

臨床試驗結果摘要

一項探討 crenezumab 是否有效以及對早發性阿茲海默症患者安全性的研究 (CREAD2)

關於本摘要

本臨床試驗結果摘要（以下簡稱為「研究」）是為下列人士而撰寫：

- 公眾人士，以及
- 曾參與本研究的人士。

本研究自 2017 年 3 月開始，並於 2019 年 6 月結束。本摘要是在研究結束後撰寫，代表已全面分析最終研究結果。

單憑一項研究是無法讓我們全面了解一種試驗性治療（亦稱為研究藥物）的風險和益處，所以需要透過眾多人士參與不同的研究來幫助我們找出須知的所有資訊。研究所得結果可能與其他研究有所不同。

- **這表示您不應單憑本摘要而作出決定，在作出任何有關治療的決定前，須先與醫生進行商討。**

本摘要內容

1. 有關本研究的一般資料
2. 誰曾參與 CREAD2 研究？
3. CREAD2 研究期間發生了甚麼事情？
4. CREAD2 研究所得結果是甚麼？
5. CREAD2 研究中曾出現甚麼副作用？
6. CREAD2 研究對科研有甚麼幫助？
7. 是否有其他 crenezumab 研究計劃？
8. 在哪裡可以找到更多資料？

詞彙

- ARIA = 澱粉樣蛋白相關影像異常 (Amyloid-Related Imaging Abnormalities) ; 這類副作用出現在接受類似 crenezumab 研究藥物的患者中，在腦部掃描中可見
- CDR-SB = 臨床認知障礙評定量表總分 (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes) ; 評估患者認知障礙症症狀的嚴重程度

感謝曾參與本研究的人士。

曾參與本研究的人士、其家庭成員及研究合作夥伴幫助研究人員解答了有關阿茲海默症及 crenezumab 的重要問題，例如 crenezumab 是否有效及用於治療患有阿茲海默症患者是否耐受性良好。

有關本研究的關鍵資料

- 這項研究（亦稱為 CREAD2 研究）的設計與另一項稱為 CREAD 的研究相同，皆對早發性阿茲海默症（從前驅期阿茲海默症到輕度阿茲海默症）患者使用 crenezumab 研究藥物及安慰劑（模仿 crenezumab 的治療，但不含藥物成分），然後進行比較。
- 進行這項 CREAD2 研究是為了了解 crenezumab 研究藥物是否具有療效及耐受性良好。研究醫生對早發性阿茲海默症患者分別使用了研究藥物及安慰劑，然後進行比較。
- 共有 806 名來自 27 個國家且年齡介於 50 至 85 歲患有早發性阿茲海默症的患者參與了 CREAD2 研究。
- 參與 CREAD2 研究的 806 名患者當中，經隨機分配後，399 名患者接受安慰劑，而 407 名患者接受 crenezumab。
- 由於相同的（近乎完成的）CREAD 研究結果分析顯示 crenezumab 並無療效（對前驅期或輕度阿茲海默症患者的幫助不大），CREAD2 研究比計劃提早了終止。
- 因此，CREAD 及 CREAD2 研究均提早了終止，而所有參與者僅接受 crenezumab 而不使用安慰劑的一項 CREAD 開放標籤擴展研究亦是如此。
 - CREAD2 研究終止之際，所有參與者均未完成研究。
- 對 CREAD2 研究的結果進行分析後發現，分別接受安慰及 crenezumab 的患者在記憶力及思維能力上並無差別。
- 接受安慰劑的患者中有少於 1%（即 398 人中有 3 人）的患者出現了被視為與研究相關的嚴重副作用，而接受 crenezumab 的患者中則有少於 1%（即 404 人中有 3 人）的患者出現該些副作用。大部分副作用的嚴重程度屬可接受範圍（即屬於輕度至中度），且與曾進行的 crenezumab 研究相似。

1. 有關本研究的一般資料

為何進行 CREAD 研究？

研究顯示，阿茲海默症患者的腦部均出現澱粉樣蛋白水平異常，澱粉樣蛋白積聚形成小簇塊（寡聚體）及沉積物（澱粉樣蛋白斑塊）。

進行 CREAD 及 CREAD2 研究是為了試驗一種稱為 crenezumab 的研究藥物對延緩澱粉樣蛋白在腦部的沉積及症狀惡化是否有療效且具有良好耐受性。

試驗的研究藥物是甚麼？

CREAD2 研究試驗一種稱為 crenezumab 的研究藥物。

Crenezumab 與安慰劑作比較：

- 安慰劑的外觀與 crenezumab 一模一樣，但不含任何藥物有效成分。
- 接受安慰劑的患者被視為「對照組」，可進一步幫助了解接受 crenezumab 的患者中出現的效果是因 crenezumab 而起，而不是偶然。

