

## Resultater af klinisk forsøg – resumé

### En undersøgelse, der skal se på, om crenezumab virker, og hvor sikker brug er hos mennesker med tidlig Alzheimers sygdom (CREAD)

#### Om dette resumé

Dette er et resumé af resultaterne af et klinisk forsøg (i dette dokument kaldet 'studiet') udarbejdet til:

- Medlemmer af offentligheden og
- de personer, der deltog i studiet.

Studiet blev sat i gang i marts 2016 og sluttede i maj 2019. Dette resumé er skrevet efter studiets afslutning og repræsenterer de endelige forsøgsresultater, som er blevet fuldt analyseret.

Intet enkelt studie kan fortælle os alt om risici og fordele ved en forsøgsbehandling (også kendt som et forsøgslægemiddel). Det kræver et stort antal personer i mange studier at finde ud af alt, hvad vi har brug for at vide. Resultaterne fra ét studie kan være forskellige fra resultaterne fra andre studier.

- **Det betyder, at du ikke bør træffe beslutninger ud fra dette ene resumé – tal altid med din læge, inden du træffer beslutninger om din behandling.**

#### Indholdet af dette resumé

1. Generel information om studiet
2. Hvem deltog i CREAD-studiet?
3. Hvad skete der under CREAD-studiet?
4. Hvilke resultater fremkom fra CREAD-studiet?
5. Hvilke bivirkninger var der i CREAD-studiet?
6. Hvordan har CREAD-studiet hjulpet forskningen?
7. Er der planer om andre studier af crenezumab?
8. Hvor kan jeg finde flere oplysninger?

#### Ordliste

- ARIA = Amyloid-relaterede billeddiagnostiske abnormiteter: en klasse af bivirkninger, som kan opleves af personer, der modtager forsøgsmedicin, der ligner crenezumab, og som er synlige under en hjernescanning
- CDR-SB = Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes: en test, der skal bestemme sværhedsgraden af en patients demenssymptomer.

#### Tak til de personer, der deltog i studiet

De mennesker, der deltog i dette studie, og deres familier og studiepartnere, har hjulpet forskningslæger med at besvare vigtige spørgsmål om Alzheimers sygdom og crenezumab – såsom om crenezumab er effektivt og godt tolereret hos de behandlede mennesker, der lever med Alzheimers sygdom.

## Nøgleoplysninger om studiet

- Studiet (kendt som CREAD-studiet) sammenlignede et forsøgslægemiddel kaldet crenezumab med et placebopræparat (et uvirksomt præparat, der lignede crenezumab, men som ikke indeholdt medicin) hos personer med tidlig Alzheimers sygdom (fra prodromal Alzheimers sygdom til mild Alzheimers sygdom).
- CREAD-studiet blev udført for at se, om forsøgslægemidlet kaldet crenezumab er effektivt og godt tolereret. Forskningslæger sammenlignede forsøgslægemidlet med placebo hos mennesker med tidlig Alzheimers sygdom.
- I alt 813 personer i alderen 50 til 85 år, der lever med tidlig Alzheimers sygdom, fra 30 lande deltog i CREAD-studiet.
- Ud af de 813 personer, der deltog i CREAD-studiet, blev 409 personer tilfældigt udvalgt til at modtage placebo, og 404 personer blev tilfældigt udvalgt til at modtage crenezumab.
- Halvvejs igennem CREAD-studiet – dvs. inden studiets afslutning – blev der lavet en analyse af dataene fra studiet, som viste, at crenezumab var sikkert at bruge (bivirkningerne hos personer, der tog crenezumab, var de samme som dem, der modtog placebo), men analysen viste også, at crenezumab ikke var effektivt (det var usandsynligt, at det kunne hjælpe personer med prodromal eller mild Alzheimers sygdom).
- Af denne grund blev CREAD-studiet stoppet tidligt (sammen med flere andre studier af crenezumab).
  - Et studie af lignende type kaldet CREAD2 blev også stoppet.
  - Et lille antal personer gennemførte CREAD-studiet og tilmeldte sig et andet studie kaldet CREAD OLE (ikke-blindet forlængelsesforsøg), hvor alle fik behandling med crenezumab. CREAD OLE blev stoppet samtidig med CREAD-studiet. Da kun få personer (149 personer) var tilmeldt CREAD OLE, var der ikke nok data fra CREAD OLE til at lave en analyse.
- Da CREAD-studiet blev stoppet, havde 173 personer gennemført studiet.
  - I alt 88 ud af 409 personer (22 %) i placebogruppen og 85 ud af 404 personer (21 %) i crenezumab-gruppen fuldførte studiet.
- I alt 5 ud af 405 personer (1,2 %), der fik placebo, og 3 ud af 404 personer (1 %), der tog crenezumab, havde en alvorlig bivirkning, som blev anset for at være relateret til studiet. De fleste bivirkninger blev tolereret godt (hvilket betyder, at de var milde til moderate i sværhedsgraden) og lignede de bivirkninger, der er set i tidligere studier af crenezumab.

