

## 临床试验结果 - 摘要

### 一项旨在评估 Crenezumab 在早期阿尔茨海默病患者中是否有效及其安全性的研究 (CREAD2)

#### 关于本摘要

本临床试验（在本文中简称为“研究”）结果摘要面向以下人群：

- 民众，以及
- 本研究的参与者。

本研究于 2017 年 3 月启动，于 2019 年 6 月完成。本摘要撰写于研究结束后，代表全面分析后的最终研究结果。

没有任何一项研究能够完全呈现某试验性治疗（也称为研究药物）的风险和收益。需要在多项研究中纳入大量患者才能得到所需的全部信息。某项研究的结果可能不同于其他研究的结果。

- **这意味着您不应仅根据本摘要作出任何决策 - 作出任何治疗决策之前始终先咨询您的医生。**

#### 感谢参与本研究的人群

本研究参与人员、其家庭以及研究合作伙伴极大地帮助了研究医生解答有关阿尔茨海默病和 Crenezumab 的重要问题，例如 Crenezumab 用于治疗阿尔茨海默病患者是否有效且耐受良好。

#### 本摘要的内容

1. 有关本研究的基本信息
2. CREAD2 研究纳入了哪些人群？
3. CREAD2 研究期间发生什么事情？
4. CREAD2 研究的结果如何？
5. CREAD2 研究有什么副作用？
6. CREAD2 研究有哪些贡献？
7. 是否有其他关于 Crenezumab 的研究计划？
8. 如何获取更多信息？

#### 术语表

- ARIA = 淀粉样蛋白相关影像异常；患者在接受类似于 Crenezumab 的研究药物期间有时出现的一类副作用，在脑部扫描中可见
- CDR-SB = 临床痴呆评分总和量表；一项用于了解患者的痴呆症状严重程度的检查

## 有关本研究的关键信息

- 本研究（称为 CREAD2 研究）的设计与另一项称为 CREAD 的研究完全一样，旨在比较研究药物 Crenezumab 与安慰剂（外观与 Crenezumab 一样、但不含任何药物的模拟治疗）在治疗早期阿尔茨海默病（从前驱期阿尔茨海默病到轻度阿尔茨海默病）患者方面的作用。
- CREAD2 研究旨在评估称为 Crenezumab 的研究药物是否有效且耐受良好。研究医生在早期阿尔茨海默病患者中比较研究药物与安慰剂的作用。
- CREAD2 研究共计纳入了 806 例年龄为 50-85 岁、来自 27 个国家/地区的早期阿尔茨海默病患者。
- 在 CREAD2 研究的 806 例参与者中，399 例参与者随机入组安慰剂治疗，407 例参与者随机入组 Crenezumab 治疗。
- CREAD2 研究早于计划时间停止，因为对相同的 CREAD 研究（接近完成）的结果进行分析显示 Crenezumab 没有效果（不大可能使前驱期或轻度阿尔茨海默病患者获益）。
- 出于这一原因，CREAD 和 CREAD2 研究（加上 CREAD 开放性扩展研究，在此研究中所有参与者均接受 Crenezumab，无参与者接受安慰剂）均提前停止。
  - CREAD2 研究停止之时，没有任何参与者完成研究。
- 对 CREAD2 研究的结果进行分析发现，接受安慰剂治疗与接受 Crenezumab 治疗的参与者之间的记忆力和思维能力没有差异。
- 不到 1% 的安慰剂组参与者（398 例参与者中有 3 例）和不到 1% 的 Crenezumab 组参与者（404 例参与者中有 3 例）出现视为与本研究相关的严重副作用。大多数副作用均耐受良好（意味着严重程度为轻度到中度），且与先前 Crenezumab 研究中观察到的副作用相似。

## 1. 有关本研究的基本信息

### 为什么开展 CREAD 研究？

许多研究已经证实，阿尔茨海默病患者有异常的淀粉样蛋白水平，这些淀粉样蛋白聚集在一起就会在脑部形成小团簇（低聚物）和团块（淀粉样蛋白斑）。

CREAD 和 CREAD2 研究旨在测试研究药物 Crenezumab 在减缓淀粉样蛋白在脑部积聚和疾病进展方面是否有效且耐受良好。

### 研究药物是什么？

在 CREAD2 中对称为 Crenezumab 的研究药物进行试验。

将 Crenezumab 与安慰剂进行比较：

- 安慰剂的外观与 Crenezumab 完全一样，但安慰剂不含任何活性药物成分。
- 接受安慰剂的参与者被视为“对照组”，以更好地辨别在 Crenezumab 组参与者中观察到的作用应归因于 Crenezumab，而不太可能是偶然所致。