研究醫生希望知道從 CREAD2 研究中找到甚麼？

曾經進行過得研究顯示，相較於晚期疾病，crenezumab 對早發性阿茲海默症（從前驅期阿茲海默症到輕度阿茲海默症）患者的治療效果較好。

研究醫生希望解答的問題是：

1. 早發性阿茲海默症患者在連續 2 年，每個月接受一次 crenezumab 的情況下對症狀有甚麼影響？
2. 早發性阿茲海默症患者在連續 2 年，每個月接受一次 crenezumab 的情況下會出現甚麼副作用？

這是甚麼類型的研究？

本研究是一項「第 3 期」的研究。這表示在進行本研究前，crenezumab 曾經在少量阿茲海默症患者中進行測試。本研究中，大量的阿茲海默症患者分別接受安慰劑及 crenezumab，以了解 crenezumab 如何影響早發性阿茲海默症患者的症狀，以及 crenezumab 的副作用。進行本研究是為了了解是否可批准 crenezumab 作為醫生治療早發性阿茲海默症患者的方法。

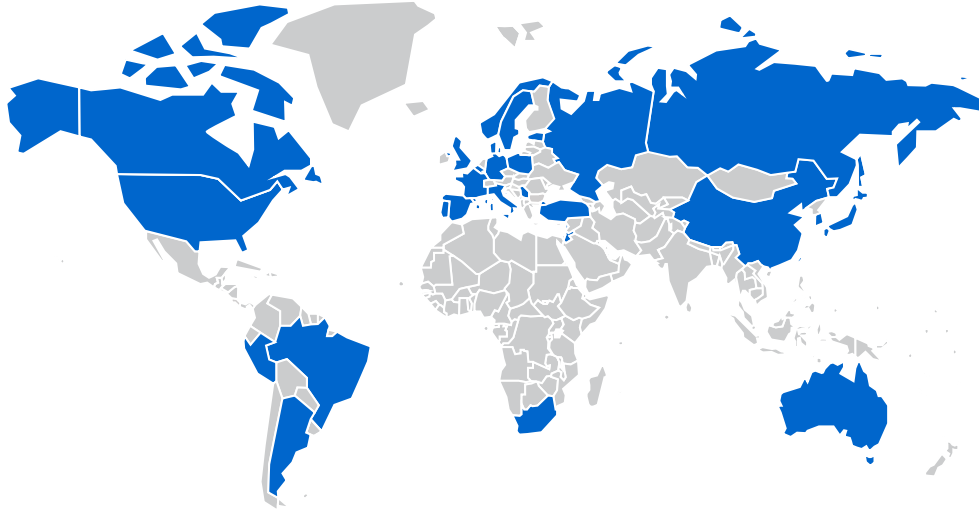
這是一項「隨機」研究。這表示是隨機分配決定參與者使用安慰劑或 crenezumab，就像擲硬幣一樣。隨機分配給患者的研究藥物使兩個組別中的參與者類型（例如年齡、種族）更相似。除了每一組實際接受的測試藥物外，兩組所獲得的關護理在各方面都是一樣的。

本研究觀察接受安慰劑患者的治療結果，然後與接受 crenezumab 患者的治療結果作比較。

同時，這是一項「雙盲」的研究。這表示，參與者及研究醫生均不知道接受安慰劑或 crenezumab 的患者。這是為了確保研究結果不受任何因素影響。

CREAD2 研究在甚麼時間及地點進行？

CREAD2 研究自 2017 年 3 月開始，並於 2019 年 6 月結束。本研究在 27 個國家/地區（包括非洲、亞洲、歐洲、北美洲及南美洲）的 209 個研究中心進行。下方地圖顯示了進行這項研究的國家/地區。