## 1. Generel information om studiet

### Hvorfor blev CREAD-studierne udført?

Studier har vist, at personer med Alzheimers sygdom har unormale niveauer af amyloidprotein, som samler sig i små klynger (oligomerer) og klumper (amyloidplak) i hjernen.

CREAD-studiet blev lavet for at teste, om forsøgslægemidlet, kaldet crenezumab, var veltolereret og effektivt til at bremse ophobningen af amyloid i hjernen og udviklingen af symptomer.

### Hvilket forsøgslægemiddel var der tale om?

Forsøgslægemidlet kaldet crenezumab blev testet i CREAD.

Crenezumab blev sammenlignet med placebo:

- Placeboen lignede crenezumab, men placeboen indeholdt ingen aktiv medicin.
- Personerne, der fik placebo, blev betragtet som en "kontrolgruppe", for at hjælpe med bedre at forstå, om virkningerne hos personer, der fik crenezumab, skyldtes crenezumab og sandsynligvis ikke var tilfældige.

### Hvad ønskede forskningslægerne at finde ud af i CREAD?

Tidligere studier har antydnet, at crenezumab var bedre til at behandle personer med tidlig Alzheimers sygdom (fra prodromal til mild Alzheimers sygdom), end dem med mere fremskreden sygdom.

**De vigtigste spørgsmål, som forskningslægerne ønskede at besvare, var:**

1. Hvordan påvirker crenezumab symptomerne hos personer med tidlig Alzheimers sygdom ved indgift hver måned i 2 år?
2. Hvilke bivirkninger har crenezumab, når det gives til personer med tidlig Alzheimers sygdom hver måned i 2 år?

### Hvilken type undersøgelse var det?

Dette studie var en 'fase 3'-undersøgelse. Dette betyder, at crenezumab allerede var testet hos en mindre gruppe mennesker med Alzheimers sygdom, før dette studie blev foretaget. I dette studie modtog en større gruppe mennesker med Alzheimers sygdom enten placebo eller crenezumab – dette gjorde de for at finde ud af, hvordan crenezumab påvirker symptomerne hos personer med tidlig Alzheimers sygdom, og hvilke bivirkninger der er ved crenezumab. Dette studie blev lavet for at finde ud af, om crenezumab skal godkendes til brug af læger hos personer med tidlig Alzheimers sygdom.