### 研究医生想要通过 CREAD2 获取什么信息？

先前研究已经表明，Crenezumab 在治疗早期阿尔茨海默病（从前驱期阿尔茨海默病到轻度阿尔茨海默病）患者方面的作用优于晚期疾病患者。

研究医生希望解答的主要问题包括：

1. 每月给药、持续给药 2 年时，Crenezumab 如何影响早期阿尔茨海默病患者的症状？
2. 向早期阿尔茨海默病患者每月给药、持续给药 2 年时，Crenezumab 的副作用有哪些？

### 本研究是什么类型的研究？

本研究是一项“III 期”研究。这意味着在本研究之前，Crenezumab 已在小数量的阿尔茨海默病患者中进行试验。在本研究中，更多数量的阿尔茨海默病患者接受安慰剂或 Crenezumab 治疗 - 这是为了理解 Crenezumab 如何影响早期阿尔茨海默病患者的症状

，以及 Crenezumab 的副作用。本研究旨在帮助研判 Crenezumab 是否应获批，以供医生用于早期阿尔茨海默病患者的治疗。

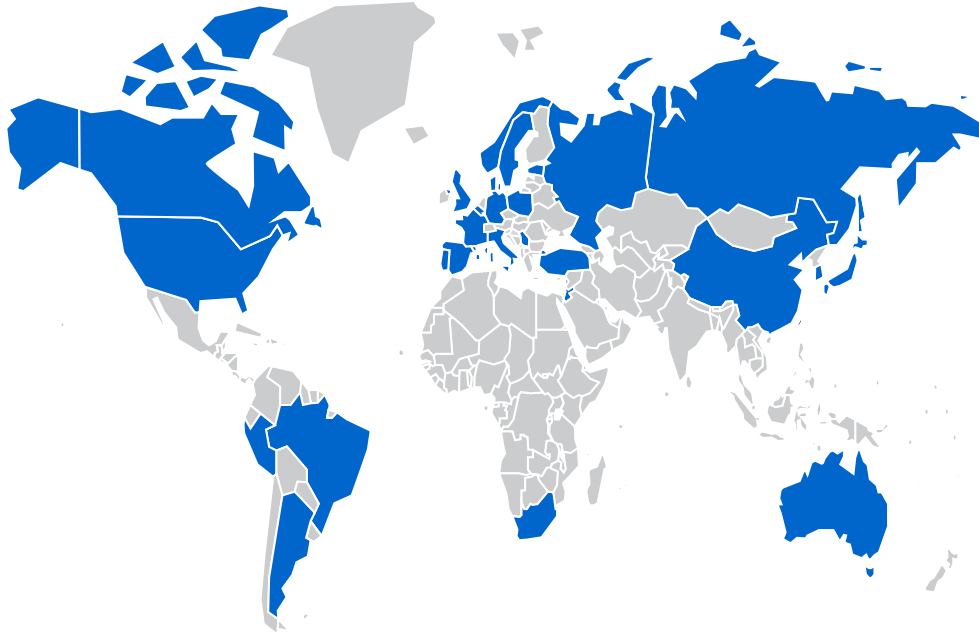
本研究采用“随机化”设计。这意味着通过随机方式决定参与者是接受安慰剂或 Crenezumab 治疗 - 就像掷硬币一样。随机选择患者接受的研究药物，更有可能确保每个组中的患者类型（例如年龄、种族）分布均匀。除了每组中进行试验的确切药物，两个组之间的所有其他护理方面完全一样。

本研究着眼于安慰剂组参与者的结果，并将这些结果与 Crenezumab 组的结果进行比较。

本研究还采用“双盲”设计。这意味着参与者或研究医生均不知道参与者接受的是安慰剂或 Crenezumab 治疗。这是为了确保研究结果不受任何因素影响。

## CREAD2 研究何时以及在何地开展？

CREAD2 于 2017 年 3 月启动，于 2019 年 6 月完成。本研究在非洲、亚洲、欧洲、北美洲和南美洲 27 个国家/地区的 209 个研究中心进行。以下地图显示了纳入的国家/地区。