阿根廷
澳洲
比利時
巴西
加拿大
中國
丹麥

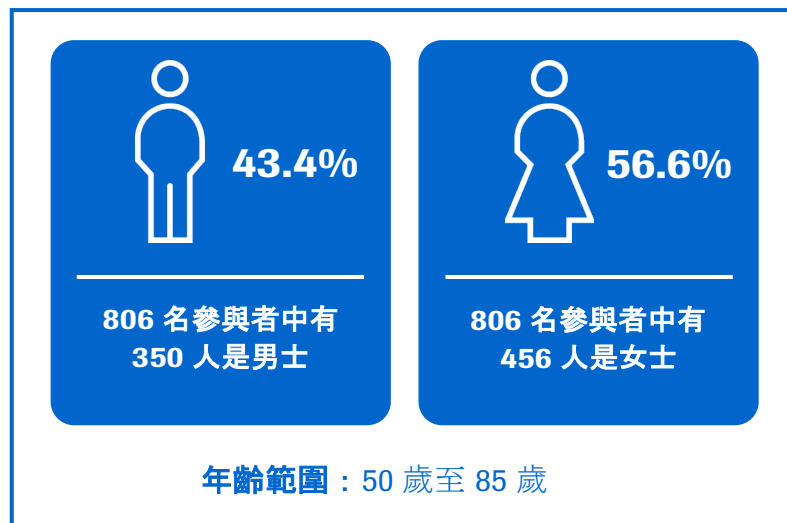
愛沙尼亞
法國
德國
以色列
義大利
日本
韓國

挪威
秘魯
波蘭
葡萄牙
俄羅斯
塞爾維亞
南非

西班牙
瑞典
台灣
土耳其
英國
美國

2. 誰會參與 CREAD2 研究？

共有 806 名早發性阿茲海默症患者參與了 CREAD2 研究。



本研究的參與者需滿足下列條件：

- 在研究初期，年齡介於 50 歲至 85 歲
- 記憶力減退，並確診患有早發性阿茲海默症（亦稱為前驅期阿茲海默症或輕度阿茲海默症）
- 經下方其中一種檢測確定腦部含有高水平的澱粉樣蛋白：
 - 將針插入下背的兩塊脊椎骨之間抽取脊髓液並分析檢查
 - 腦部掃描
- 經常與專門的研究合作夥伴聯繫，而研究合作夥伴可提供有關此人的病況進展

