

臨床試驗結果 - 摘要

一項旨在評估 Crenezumab 在早期阿茲海默症病患中是否有效及其安全性的研究 (CREAD2)

關於本摘要

本臨床試驗（在本文中簡稱為「研究」）結果摘要之目標受眾為以下入群：

- 公眾，以及
- 本研究的參與者。

本研究於 2017 年 3 月啟動，於 2019 年 6 月完成。本摘要撰寫於研究結束之後，因此是全面分析後的最終研究結果。

沒有任何一項研究能夠完全展現某種試驗性治療（也稱為研究藥物）的風險和收益。需要在多項研究中納入大量病患才能獲取我們需要的所有資訊。一項研究的結果可能不同於其他研究的結果。

- **這意味著您不應僅依據本摘要作出任何決策 - 作出任何治療決策之前始終先諮詢您的醫生**
-

感謝參與本研究的人群

參與本研究的人員、其家庭以及研究合作夥伴極大地幫助了研究醫生解答有關阿茲海默症和 Crenezumab 的重要問題，例如 Crenezumab 用於治療阿茲海默症病患是否有效且耐受良好。

本摘要的內容

- 一. 有關本研究的基本資訊
- 二. CREAD2 研究納入了哪些人群？
- 三. CREAD2 研究期間發生什麼事情？
- 四. CREAD2 研究的結果如何？
- 五. CREAD2 研究有什麼副作用？
- 六. CREAD2 研究有哪些貢獻？
- 七. 是否有其他關於 Crenezumab 的研究計畫？
- 八. 如何獲取更多資訊？

字彙

- ARIA = 澱粉樣蛋白相關影像異常；病患在接受類似於 Crenezumab 的研究藥物期間有時出現的一類副作用，在腦部掃描中可見
- CDR-SB = 臨床癡呆評分總和量表；一項旨在探明病患的癡呆症狀嚴重程度的檢查

有關本研究的關鍵資訊

- 本研究（稱為 CREAD2 研究）的設計與另一項稱為 CREAD 的研究完全一樣，旨在比較研究藥物 Crenezumab 與安慰劑（外觀與 Crenezumab 一樣、但不含任何藥物的模擬治療）在治療早期阿茲海默症（從前驅期阿茲海默症到輕度阿茲海默症）病患方面的作用。
- CREAD2 研究旨在評估稱為 Crenezumab 的研究藥物是否有效且耐受良好。研究醫生在早期阿茲海默症病患中比較研究藥物與安慰劑的作用。
- CREAD2 研究共計納入了 806 例年齡為 50-85 歲、來自 27 個國家/地區的早期阿茲海默症病患。
- 在 CREAD2 研究的 806 例參與者中，399 例參與者隨機入組安慰劑治療，407 例參與者隨機入組 Crenezumab 治療。
- CREAD2 研究早於計畫時間停止，因為對相同的 CREAD 研究（接近完成）的結果進行分析後揭示 Crenezumab 沒有效果（不大可能使前驅期或輕度阿茲海默症病患獲益）。
- 因此，CREAD 和 CREAD2 研究（加上 CREAD 開放性擴展研究，在此研究中所有參與者均接受 Crenezumab，無參與者接受安慰劑）均提前停止。
 - CREAD2 研究停止之時，沒有任何參與者完成研究。
- 對 CREAD2 研究的結果進行分析發現，接受安慰劑治療的參與者相較接受 Crenezumab 治療的參與者，在記憶力和思維能力方面沒有差異。
- 不到 1% 的安慰劑組參與者（398 例參與者中有 3 例）和不到 1% 的 Crenezumab 組參與者（404 例參與者中有 3 例）出現視為與本研究相關的嚴重副作用。大多數副作用均耐受良好（意味著嚴重程度為輕度到中度），且與先前 Crenezumab 研究中觀察到的副作用相似。