阿根廷

澳大利亚

比利时

巴西

加拿大

中国

丹麦

爱沙尼亚

法国

德国

以色列

意大利

日本

韩国

挪威

秘鲁

波兰

葡萄牙

俄罗斯

塞尔维亚

南非

西班牙

瑞典

中国台湾

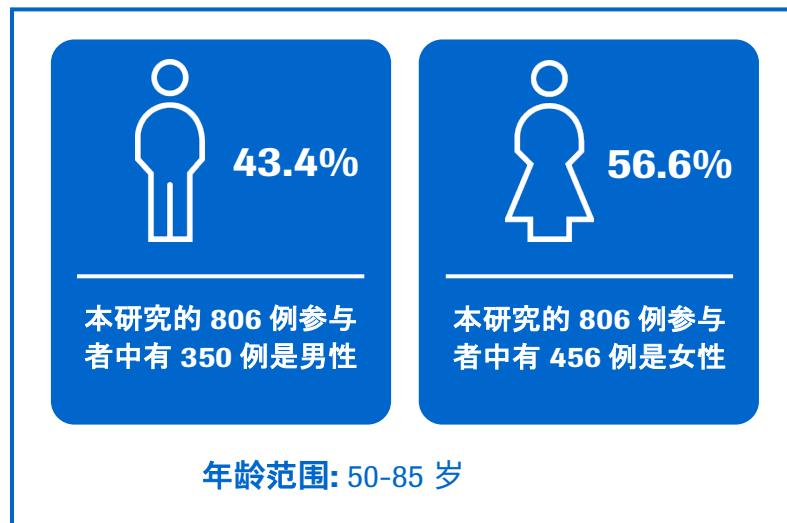
土耳其

英国

美国

## 2. CREAD2 研究纳入了哪些人群？

共计 806 例早期阿尔茨海默病成人患者参与了 CREAD2 研究。



以下患者可能具备参与本研究的资格：

- 研究开始时年龄在 50 岁至 85 岁范围内
- 健忘，且被诊断为早期阿尔茨海默病（也称为前驱期或轻度阿尔茨海默病）
- 经以下检查之一证实脑部淀粉样蛋白水平较高：
  - 分析经下背两节椎骨之间穿刺采集的脊髓液
  - 脑部扫描
- 频繁与可提供其进展信息的专业研究合作伙伴联系