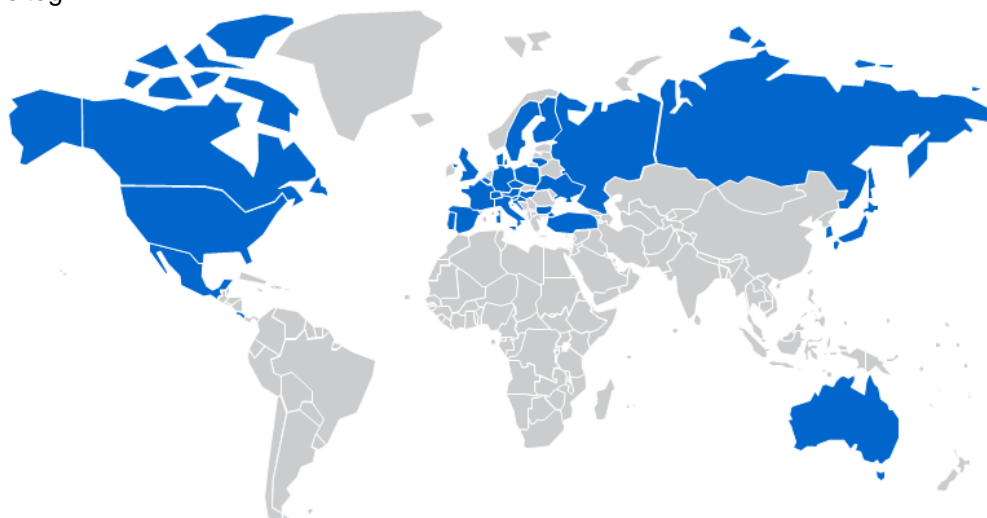
Studiet var 'randomiseret'. Det betyder, at det var tilfældigt, hvilke deltagere der fik placebo, og hvilke der fik crenezumab – som at kaste en mønt. Tilfældigt valg af, hvilket forsøgslægemiddel en person tager, gør det mere sandsynligt, at persontyperne i begge grupper (for eksempel alder, race) er fordelt ligeligt. Bortset fra det præcise lægemiddel, der blev testet i hver gruppe, var alle andre aspekter af behandlingen ens for de to grupper.

Dette studie så på resultaterne fra deltagerne, der fik placebo, og sammenlignede disse med resultaterne fra deltagerne, der fik crenezumab.

Dette studie var også 'dobbeltblindet'. Det betyder, at hverken deltagere eller forskningslæger vidste, hvem der modtog placebo, og hvem der modtog crenezumab. Dette var for at sikre, at forsøgsresultaterne ikke blev påvirket på nogen måde.

## Hvornår og hvor fandt CREAD-studiet sted?

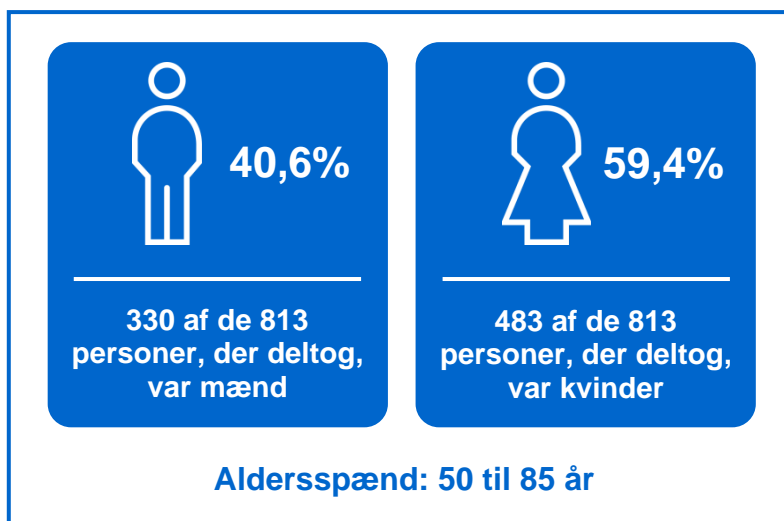
CREAD blev sat i gang i marts 2016 og stoppede i maj 2019. Den blev udført i 260 forsøgscentre i 30 lande i Asien, Europa og Nordamerika. Følgende kort viser de lande, der deltog.