一. 有關本研究的基本資訊

為什麼開展 CREAD 研究？

許多研究已經證實，阿茲海默症病患的澱粉樣蛋白水平異常，這些澱粉樣蛋白的聚集會在腦部形成小團簇（低聚物）和團塊（澱粉樣蛋白斑）。

CREAD 和 CREAD2 研究旨在測試研究藥物 Crenezumab 在減緩澱粉樣蛋白在腦部積聚和疾病進展方面是否有效且耐受良好。

研究藥物是什麼？

在 CREAD2 中對稱為 Crenezumab 的研究藥物進行試驗。

將 Crenezumab 與安慰劑進行比較：

- 安慰劑的外觀與 Crenezumab 完全一樣，但安慰劑不含任何活性藥物成分。
- 接受安慰劑的參與者被視為「對照組」，以幫助研判在 Crenezumab 組參與者中觀察到的作用應歸因於 Crenezumab，而不太可能是偶然所致。

研究醫生想要透過 CREAD2 獲取什麼資訊？

先前研究已經表明，Crenezumab 在治療早期阿茲海默症（從前驅期阿茲海默症到輕度阿茲海默症）病患方面的作用優於晚期疾病病患。

研究醫生想要解答的主要問題包括：

- 一. 每月給藥、持續給藥 2 年時，Crenezumab 如何影響早期阿茲海默症病患的症狀？
- 二. 向早期阿茲海默症病患每月給藥、持續給藥 2 年時，Crenezumab 的副作用有哪些？

本研究是什麼類型的研究？

本研究是一項「III 期」研究。這意味著在本研究之前，Crenezumab 已在小數量的阿茲海默症病患中進行試驗。在本研究中，更多數量的阿茲海默症病患接受安慰劑或 Crenezumab 治療 - 這是為了理解 Crenezumab 如何影響早期阿茲海默症病患的症狀，以及 Crenezumab 的副作用。本研究旨在幫助研判 Crenezumab 是否應獲批，以供醫生用於早期阿茲海默症病患的治療。

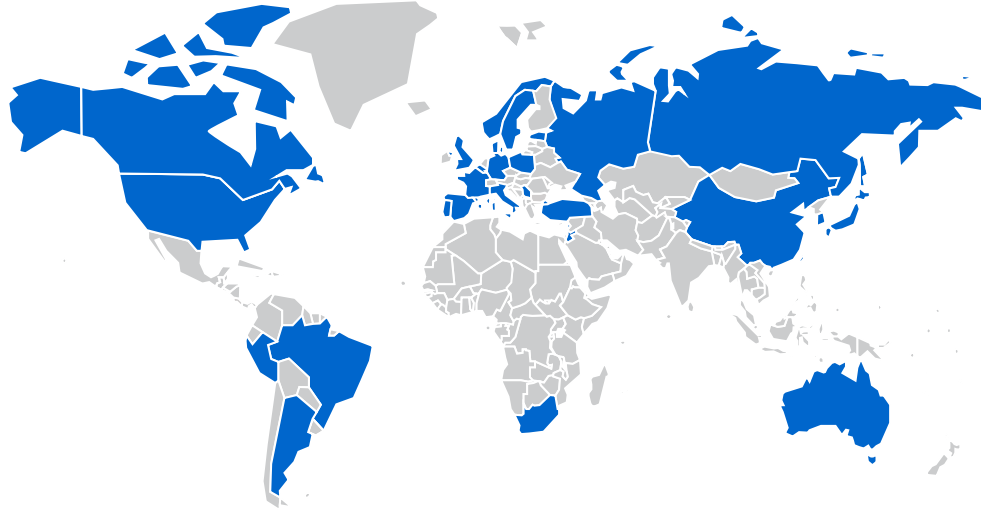
本研究採用「隨機化」設計。這意味著透過隨機方式決定參與者是接受安慰劑或 Crenezumab 治療 - 就像擲硬幣一樣。隨機選擇病患接受的研究藥物，更有可能確保每個組中的病患類型（例如年齡、種族）分佈均勻。除了每組中進行試驗的確切藥物，兩個組之間的所有其他照護方面完全一樣。

本研究著眼於安慰劑組參與者的結果，並將這些結果與 Crenezumab 組的結果進行比較。

本研究還採用「雙盲」設計。這意味著參與者或研究醫生均不知曉參與者接受的是安慰劑還是 Crenezumab 治療。這是為了確保研究結果不受任何因素影響。

CREAD2 研究何時以及在何地開展？

CREAD2 於 2017 年 3 月啟動，於 2019 年 6 月完成。本研究在非洲、亞洲、歐洲、北美洲和南美洲 27 個國家/地區的 209 個研究中心進行。以下地圖顯示了納入的國家/地區。