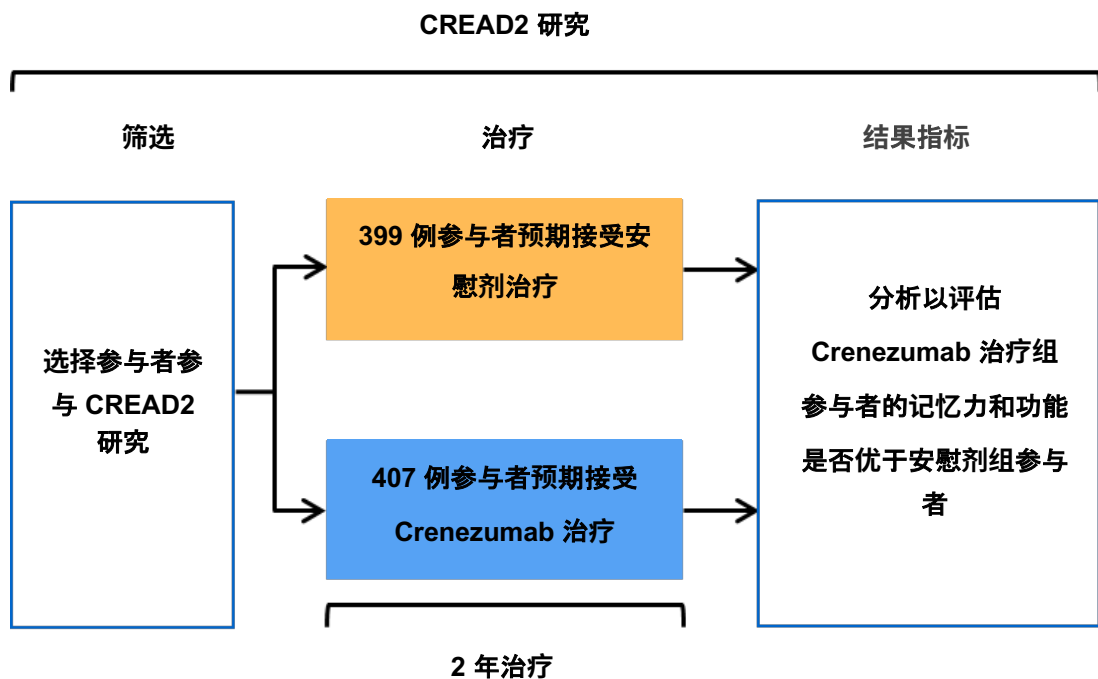
以下患者不具备参与本研究的资格：

- 有其他由于脑部、脊柱或神经功能异常导致的疾病
- 有其他疾病，例如癌症以及心脏、肝脏、免疫系统和代谢疾病

### 3. CREAD2 研究期间发生什么事情？

在 CREAD2 研究期间，参与者被随机分成两个治疗组，分别接受安慰剂或 Crenezumab 治疗。本研究的参与者或研究医生均不知道哪个组接受安慰剂治疗、哪个组接受 Crenezumab 治疗。这是为了确保研究参与者和研究医生无法左右研究结果。

与 CREAD2 研究完全相同的 CREAD 研究提前停止，因为对直至研究中期收集到的结果进行分析（称为中期分析）发现，Crenezumab 不大可能为早期阿尔茨海默病患者提供任何获益，即使所有参与者已经完成了 2 年的治疗。出于这一原因，CREAD2 研究的参与者于 2019 年 1 月提前停止接受治疗，最终评估于 2019 年 6 月完成，早于本研究所有参与者达到 2 年治疗时长。



## 4. CREAD2 研究的结果如何？

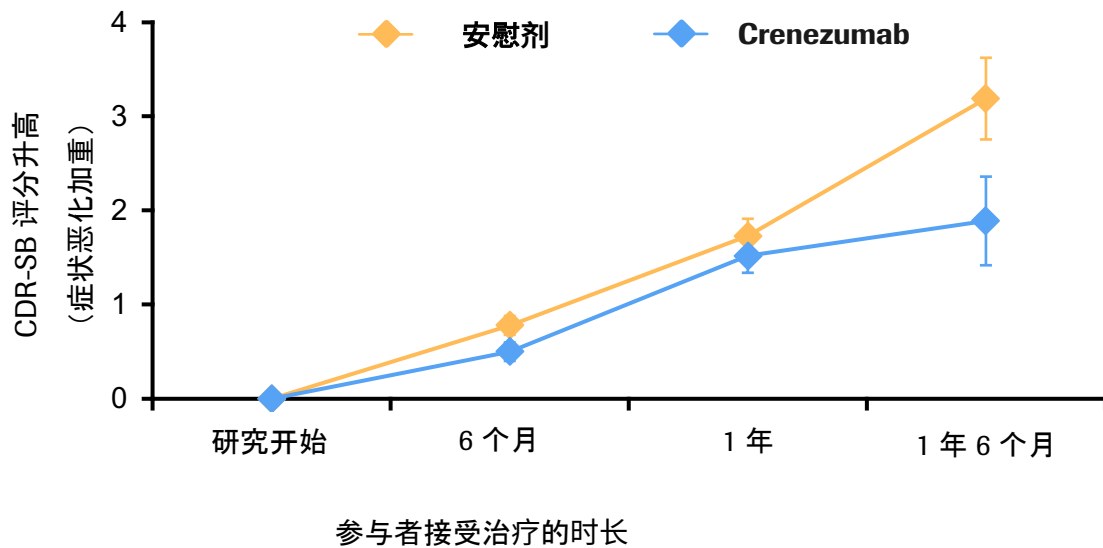
**问题：给药直至 1 年 6 个月时，Crenezumab 如何影响早期阿尔茨海默病患者的症状？**

研究医生使用一项称为“临床痴呆评分总和量表” (CDR-SB) 的检查来衡量参与者在 2 年内的症状变化。但是由于 CREAD2 提前停止，没有参与者达到 2 年治疗时长。

CDR 是一份调查表问卷，从六个维度（记忆；定向；判断和解决问题；社会事务；家务与业务爱好；个人护理）评估症状。每个维度采用 0（无症状）到 3（重度症状）的分制。将得分相加得到不超过 18 分的总分，得分越高表示症状越严重。