Australien	Danmark	Republikken Korea	Sverige
Østrig	Finland	Litauen	Schweiz
Belgien	Frankrig	Mexico	Tyrkiet
Bulgarien	Tyskland	Polen	Ukraine
Canada	Hong Kong	Portugal	Storbritannien
Costa Rica	Ungarn	Rusland	USA
Kroatien	Italien	Slovenien	
Tjekkiet	Japan	Spanien	

## 2. Hvem deltog i CREAD-studiet?

I alt 813 voksne med tidlig Alzheimers sygdom deltog i CREAD-studiet.



Personer kunne deltage i studiet, hvis de:

- var mellem 50 og 85 år ved studiets start
- havde hukommelsestab og var diagnosticeret med tidlig Alzheimers sygdom (også kendt som prodromal eller mild Alzheimers sygdom)
- havde høje niveauer af amyloid i hjernen, der var bekræftet af en af følgende tests:
  - en analyse af spinalvæske opsamlet med en nål indsat mellem to rygknogler i lænden
  - en hjernescanning
- var i hyppig kontakt med en dedikeret undersøgelsespartner, som kunne rapportere om personens fremskridt

Personer kunne ikke deltage i studiet, hvis de:

- havde andre sygdomme forårsaget af unormal funktion af deres hjerne, rygsøjle eller nerver
- havde andre sygdomme som kræft eller hjerte-, lever-, immun- eller stofskiftesygdomme

### 3. Hvad skete der under CREAD-studiet?

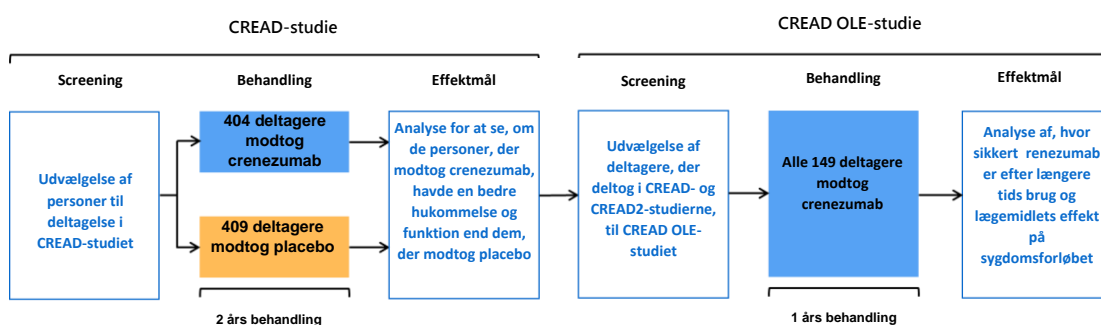
#### CREAD-studie

I CREAD-studiet blev deltagerne tilfældigt inddelt i 2 grupper, der fik enten placebo eller crenezumab. Hverken de personer, der deltog i studiet, eller de involverede forskningslæger vidste, hvilken gruppe der modtog placebo, og hvilken gruppe der modtog crenezumab. Dette var for at sikre, at de personer, der deltog i studiet, og de involverede forskningslæger ikke kunne påvirke resultaterne af studiet.

## CREAD OLE-studie

Personer, der afsluttede CREAD-studiet, blev inviteret til at deltage i CREAD OLE-studiet, og alle, der deltog i CREAD OLE-studiet, fik crenezumab. Studiet blev lavet for at se, om crenezumab stadig var sikkert efter længere tids brug, og for at se, hvordan crenezumab påvirker sygdomsforløbet af Alzheimers sygdom. Både deltagerne og forskningslægerne, der var involveret i CREAD OLE-studiet, vidste, at alle deltagere modtog crenezumab i denne del af studiet. Dataene fra CREAD OLE-studiet blev ikke offentliggjort, fordi antallet af deltagere i CREAD OLE-studiet var for lille, da det blev stoppet før tid.