阿根廷
澳洲
比利時
巴西
加拿大
中國
丹麥

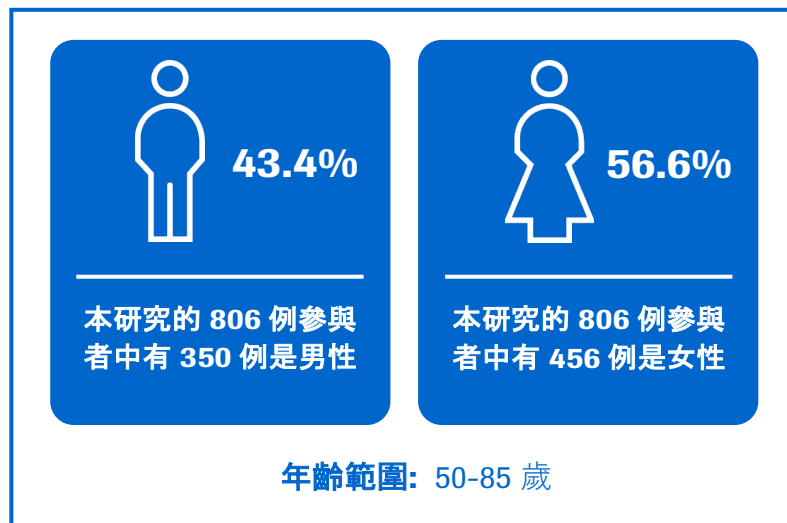
愛沙尼亞
法國
德國
以色列
義大利
日本
韓國

挪威
秘魯
波蘭
葡萄牙
俄羅斯
塞爾維亞
南非

西班牙
瑞典
中國台灣
土耳其
英國
美國

二. CREAD2 研究納入了哪些人群？

共計 806 例早期阿茲海默症成人病患參與了 CREAD2 研究。



以下病患可能具備參與本研究的資格：

- 研究開始時年齡在 50 歲至 85 歲範圍內
- 健忘，且被診斷為早期阿茲海默症（也稱為前驅期或輕度阿茲海默症）
- 經以下檢查之一證實腦部澱粉樣蛋白水平高：
 - 分析經下背兩節椎骨之間穿刺採集的脊髓液
 - 腦部掃描
- 頻繁與可提供其進展資訊的專業研究合作夥伴聯絡