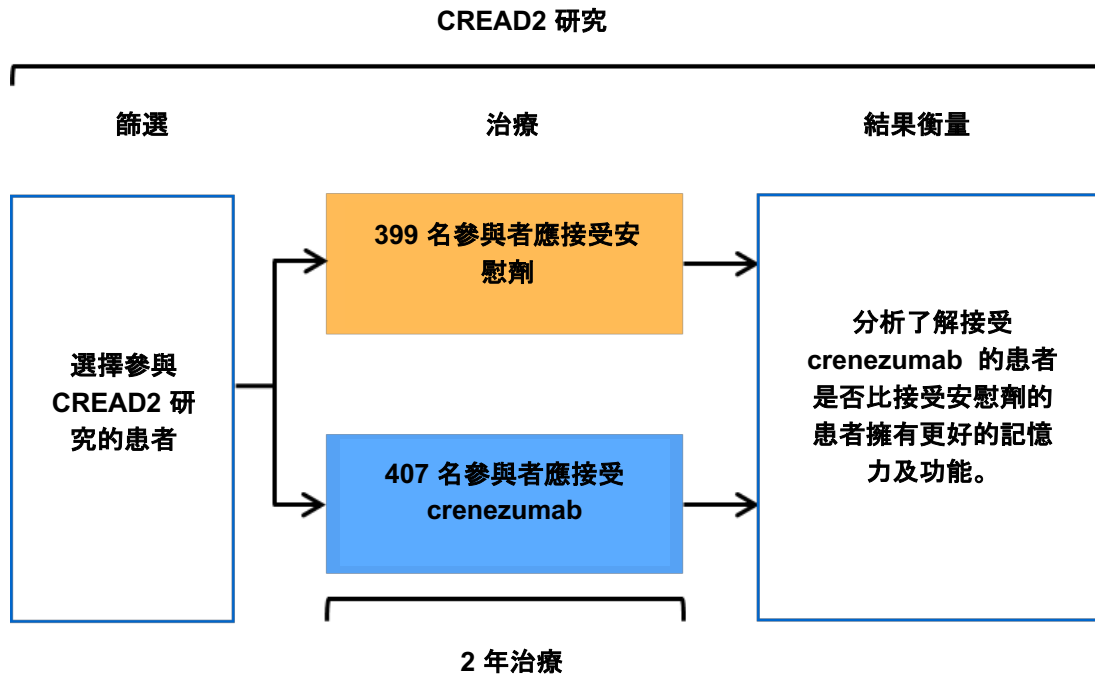
如出現下列狀況，則不可參與本研究：

- 患有腦部、脊柱或神經功能異常引致的其他疾病
- 患有其他疾病，例如癌症及心臟、肝臟、免疫及代謝方面的疾病

3. CREAD2 研究期間發生了甚麼事情？

CREAD2 研究期間，患者被隨機分為兩組，然後使用安慰劑或 crenezumab。參與研究的患者及研究醫生均不知道分別接受安慰劑及 crenezumab 的組別。這是為了確保參與研究的患者及研究醫生不會影響研究結果。CREAD 研究是一項與 CREAD2 相同的研究，但對研究期間收集的結果分析（亦稱為中期分析）後終止了研究，因為分析顯示即使每名參與者完成了 2 年治療，crenezumab 不太可能為早發性阿茲海默症患者提供

任何益處。因此，CREAD2 研究的參與者在 2019 年 1 月初停止了治療，最終評估亦在 2019 年 6 月完成，即每名研究參與者完成 2 年治療前。



4. CREAD2 研究所得結果是甚麼？

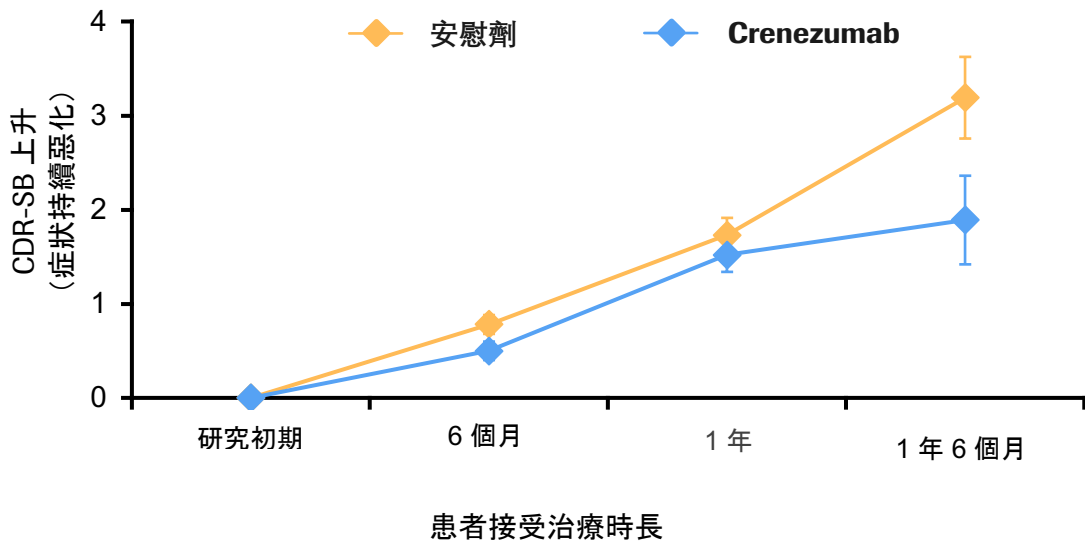
問題：早發性阿茲海默症患者在連續 1 年 6 個月接受 crenezumab 的情況下對症狀有甚麼影響？

研究醫生使用了臨床認知障礙評定量表總分（CDR-SB）對參與者在 2 年期間的症狀變化進行評估。然而，所有參與者因 CREAD2 研究提早終止而未能完成 2 年治療。

CDR 是一份調查問卷，透過六個類別（記憶力、定向力、判斷與解決問題的能力、社區事務、家居與嗜好以及個人護理）觀察症狀。每一項類別分別以 0（沒有症狀）至 3（嚴重症狀）評分。每項分數相加得出不超過 18 的分數，越高的分數表示症狀越嚴重。