CREAD-studiet blev stoppet før tid i januar 2019, før alle, der deltog i studiet, nåede 2 års behandling. Dette blev gjort efter en analyse af de data, der allerede var blevet indsamlet, kaldet interimanalysen, som viste, at crenezumab næppe ville have nogen fordele for personer med Alzheimers sygdom, selvom de gennemførte 2 års behandling.



## 4. Hvilke resultater fremkom fra CREAD-studiet?

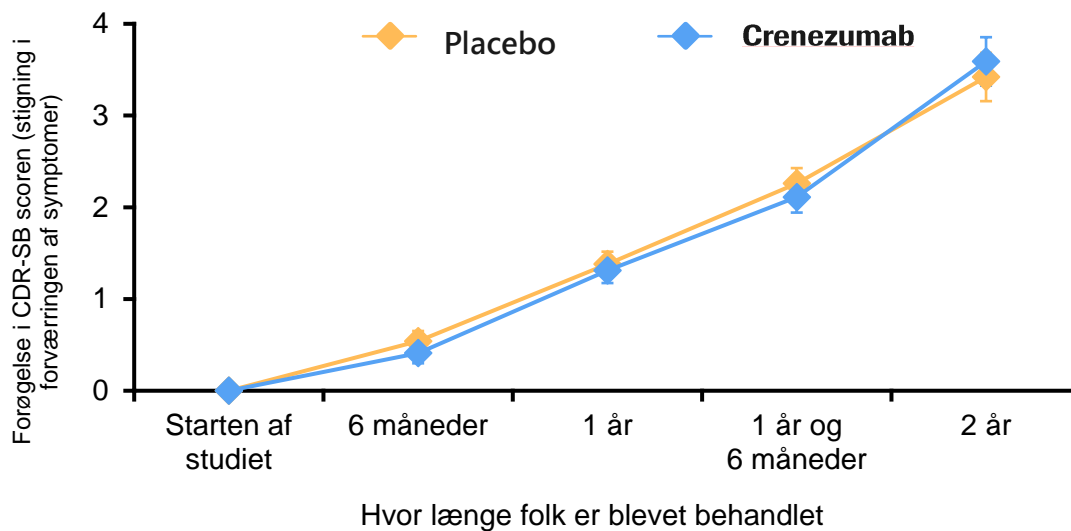
### Spørgsmål: Hvordan påvirker crenezumab symptomerne på tidlig Alzheimers sygdom ved indgift i 2 år?

Forskningslæger anvendte en test kaldet Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB) til at måle ændringer i deltagerne symptomer over 2 år.

CDR er et spørgeskema, der kigger på symptomerne i seks kategorier (hukommelse, orientering, dømmekraft, problemløsning, samfundsanliggender, hjem og hobbyer og personlig pleje). Hvert domæne bedømmes på en skala fra 0 (ingen symptomer) til 3 (alvorlige symptomer). Scoren lægges sammen for at give en samlet score ud af 18, hvor en højere score betyder værre symptomer.

Nedenstående figur viser ændringer i CDR-SB-scoren hos personer behandlet med placebo eller crenezumab over to år, indtil studiet blev stoppet i januar 2019.

Der var ingen forskel i ændringer i CDR-SB-scoren mellem placebo- og crenezumab-grupperne i op til 2 år. Alle, der deltog i studiet, oplevede lignende forværring af symptomer.



Forskningslæger anvendte også en række andre tests kombineret med oplysninger fra omsorgspersoner om hukommelsen og tænkeevnen hos personer i studiet (spørgeskemaer udfyldt under klinikbesøg) til at vurdere deres symptomer. Eksempler på sådanne tests inkluderer Alzheimers Disease Assessment Scale og Activities of Daily Living Scale. Forskningslægerne kiggede også på mindre, specifikke persongrupper for at se, om der var nogen forskelle.