下图显示了安慰剂组或 Crenezumab 组参与者接受治疗最长至 1 年 6 个月即本研究于 2019 年 1 月停止期间的 CDR-SB 评分变化。

**接受治疗最长至 1 年 6 个月期间，安慰剂组与 Crenezumab 组之间的 CDR-SB 评分变化无差异。本研究的所有参与者均出现相似的症状恶化。**



在此图中，虽然在 1 年 6 个月时 Crenezumab 组获益看上去似乎大于安慰剂组，但这些结果并不可靠，因为没有任何参与者持续接受治疗至研究结束。在 CREAD2 中接受治疗至 1 年 6 个月的 Crenezumab 组参与者非常少（12 例）。CREAD 研究的结果（停止时提供的更进一步信息）还提供足够的证据表明，早期阿尔茨海默病患者无法从 Crenezumab 中获益。

在 CREAD2 研究中，研究医生还使用一系列其他检查手段结合研究合作伙伴提供的参与者记忆力和思维能力信息来评估参与者的症状。这些检查手段包括阿尔茨海默病评估量表和日常活动量表。研究医生还进行了亚组分析，以评估 Crenezumab 对这些亚组参与者是否效果更好。



即使采用其他检查手段或在这些亚组分析中，随着时间推移，安慰剂组与 Crenezumab 组之间并无差异。例如，研究开始时无论参与者是处于前驱期或轻度阿尔茨海默病状态，结果均一样。

## 5. CREAD2 研究有什么副作用？

CREAD2 研究通过记录研究期间参与者出现的副作用（或“不良事件”）数量来研究 Crenezumab 的安全性，特别是严重副作用的数量。

**副作用或“不良事件”是指参与者接受研究药物或安慰剂治疗过程中可能出现的意外医疗问题（例如头痛）。在本摘要中对这些副作用进行了说明，因为研究医生认为这些副作用与本研究中的研究治疗（研究治疗是指安慰剂或 Crenezumab 治疗）相关。**

**并非本研究中的所有参与者都出现所有这些副作用。**

**副作用的严重程度可能从轻度到非常严重不等，并且可能因人而异。严重副作用是指危及生命或需要及时治疗或住院治疗的副作用。**

**副作用和严重副作用不一定与使用特定治疗相关。**

**在某些情况下，副作用可能与研究治疗相关。这些包括在研究期间出现并且研究医生认为可能与所接受治疗相关的事件。**

**必须认识到，本文所报告的副作用仅来自本项研究。因此，本文所列的副作用可能不同于其他研究观察到的副作用。**

### 与研究治疗相关的严重副作用

如果某种副作用是危及生命、需要住院治疗或导致持久问题的，则认为该副作用是“严重”副作用。

在本研究中，安慰剂组和 Crenezumab 组中有同样数量的参与者出现至少一例经研究医生判定与研究治疗相关的严重副作用。在接受至少 1 次安慰剂或 Crenezumab 给药

的所有参与者中，安慰剂组有 3（不到 1%）例、Crenezumab 组有 3（不到 1%）例参与者出现一例严重副作用。

下表列出了安慰剂组和 Crenezumab 组中经研究医生判定与研究治疗相关的所有严重副作用。部分参与者出现不只一例副作用 - 这意味着这些参与者被计入此表中的多行。

### 与研究治疗相关的严重副作用

| 本研究报告的严重副作用   | 安慰剂组参与者<br>(共计 398 例)          | Crenezumab 组参与者<br>(共计 404 例) |
|---------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 动脉与静脉异常连接     | 不到 1% (出现在此治疗组 398 例参与者中的 1 例) | 0% (此治疗组 404 例参与者均未报告)        |
| 肺部感染          | 0% (0/398)                     | 不到 1% (1/404)                 |
| 脱水            | 0% (0/398)                     | 不到 1% (1/404)                 |
| 髌骨骨折          | 不到 1% (1/398)                  | 0% (0/404)                    |
| 低血压           | 0% (0/398)                     | 不到 1% (1/404)                 |
| 肺部瘢痕          | 不到 1% (1/398)                  | 0% (0/404)                    |
| 肝脏积聚粘稠脓汁      | 0% (0/398)                     | 不到 1% (1/404)                 |
| 流感病毒导致肺部感染和肿胀 | 0% (0/398)                     | 不到 1% (1/404)                 |
| 不常见类型的中风      | 不到 1% (1/398)                  | 0% (0/404)                    |