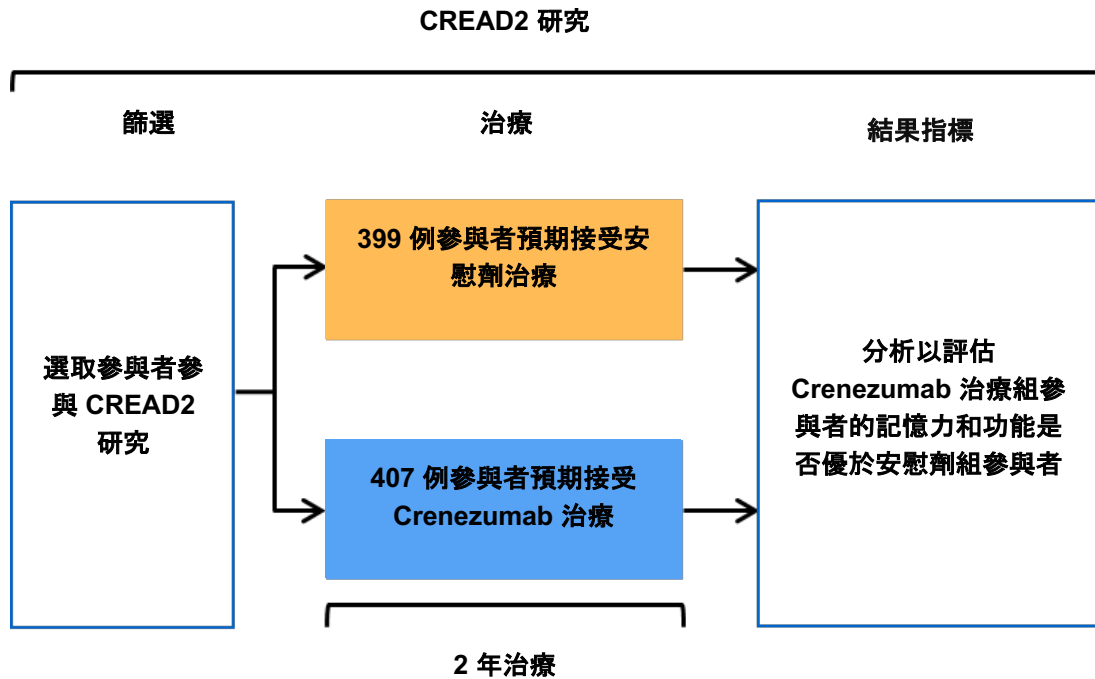
以下病患不具備參與本研究的資格：

- 有其他由於腦部、脊柱或神經功能異常導致的疾病
- 有其他疾病，例如癌症以及心臟、肝臟、免疫系統和代謝疾病

三. CREAD2 研究期間發生什麼事情？

在 CREAD2 研究期間，參與者被隨機分成兩個治療組，分別接受安慰劑或 Crenezumab 治療。具體哪個組接受安慰劑治療、哪個組接受 Crenezumab 治療，本研究的參與者或研究醫生均不知情。這是為了確保研究參與者和研究醫生無法左右研究結果。

與 CREAD2 研究完全相同的 CREAD 研究已提前停止，因為對直至研究中期收集到的結果進行分析（稱為中期分析）發現，Crenezumab 不大可能為早期阿茲海默症病患提供任何獲益，即使所有參與者已經完成了 2 年的治療。因此，CREAD2 研究的參與者於 2019 年 1 月提前停止接受治療，最終評估於 2019 年 6 月完成，早於本研究所有參與者達到 2 年治療時長。



四. CREAD2 研究的結果如何？

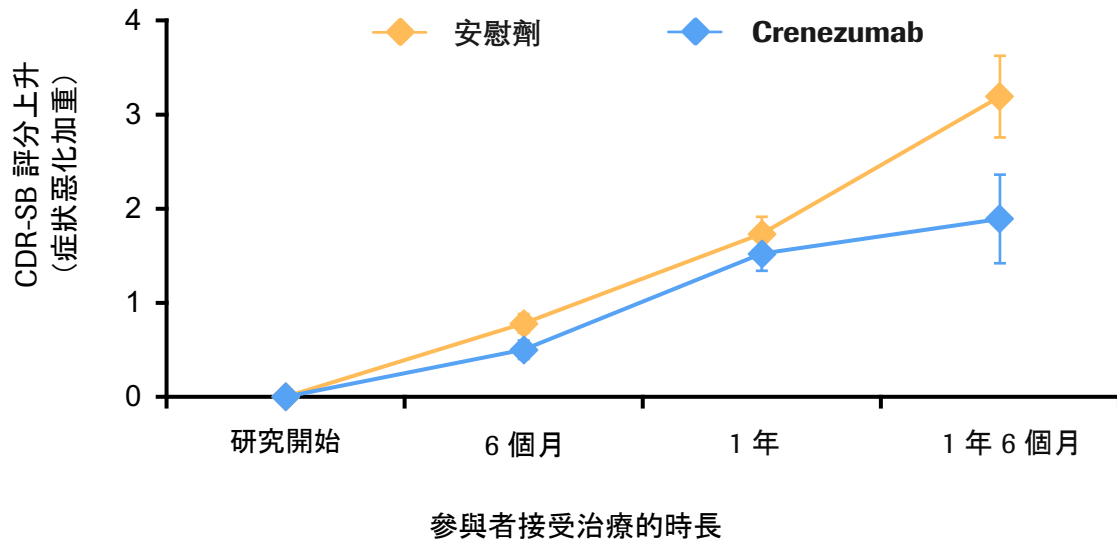
問題：給藥直至 1 年 6 個月時，Crenezumab 如何影響早期阿茲海默症病患的症狀？

研究醫生使用一項稱為「臨床癡呆評分總和量表」(CDR-SB) 的檢查來衡量參與者在 2 年內的症狀變化。但是由於 CREAD2 提前停止，沒有參與者達到 2 年治療時長。