Selv når man så på andre tests eller sådanne mindre persongrupper, var der ingen forskelle mellem placebogruppen og crenezumab-gruppen over tid. For eksempel var det lige meget, om en person havde prodromal eller mild Alzheimers ved starten af studiet, resultaterne var de samme.

## 5. Hvilke bivirkninger var der i CREAD-studiet?

CREAD-studiet undersøgte sikkerheden ved brug af crenezumab ved at registrere antallet af bivirkninger (eller 'uønskede hændelser') og især antallet af alvorlige bivirkninger, som folk oplevede i løbet af studiet.

**Bivirkninger eller 'uønskede hændelser' er uønskede medicinske problemer (såsom hovedpine), der kan forekomme hos deltagere, der får forsøgslægemiddel eller placebo. Sådanne bivirkninger er beskrevet i dette resumé, fordi forskningslægen mener, at bivirkningerne var relateret til undersøgelsesbehandlingerne (forsøgsbehandling er behandling med enten placebo eller crenezumab).**

**Ikke alle personer i dette studie havde alle bivirkninger.**

**Bivirkningerne kan være alt fra milde til meget alvorlige, og de kan opleves forskelligt fra person til person. Alvorlige bivirkninger er bivirkninger, der er livstruende eller kræver øjeblikkelig behandling eller indlæggelse.**

**Bivirkninger og alvorlige bivirkninger er ikke nødvendigvis relateret til en specifik behandling.**

**I nogle tilfælde er bivirkninger relateret til en forsøgsbehandling. Det er bivirkninger, der opstår i studieperioden, og som forskningslægerne mener kan være relateret til den modtagne behandling.**

**Det er vigtigt at være opmærksom på, at de bivirkninger, der er rapporteret her, er fra dette ene studie. Derfor kan bivirkningerne vist her være anderledes end dem, der er set i andre studier.**

### **Alvorlige bivirkninger relateret til forsøgsbehandling**

En bivirkning betragtes som 'alvorlig', hvis den er livstruende, kræver indlæggelse eller forårsager varige problemer.

Ud af alle deltagere, som modtog mindst 1 dosis som en del af placebo- eller crenezumab-gruppen, oplevede 5 (1,2 %) deltagere i placebogruppen en alvorlig bivirkning sammenlignet med 6 (1,2 %) deltagere i crenezumab-gruppen i løbet af dette studie.

Tabellen nedenfor viser alle de alvorlige bivirkninger, der af forskningslægerne anses for at være relateret til forsøgsbehandlingen på tværs af både placebo- og crenezumab-grupper. Nogle personer havde mere end én bivirkning – det betyder, at de er inkluderet i mere end én række i tabellen.



**Alvorlige bivirkninger relateret til forsøgsbehandlingen**

Alvorlige bivirkninger rapporteret i dette studie	Personer, der modtager placebo (405 personer i alt)	Personer, der modtager crenezumab (404 personer i alt)
Lungebetændelse	Færre end 1 % (1 ud af 405 personer i denne behandlingsgruppe)	Færre end 1 % (2 ud af 404 personer i denne behandlingsgruppe)
Svær allergisk reaktion	Færre end 1 % (1 ud af 405)	0 % (0 ud af 404)
Blødning fra hjernens overflade	Færre end 1 % (1 ud af 405)	0 % (0 ud af 404)
Manglende blodtilførsel til hjernen	0 % (0 ud af 405)	Færre end 1 % (1 ud af 404)
Ophobning af væske i hjernen	0 % (0 ud af 405)	Færre end 1 % (1 ud af 404)
Lavt blodtryk	0 % (0 ud af 405)	Færre end 1 % (1 ud af 404)
Tab af bevidsthed	Færre end 1 % (1 ud af 405)	0 % (0 ud af 404)
Krampeanfald	0 % (0 ud af 405)	Færre end 1 % (1 ud af 404)
Opsamling af blod i mellem kraniet og hjernens overflade	Færre end 1 % (1 ud af 405)	0 % (0 ud af 404)