下圖顯示，截至研究於 2019 年 1 月停止前，患者接受安慰劑或 crenezumab 長達 1 年 6 個月的 CDR-SB 變化。

接受藥物治療長達 1 年 6 個月期間，安慰劑組及 crenezumab 組之間的 CDR-SB 分數變化並無差別。每一名研究參與者均出現相似的症狀惡化。



雖然圖中可見 crenezumab 在 1 年 6 個月期間似乎比安慰劑有效，但這結果並不可靠，因為所有參與者的治療並未能持續至研究結束。CREAD2 研究中，完成 1 年 6 個月 crenezumab 治療的患者人數頗少（12 人）。CREAD 研究（停止前已完成大部分的研究）的結果亦提供了足夠的證據證明 crenezumab 對早發性阿茲海默症患者並無益處。

此外，研究醫生亦進行了一系列的檢查，然後結合研究合作夥伴提供有關 CREAD2 研究參與者的記憶力及思維能力資料，對患者的症狀進行評估。這些評估包括阿茲海默症評估量表（Alzheimer's Disease Assessment Scale）及日常生活活動量表（Activities of Daily Living Scale）。研究醫生亦對人數更少的子分組進行觀察，以了解 crenezumab 是否對他們有更好的療效。

即使透過其他檢測評估或對人數更少的小組觀察，隨著時間過去，安慰劑組及 crenezumab 組的結果並無差別。舉個例子，不論患者在研究前患有前驅期或輕度阿茲海默症，所得結果皆相同。

5. CREAD2 研究中曾出現甚麼副作用？

CREAD2 研究旨在透過記錄副作用（或稱為「不良事件」）的發生次數探討 crenezumab 的安全性，尤其是研究期間患者出現的嚴重副作用的次數。

副作用或稱為「不良事件」是指在參與者接受研究藥物或安慰劑後可能發生的不必要醫療問題（例如頭痛）。因為研究醫生認為副作用與研究的研究治療（研究治療可以是安慰劑或 crenezumab）有關，所以本摘要均會對這些副作用作出說明。

並非所有研究參與者都會出現所有副作用。

副作用可能是輕微，亦可能是非常嚴重，情況亦因人而異。嚴重副作用是危及生命，或需要立即接受治療或住院的副作用。

副作用及嚴重副作用未必與使用的特定治療有關。

一些情況下，副作用或與研究治療有關。這些副作用均在研究期間發生，而研究醫生認為或與接受的治療有關。

需要注意的是，本摘要所記錄的副作用僅來自本項研究。因此，這些副作用可能與其他研究中所述的不同。

與研究治療相關的嚴重副作用

若副作用危及生命、需要入院接受護理，或導致永久問題，則被視為「嚴重」。

本研究期間，安慰劑組及 crenezumab 組中出現至少一種嚴重副作用的人數相同，而研究醫生認為該副作用與研究治療有關。已接受至少 1 劑安慰劑或 crenezumab 的所有參與者當中，3 名（少於 1%）安慰劑組的參與者出現嚴重副作用，而 crenezumab 組亦有 3 名（少於 1%）參與者出現嚴重副作用。

下表是研究醫生認為與研究治療有關的所有嚴重副作用，包括安慰劑組及 crenezumab 組。部分參與者曾出現一種以上的副作用，這表示他們同時會被記錄在不同的表列中。

與研究治療相關的嚴重副作用

本研究曾報告出現的嚴重副作用	接受安慰劑的患者 (共有 398 人)	接受 crenezumab 的患者 (共有 404 人)
動脈及靜脈之間形成異常連接	1% (此治療組的 398 人中有 1 人)	0% (此治療組的 404 人中有 0 人)
肺部感染	0% (398 人中有 0 人)	少於 1% (404 人中有 1 人)
脫水	0% (398 人中有 0 人)	少於 1% (404 人中有 1 人)
髕關節骨折	少於 1% (398 人中有 1 人)	0% (404 人中有 0 人)
低血壓	0% (398 人中有 0 人)	少於 1% (404 人中有 1 人)
肺部癆痕化	少於 1% (398 人中有 1 人)	0% (404 人中有 0 人)
肝臟積聚膿液	0% (398 人中有 0 人)	少於 1% (404 人中有 1 人)
流感病毒引致的肺部感染及腫脹	0% (398 人中有 0 人)	少於 1% (404 人中有 1 人)
不常見的中風	少於 1% (398 人中有 1 人)	0% (404 人中有 0 人)