CDR 是一份調查表，從六個維度（記憶；定向；判斷和解決問題；社會事務；家務與業務愛好；個人照護）評估症狀。每個維度採用 0（無症狀）到 3（重度症狀）的分制。將得分相加得到不超過 18 分的總分，得分越高表示症狀越嚴重。

下圖顯示了安慰劑組或 Crenezumab 組參與者接受治療最長至 1 年 6 個月即本研究於 2019 年 1 月停止期間的 CDR-SB 評分變化。

接受治療最長至 1 年 6 個月期間，安慰劑組與 Crenezumab 組之間的 CDR-SB 評分變化無差異。本研究的所有參與者均出現相似的症狀惡化。



雖然此圖中 1 年 6 個月時 Crenezumab 組獲益看上去似乎大於安慰劑組，但這些結果並不可靠，因為沒有任何參與者持續接受治療至研究結束。在 CREAD2 中接受治療至 1 年 6 個月的 Crenezumab 組參與者非常少（12 例）。CREAD 研究的結果（停止時提供的更進一步資訊）還提供足夠的證據表明，早期阿茲海默症病患無法從 Crenezumab 中獲益。

在 CREAD2 研究中，研究醫生還使用一系列其他檢查手段，結合研究合作夥伴提供的參與者記憶力和思維能力資訊來評估參與者的症狀。這些檢查手段包括「阿茲海默症評估量表」和「日常活動量表」。研究醫生還進行更細分的亞組分析，以評估 Crenezumab 對這些亞組參與者是否效果更好。

即使採用其他檢查手段或在這些亞組分析中，隨著時間推移，安慰劑組與 Crenezumab 組之間也無差異。例如，研究開始時無論參與者是處於前驅期或輕度阿茲海默症狀態，結果一樣。

五. CREAD2 研究有什麼副作用？

CREAD2 研究透過記錄研究期間參與者出現的副作用（或「不良事件」）數量來研究 Crenezumab 的安全性，特別是嚴重副作用的數量。

副作用或「不良事件」是指參與者接受研究藥物或安慰劑治療過程中可能出現的意外醫療問題（例如頭痛）。在本摘要中對這些副作用進行了描述，因為研究醫生認為這些副作用與本研究中的研究治療（研究治療是指安慰劑或 Crenezumab 治療）相關。

並非本研究中的所有參與者都出現所有這些副作用。

副作用的嚴重程度可能從輕度到非常嚴重不等，並且可能因人而異。嚴重副作用是指危及生命或需要及時治療或住院治療的副作用。

副作用和嚴重副作用不一定與使用特定治療相關。

在某些情況下，副作用可能與研究治療相關。這些包括在研究期間出現並且研究醫生認為可能與所接受治療相關的事件。

必須認識到，本文所報告的副作用僅來自本項研究。因此，本文所列的副作用可能不同於其他研究觀察到的副作用。

與研究治療相關的嚴重副作用

如果某種副作用是危及生命、需要住院治療或導致持久問題的，則認為該副作用是「嚴重」副作用。

在本研究中，安慰劑組和 Crenezumab 組中有同樣數量的參與者出現至少一例經研究醫生判定與研究治療相關的嚴重副作用。在接受至少 1 次安慰劑或 Crenezumab 給藥的所有參與者中，安慰劑組有 3 例（不到 1%）、Crenezumab 組有 3 例（不到 1%）參與者出現一例嚴重副作用。

下表列出了安慰劑組和 Crenezumab 組中經研究醫生判定與研究治療相關的所有嚴重副作用。部分參與者出現不只一例副作用 - 這意味著這些參與者被計入此表中的多列。

與研究治療相關的嚴重副作用

本研究報告的嚴重副作用	安慰劑組參與者 (共計 398 例)	Crenezumab 組參與者 (共計 404 例)
動脈與靜脈異常相連	不到 1% (出現在此治療組 398 例參與者中的 1 例)	0% (此治療組 404 例參與者均未報告)
肺部感染	0% (0/398)	不到 1% (1/404)
脫水	0% (0/398)	不到 1% (1/404)
髌骨骨折	不到 1% (1/398)	0% (0/404)
低血壓	0% (0/398)	不到 1% (1/404)
肺部癆痕	不到 1% (1/398)	0% (0/404)
肝臟積聚粘稠膿汁	0% (0/398)	不到 1% (1/404)
流感病毒導致肺部感染和腫脹	0% (0/398)	不到 1% (1/404)
不常見類型的中風	不到 1% (1/398)	0% (0/404)