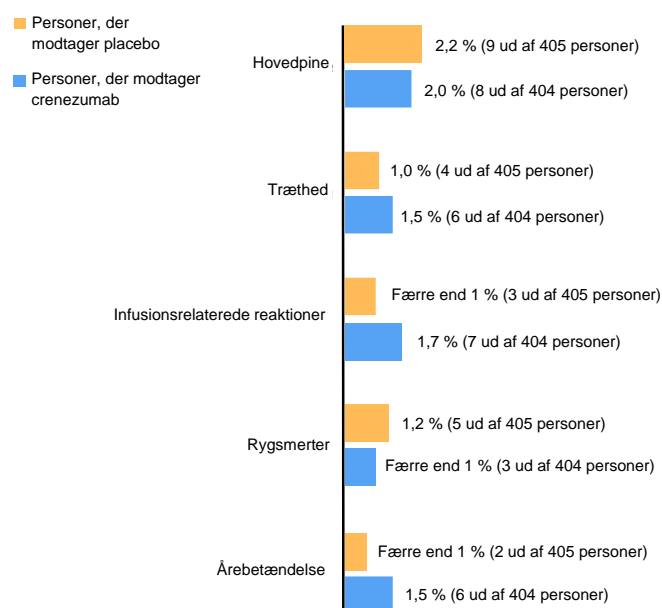
I alt 13 personer døde i løbet af studiet. Alle dødsfald i løbet af studiet blev af forskningslæger anset for at være forårsaget af andre årsager end behandlingen med forsøgslægemidlet.

**Mest almindelige bivirkninger relateret til forsøgsbehandlingen**

Ud af alle deltagere, som modtog mindst 1 dosis som en del af placebo- eller crenezumab-gruppen, oplevede 72 (17,8 %) deltagere i placebo-gruppen en bivirkning, der var relateret til forsøgsbehandlingen, sammenlignet med 78 (19,3 %) deltagere i crenezumab-gruppen i løbet af dette studie.

De mest almindelige bivirkninger, der af forskningslægerne anses for at være relateret til forsøgsbehandlingen, er vist på nedenstående graf – disse er de 4 mest almindelige bivirkninger på tværs af både placebo- og crenezumab-grupper, som blev oplevet af 5 eller flere personer. Nogle personer havde mere end én bivirkning – det betyder, at de er inkluderet i mere end én række i grafen.

### Mest almindelige bivirkninger relateret til forsøgsbehandlingen



### Andre bivirkninger

Studiet viste, at crenezumab blev godt tolereret ved den undersøgte dosis. Alle typer af bivirkninger, der blev rapporteret i løbet af dette studie, svarede til dem, der blev rapporteret i andre studier af crenezumab (f.eks. hovedpine og fald).

De fleste bivirkninger var milde eller moderate (såsom hovedpine eller almindelig forkølelse), hvilket betyder, at de var nemme at behandle, hvis det var nødvendigt, og personerne kom sig hurtigt.

Antallet af personer, der havde en eller flere bivirkninger, var ens i placebo- og crenezumab-gruppen.