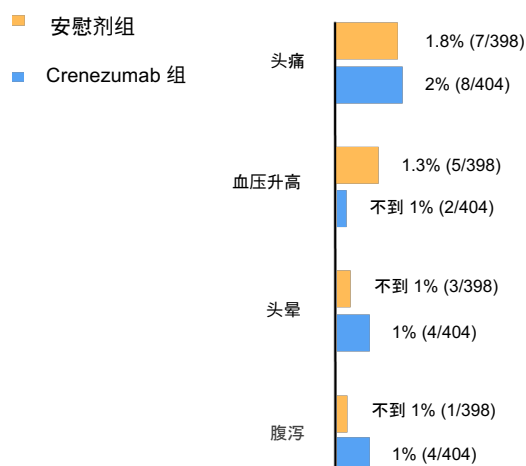
本研究期间共有 6 例参与者死亡。所有死亡病例均报告于安慰剂组，因此没有任何死亡事件被认为与研究药物 Crenezumab 相关。

### 与研究治疗相关的最常见副作用

在本研究中，安慰剂组和 Crenezumab 组中有同样数量的参与者出现一例经研究医生判定与研究治疗相关的非严重副作用。在接受至少 1 次安慰剂或 Crenezumab 给药的所有参与者中，安慰剂组有 52 例 (13.1%)、Crenezumab 组有 52 例 (12.9%) 参与者出现一例被认为与研究治疗相关的副作用。

下图显示了经研究医生判定与研究治疗相关的最常见副作用 - 安慰剂组和 Crenezumab 组各有 4 种最常见副作用，报告于 5 例或以上参与者中。部分参与者出现不只一例副作用 - 这意味着这些参与者被计入此图中的多行。

### 与研究治疗相关的最常见副作用



### 其他副作用

本研究表明，在研究的剂量下 Crenezumab 在参与者中耐受良好。本文所提及的所有副作用不一定都与使用研究治疗相关。本研究期间报告的所有类型的副作用与其他 Crenezumab 研究中报告的副作用相似（例如头痛和跌倒）。

大多数副作用的严重程度均是轻度或中度（例如头痛或普通感冒），意味着很容易治愈（如需要治疗），并且参与者很快恢复。

安慰剂组与 Crenezumab 组之间出现 1 例或多例副作用的参与者数量相当。

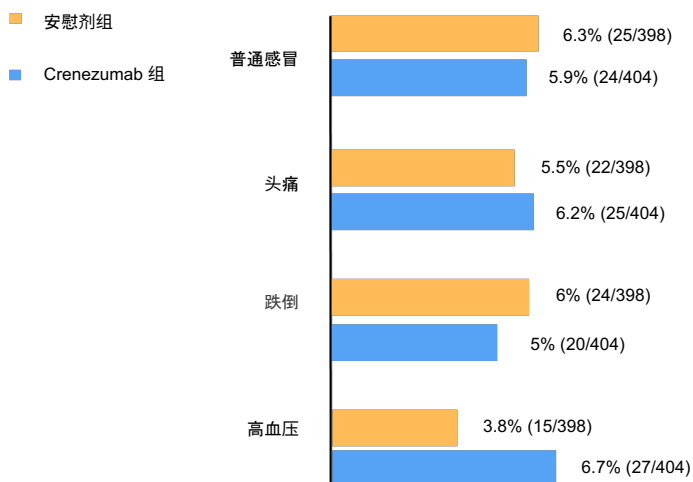
在接受至少 1 次安慰剂或 Crenezumab 给药的参与者中，安慰剂组 398 例参与者中有 291 例 (73.1%) 出现至少 1 例副作用，Crenezumab 组 404 例参与者中有 297 例 (73.5%) 出现至少 1 例副作用（参见下表和下图了解本研究中的副作用和最常见副作用数量、类型）。安慰剂组共计报告了 1079 例副作用，Crenezumab 组共计报告了 974 例副作用。