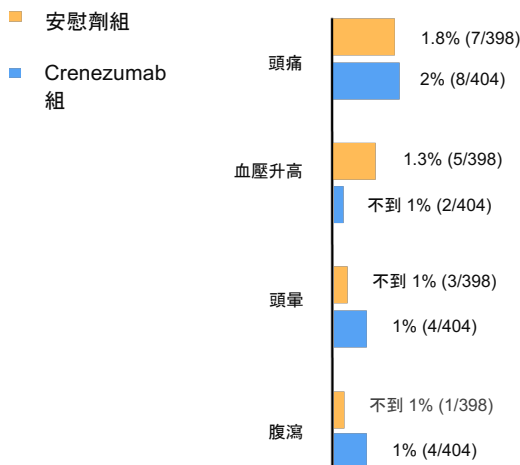
本研究期間共有 6 例參與者死亡。所有死亡病例均報告於安慰劑組，因此沒有任何死亡事件被認為與研究藥物 Crenezumab 相關。

與研究治療相關的最常見副作用

在本研究中，安慰劑組和 Crenezumab 組中有同樣數量的參與者出現一例經研究醫生判定與研究治療相關的非嚴重副作用。在接受至少 1 次安慰劑或 Crenezumab 給藥的所有參與者中，安慰劑組有 52 例 (13.1%)、Crenezumab 組有 52 例 (12.9%) 參與者出現一例被認為與研究治療相關的副作用。

下圖顯示了經研究醫生判定與研究治療相關的最常見副作用 - 安慰劑組和 Crenezumab 組各有 4 種最常見副作用，報告於 5 例或以上參與者中。部分參與者出現不只一例副作用 - 這意味著這些參與者被計入此圖中的多列。

與研究治療相關的最常見副作用



其他副作用

本研究表明，在研究的劑量下 Crenezumab 在參與者中耐受良好。本文所提及的所有副作用不一定都與使用研究治療相關。本研究期間報告的所有類型的副作用與其他 Crenezumab 研究中報告的副作用相似（例如頭痛和跌倒）。

大多數副作用的嚴重程度均是輕度或中度（例如頭痛或普通感冒），意味著很容易治癒（如需要治療），並且參與者很快恢復。

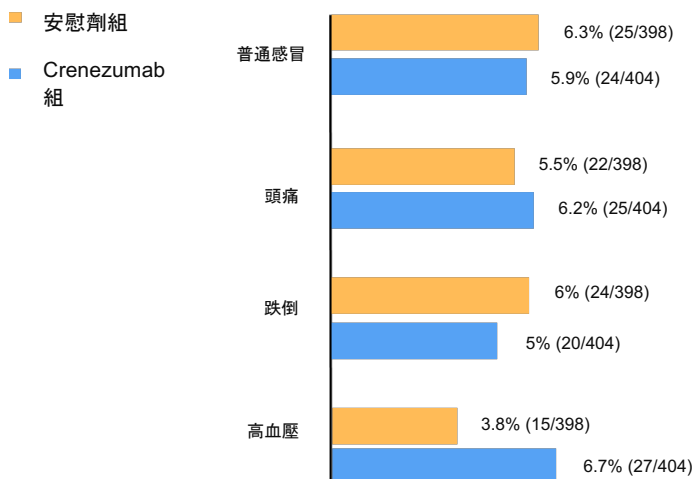
安慰劑組與 Crenezumab 組之間出現 1 例或多例副作用的參與者數量相當。

在接受至少 1 次安慰劑或 Crenezumab 給藥的參與者中，安慰劑組 398 例參與者中有 291 例 (73.1%) 出現至少 1 例副作用，Crenezumab 組 404 例參與者中有 297 例 (73.5%) 出現至少 1 例副作用（參見下表和下圖瞭解本研究中的副作用和最常見副作用數量、類型）。安慰劑組共計報告了 1079 例副作用，Crenezumab 組共計報告了 974 例副作用。