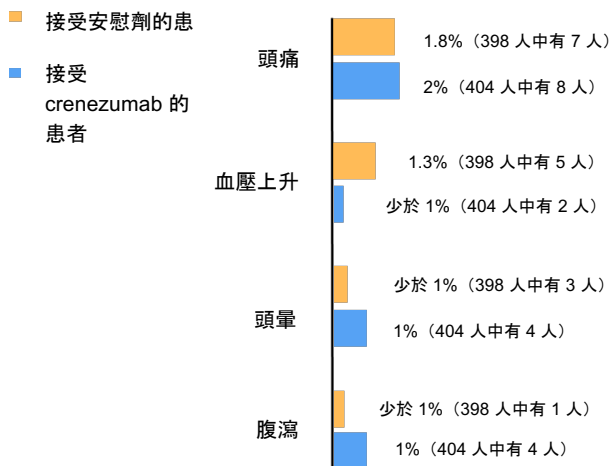
研究期間共有 6 人死亡。所有死亡報告均來自安慰劑組，因此，這些死亡不被視為與研究藥物 crenezumab 有關。

與研究治療相關的最常見副作用

本研究期間，安慰劑組及 crenezumab 組中出現的非嚴重副作用的人數相同，而研究醫生認為該副作用與研究治療有關。已接受至少 1 劑安慰劑或 crenezumab 的所有參與者當中，52 名 (13.1%) 安慰劑組的參與者出現被視為與研究治療有關的副作用，而 crenezumab 組則有 52 名 (12.9%) 參與者。

下圖是研究醫生認為與研究治療相關的最常見副作用，在安慰劑組及 crenezumab 組中，至少有 5 名或以上的患者出現該些 4 種最常見的副作用。部分參與者曾出現一種以上的副作用，這表示他們同時會被記錄在圖中不同的副作用中。

與研究治療相關的最常見副作用



其他副作用

研究顯示，crenezumab 對接受研究劑量的患者具有良好耐受性。本摘要提及的所有副作用未必與使用的研究治療有關。本研究期間的所有類型副作用報告與其他 crenezumab 研究的副作用報告相似，例如頭痛及跌倒。

大部分副作用屬於輕度或中度（例如頭痛或傷風），這表示若有需要，可輕易治療這些副作用，且患者可以很快痊癒。

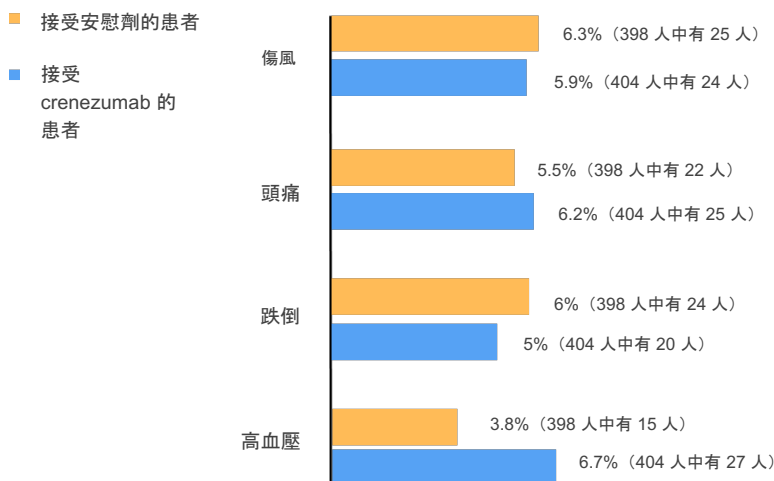
安慰劑組及 crenezumab 組中出現至少 1 種或以上副作用的人數相近。

已接受至少 1 劑安慰劑或 crenezumab 的患者當中，接受安慰劑的 398 人中有 291 人 (73.1%) 出現至少 1 種副作用，而接受 crenezumab 的 404 人中有 297 人 (73.5%) 出現至少 1 種副作用（有關本研究中實際人數、副作用的類型及最常見副作用，請查閱下表及圖）。接受安慰劑的患者當中共發生 1079 次副作用，而接受 crenezumab 的患者則有 974 次。