### 本研究中出现副作用的参与者数量

|           | 安慰剂组  | Crenezumab 组                               |
|-----------|---|--|
| 至少 1 例副作用 | <b>73.10%</b><br>(出现在此治疗组 398 例参与者中的 291 例) | <b>73.5%</b><br>(出现在此治疗组 404 例参与者中的 297 例) |

|                |                          |                          |
|----------------|--------------------------|--------------------------|
| 严重副作用          | <b>10.6%</b><br>(42/398) | <b>8.2%</b><br>(33/404)  |
| 被认为与研究治疗相关的副作用 | <b>13.1%</b><br>(52/398) | <b>12.9%</b><br>(52/404) |

### 本研究中的最常见副作用



安慰剂组共 13 例参与者、Crenezumab 组共 6 例参与者出现导致治疗停止的副作用。导致参与者停止治疗的最常见副作用包括激越、心率异常、跌倒和因神经刺激导致的疼痛。安慰剂组有 2 例参与者出现激越，Crenezumab 组未报告此事件。安慰剂组有 1 例、Crenezumab 组有 1 例参与者出现心率异常。安慰剂组有 2 例参与者出现跌倒，Crenezumab 组未报告此事件。安慰剂组有 1 例、Crenezumab 组有 1 例参与者出现因神经刺激导致的疼痛。其他导致治疗停止的副作用未出现在超过 1 例参与者中。

淀粉样蛋白相关影像异常 (ARIA) 是指参与者在接受类似于 Crenezumab 的研究药物期间有时出现的一类副作用，在脑部扫描中可见。有两种类型的 ARIA，一种称为 ARIA-E，是指脑部积液；另一种称为 ARIA-H，是指脑部微出血。Crenezumab 组有 1 例参与者出现轻度 ARIA-E，在 1 个月内痊愈；安慰剂组未报告此事件。安慰剂组有 23 例参与者出现 ARIA-H，Crenezumab 组有 20 例参与者出现此事件。

您可以访问本摘要末尾所列的网址了解有关其他副作用（上文各节未列出）的信息 - 参见第 8 节。

## 6. CREAD2 研究有哪些贡献？

每月给药、持续给药最长 1 年 6 个月时，Crenezumab 对早期阿尔茨海默病（从前驱期阿尔茨海默病到轻度阿尔茨海默病）参与者无获益。尽管 Crenezumab 治疗无获益，但此信息对研究界很重要，有助于我们理解阿尔茨海默病以及诸如 Crenezumab 等研究药物的作用。

## 7. 是否有其他关于 Crenezumab 的研究计划？

有一项研究继续在有基因突变、早于其他形式阿尔茨海默病之前导致阿尔茨海默病的患者中进行试验，以评估 Crenezumab 在此类人群中是否起作用及其安全性。此试验中的参与者在任何症状开始出现之前开始试验。有关此研究的更多信息请参阅 ClinicalTrials.gov 网站 ([ClinicalTrials.gov 标识符 : NCT01998841](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01998841))。但是，此研究目前正在进行，因此尚无有关研究实施情况的信息可用。

此时未计划开展其他 Crenezumab 研究。

## 8. 如何获取更多信息？

有关本研究的更多信息请参阅下列网站：

- <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>

欲了解更多有关 CREAD 研究的信息，请参阅以下网址上提供的 CREAD 摘要：

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

后续将在科学期刊上发表完整的科学论文，阐述有关 CREAD 和 CREAD2 研究的更详细结果。

## 有关本研究的问题应向谁咨询？

---

---

如果您对本摘要有任何其他疑问：

- 请访问 ForPatients 平台并填写联系表单 - <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-evaluate-the-efficacy-an.html>
- 请联系您当地的罗氏办事处代表。

**如果您参与了 CREAD2 研究且对结果有任何疑问：**请咨询研究医生或研究医院或门诊的工作人员。

**如果您对您的治疗有任何疑问：**请咨询您的主治医生。

### **本研究的组织方和投资方是谁？**

---

本研究的组织方和投资方是 F. Hoffmann-La Roche Ltd，其总部位于瑞士巴塞尔。

### **本研究的完整标题和其他识别信息**

---

本研究的完整标题为：“一项在前驱期至轻度阿尔茨海默病患者中评估 Crenezumab 疗效和安全性的 III 期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究”。

本研究被称为 "CREAD2"。

- 本研究的方案编号为：BN29553。
- 本研究的 ClinicalTrials.gov 标识符为：NCT03114657。
- 本研究的 EudraCT 编号为：2016-003288-20。