72 人)	19.3% (404 人中的 78 人)

### 此研究中最常見的副作用



總共 17 名接受安慰劑治療以及 15 名接受 crenezumab 治療的人士出現了致使他們停止治療的副作用。造成人們停止治療的最常見副作用是情緒激動和失去知覺。1 名接受安慰劑治療及 2 名接受 crenezumab 治療的人士出現了焦慮。2 名安慰劑的使用者曾失去知覺，而 crenezumab 的使用者則未有出現此症狀。其他副作用均不會出現在多於一人身上。

澱粉樣蛋白相關成像異常 (ARIA) 是一類副作用，是有時出現在接受類似 crenezumab 等藥物的人士身上的一種副作用，並在 MRI 掃描期間可見。ARIA 的兩種類型是 ARIA-E (即腦積水) 和 ARIA-H (腦部微出血)。1 名安慰劑的使用者和 1 名 crenezumab 的使用者出現過一次輕度的 ARI-E，但在 1 個月內就已解決。31 名接受安慰劑及 39 名接受 crenezumab 的人士出現了 ARIA-H。

您可以在本概要最後列出的網站上找到其他副作用的相關資訊 (未顯示於上方章節) – 請參閱第 8 節。

## 6. CREAD 研究如何協助科研？

對於患有早期阿茲海默症患者（從前驅到輕微阿茲海默症患者）而言，最長 2 年間每月接受 crenezumab 治療後並沒有任何好處。雖然 crenezumab 治療並無好處，但此資訊對研究社群很重要，且能讓我們進一步了解阿茲海默症，以及 crenezumab 等研究藥物的角色。

## 7. 是否還有其他 crenezumab 研究計畫？

一項研究繼續測試 crenezumab 是否有效，以及與其他類型的阿茲海默症相比，在因基因突變引致的阿茲海默症人士之中，crenezumab 的安全性為何。此試驗的參加者在症狀開始出現前開始接受藥物治療。有關此研究的詳細資訊，請造訪 ClinicalTrials.gov 網站 ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) 識別碼：NCT01998841)。然而，這項研究仍在進行中。因此，進行這項研究的方法及相關結果的資料尚不存在。

目前我們並未計劃進行其他 renezumab 研究。

## 8. 哪裡可以找到更多資訊？

您可在下列網站找到有關此研究的詳細資訊：

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02670083>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003034-27/results>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/cread-study--a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-ev-21662.html>

如欲更深入了解有關相同的 CREAD2 研究，請參閱此處提供的 CREAD2 概要：

<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-evaluate-the-efficacy-an.html>

針對更詳細的 CREAD 和 CREAD2 結果，完整的科學論文將在科學雜誌上發表。

## 如果我對本研究有任何疑問，可以聯絡誰？

如果您在閱讀此概要後有任何其他問題：

- 存取 ForPatients 平台並填寫聯絡表 - <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/cread-study--a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-ev-21662.html>
- 請與當地 Roche 辦事處的代表聯絡。

若您參與 CREAD 研究，並對結果有所疑問：請向研究醫生或研究醫院或診所的員工查詢。

如您對自身治療有任何疑問：請與負責治療的醫生商談。

## 誰籌劃並支付研究費用？

---

這項研究是由總部設於瑞士巴塞爾的 F. Hoffmann-La Roche Ltd 籌劃和付款。

## 研究的完整標題和其他識別資訊

---

本研究的完整標題為：《一個第 3 階段、多中心、隨機、雙盲、安慰劑控制、對患有前驅至輕微阿茲海默症患者進行 Crenezumab 的療效和安全研究》。

此研究稱為「CREAD」。

- 此研究的方案編號為：BN29552。
- 此研究的 ClinicalTrials.gov 識別碼為：NCT02670083。
- 此研究的 EudraCT 編號為：2015-003034-27。