本研究中出現副作用的參與者數量

	安慰劑組	Crenezumab 組
至少 1 例副作用	73.1% (出現在此治療組 398 例參與者中的 291 例)	73.5% (出現在此治療組 404 例參與者中的 297 例)
嚴重副作用	10.6% (42/398)	8.2% (33/404)
被認為與研究治療相關的副作用	13.1% (52/398)	12.9% (52/404)

本研究中的最常見副作用



安慰劑組共 13 例參與者、Crenezumab 組共 6 例參與者出現導致治療停止的副作用。導致參與者停止治療的最常見副作用包括激越、心率異常、跌倒和因神經刺激導致的疼痛。安慰劑組有 2 例參與者出現激越，Crenezumab 組未報告此事件。安慰劑組有 1 例、Crenezumab 組有 1 例參與者出現心率異常。安慰劑組有 2 例參與者出現跌倒，Crenezumab 組未報告此事件。安慰劑組有 1 例、Crenezumab 組有 1 例參與者出現因神經刺激導致的疼痛。其他導致治療停止的副作用未出現在超過 1 例參與者中。

澱粉樣蛋白相關影像異常 (ARIA) 是指參與者在接受類似於 Crenezumab 的研究藥物期間有時出現的一類副作用，在腦部掃描中可見。有兩種類型的 ARIA，一種稱為 ARIA-E，是指腦部積液；另一種稱為 ARIA-H，是指腦部微出血。Crenezumab 組有 1 例參與者出現輕度 ARIA-E，在 1 個月內痊癒；安慰劑組未報告此事件。安慰劑組有 23 例參與者出現 ARIA-H，Crenezumab 組有 20 例參與者出現此事件。

您可以造訪本摘要末尾所列的網址瞭解有關其他副作用的資訊（上文各節未列出） - 參見第 8 節。

六. CREAD2 研究有哪些貢獻？

每月給藥、持續給藥最長 1 年 6 個月時，Crenezumab 對早期阿茲海默症（從前驅期阿茲海默症到輕度阿茲海默症）參與者無獲益。儘管 Crenezumab 治療無獲益，但此資訊對研究界很重要，有助於我們理解阿茲海默症以及諸如 Crenezumab 等研究藥物的作用。

七. 是否有其他關於 Crenezumab 的研究計畫？

有一項研究繼續在有基因突變、早于其他形式阿茲海默症之前導致阿茲海默症的病患中進行試驗，以評估 Crenezumab 在此類人群中是否起作用及其安全性。此試驗中的參與者在任何症狀開始出現之前開始試驗。有關此研究的更多資訊請參閱

ClinicalTrials.gov 網站 ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) 識別碼：NCT01998841)。但是，此研究目前正在進行，因此尚無有關研究實施情況的資訊可用。

此時未計劃開展其他 Crenezumab 研究。

八. 如何獲取更多資訊？

有關本研究的更多資訊請參閱下列網站：

- <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>

欲瞭解更多有關 CREAD 研究的資訊，請參閱以下網址上提供的 CREAD 摘要：

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

後續將在科學期刊上發表完整的科學論文，闡述有關 CREAD 和 CREAD2 研究的更詳細結果。

有關本研究的問題應向誰諮詢？

如果您對本摘要有任何其他疑問：

- 請造訪 ForPatients 平台並填寫聯絡表單 - <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-evaluate-the-efficacy-an.html>
- 請聯絡您當地的羅氏辦事處代表。

如果您參與了 CREAD2 研究且對結果有任何疑問：請諮詢研究醫生或研究醫院或門診的工作人員。

如果您對您自己的治療有任何疑問：請諮詢您的主治醫生。

本研究的組織方和投資方是誰？

本研究的組織方和投資方是 F. Hoffmann-La Roche Ltd，其總部位於瑞士巴塞爾。

本研究的完整標題和其他識別資訊

本研究的完整標題為：「一項在前驅期至輕度阿茲海默症病患中評估 Crenezumab 療效和安全性的 III 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 識別碼為：NCT03114657。
- 本研究的 EudraCT 編號為：2016-003288-20。