本研究中曾出現副作用的人數

	接受安慰劑的患者	接受 crenezumab 的患者
至少 1 種副作用	73.1% (此治療組的 398 人中有 291 人)	73.5% (此治療組的 404 人中有 297 人)
嚴重副作用	10.6% (398 人中有 42 人)	8.2% (404 人中有 33 人)
被視為與研究治療相關的副作用	13.1% (398 人中有 52 人)	12.9% (404 人中有 52 人)

本研究中出現的最常見副作用



共有 13 名接受安慰劑的患者及 6 名接受 crenezumab 的患者因副作用停止了他們的治療。導致患者停止治療的最常見副作用包括精神激昂、心率異常、跌倒及神經受刺激引致的疼痛。有 2 名接受安慰劑的患者出現精神激昂，而接受 crenezumab 的患者則沒有出現該副作用。有 1 名接受安慰劑的患者出現心率異常，而接受 crenezumab 的患者則有 1 名。有 2 名接受安慰劑的患者出現跌倒的情況，而接受 crenezumab 的患者則沒有出現該副作用。有 1 名接受安慰劑的患者出現因神經受刺激引致的疼痛，而接受 crenezumab 的患者則有 1 名。其他導致患者停止治療的副作用並無發生在超過 1 名的患者中。

澱粉樣蛋白相關影像異常 (ARIA) 是一類出現在接受類似 crenezumab 研究藥物患者中的副作用，在腦部掃描中可見。ARIA 分為 ARIA-E (即腦積水) 及 ARIA-H (即腦部微出血。)。接受安慰劑的患者並無出現該副作用，而接受 crenezumab 的患者當中有 1 名患者出現輕度 ARIA-E，而該情況在 1 個月內得以解決。接受安慰劑的患者中有 23 名出現 ARIA-H，而接受 crenezumab 的患者則有 20 名患者出現該副作用。您可透過本摘要最後部分所載網站查閱 (此處未列明) 其他副作用的資料 (參閱第 8 節)。

6. CREAD2 研究對科研有甚麼幫助？

結果顯示，早發性阿茲海默症患者每個月接受一次 crenezumab 治療，1 年 6 個月後發現對患者並無益處。雖然 crenezumab 治療沒有益處，但，這個發現對研究社區而言是重要的信息，並且幫助我們了解阿茲海默症及研究藥物（crenezumab）的作用。

7. 是否有其他 crenezumab 研究計劃？

一項研究仍繼續研究 crenezumab 是否有效，以及與其他類型的阿茲海默症比較之下，藥物對基因突變導致的早發性阿茲海默症的安全性。本試驗的患者在開始接受試驗時並未出現任何症狀。有關本研究的更多資料，請瀏覽 ClinicalTrials.gov 網站 ([ClinicalTrials.gov 標識碼：NCT01998841](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01998841))。然而，研究仍在進行中，因此無法提供研究結果及進行研究的相關資料。

現時尚未有其他 crenezumab 研究的計劃。

8. 在哪裡可以找到更多資料？

以下網站可以幫助您找到更多有關這項研究的資料：

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03114657>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003288-20/results>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-evaluate-the-efficacy-an.html>

有關 CREAD 的更多資料，請透過以下網址瀏覽 CREAD 摘要：

<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/cread-study--a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-ev-21662.html>

有關 CREAD 及 CREAD2 研究詳細結果報告的完整科學論文將會發佈於科學期刊上。

如果對本項研究有疑問，可以跟誰聯繫？

如在閱讀本摘要後有任何疑問：

- 請瀏覽 ForPatients 平台，並填寫聯絡表格 - <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-evaluate-the-efficacy-an.html>
- 聯絡當地的羅氏大藥廠辦事處代表。

若您曾參與 CREAD2 研究，並對結果存有任何疑問：請與研究醫院或診所的研究醫生或工作人員聯絡。

若對自身的治療有疑問：請與負責治療您的醫生聯絡。

誰負責統籌本研究並支付相關費用？

本研究由 F. Hoffmann-La Roche Ltd 統籌並支付費用，其總部位於瑞士巴塞爾。

本研究的完整標題及其他識別資料

本研究的完整標題為：「一項探討 Crenezumab 對前驅期至輕度阿茲海默症患者的療效和安全性的第 3 期、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組研究」。

本研究被稱為「CREAD2」。

- 本研究的方案編號為：BN29553。
- 本研究的 ClinicalTrials.gov 標識碼為：NCT03114657。
- 本研究的 EudraCT 編號為：2016-003288-20。