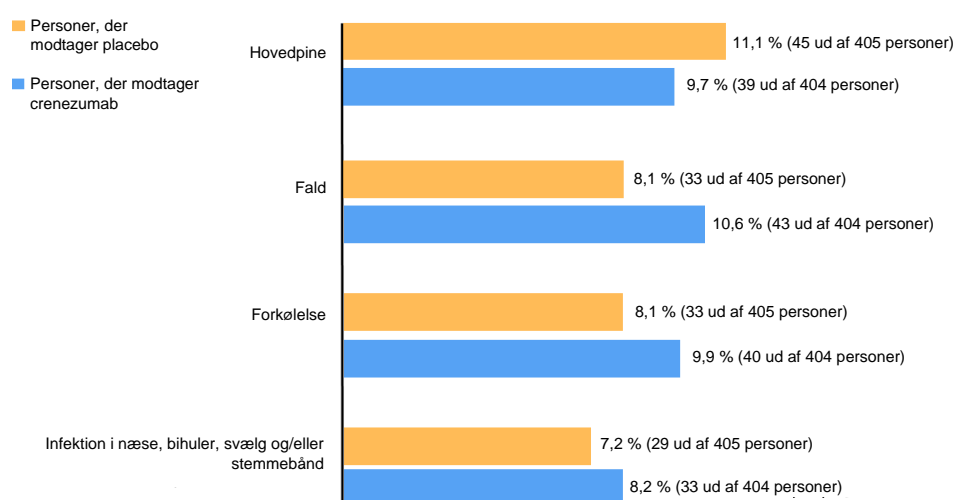
Samlet set havde 337 ud af 405 personer (83 %), der fik placebo, mindst 1 bivirkning, og 347 ud af 404 personer (86 %), der fik crenezumab, havde mindst 1 bivirkning (se tabellen og grafen nedenfor for antal, typer og de mest almindelige bivirkninger i dette studie). I alt forekom der 1656 bivirkninger hos personer, der modtog placebo, og 1892 bivirkninger hos personer, der modtog crenezumab.

#### Antal personer, der havde bivirkninger i dette studie

## Fortroligt

	Personer, der modtog placebo	Personer, der modtog crenezumab
Mindst 1 bivirkning	<b>83,2 %</b> (337 ud af 405)	<b>85,9 %</b> (347 ud af 404)
Alvorlige bivirkninger	<b>15,6 %</b> (63 ud af 405)	<b>16,6 %</b> (67 ud af 404)
Bivirkninger, der anses for relateret til forsøgsbehandlingen	<b>17,8 %</b> (72 ud af 405)	<b>19,3 %</b> (78 ud af 404)

### De mest almindelige bivirkninger i dette studie



I alt 17 personer, der modtog placebo, og 15 personer, der modtog crenezumab, oplevede bivirkninger, der fik dem til at stoppe behandlingen. De mest almindelige bivirkninger, der fik personer til at stoppe behandlingen, var uro og bevidsthedstab. Uro blev oplevet af 1 person, der modtog placebo, og 2 personer, der modtog crenezumab. Bevidsthedstab blev oplevet af 2 personer, der modtog placebo, og ingen deltagere, der modtog crenezumab. Andre bivirkninger forekom ikke hos mere end én person.

Amyloid-relaterede billeddiagnostiske abnormiteter (ARIA) er en klasse af bivirkninger, som nogle gange opleves af personer, der får lægemidler, der ligner crenezumab, og som er synlige i hjernen under MR-scanninger. De to typer af ARIA er ARIA-E, som er ophobning af væske i hjernen og ARIA-H, som er små blødninger i hjernen. En person, der modtog placebo, og 1 person, der modtog crenezumab, oplevede en mild ARIA-E, som forsvandt inden for 1 måned. ARIA-H blev fundet hos 31 personer, der modtog placebo, og hos 39 personer, der modtog crenezumab.

Du kan finde oplysninger om andre bivirkninger (ikke vist i afsnittene ovenfor) på de websteder, der er anført i slutningen af dette resumé – se afsnit 8.

## 6. Hvordan har CREAD-studiet hjulpet forskningen?

Crenezumab havde ingen fordele ved indgift hver måned i op til 2 år til personer med tidlig Alzheimers sygdom (fra prodromal til mild Alzheimers sygdom). Selvom der ikke var nogen fordele ved crenezumab-behandlingen, er denne information vigtig for forskningsfællesskabet og bidrager til vores forståelse af Alzheimers sygdom og forsøgslægemidler som crenezumab.

## 7. Er der planer om andre studier af crenezumab?

Én undersøgelse fortsætter med at teste, om crenezumab virker, og hvor sikkert crenezumab er hos mennesker med en genetisk mutation, der forårsager Alzheimers sygdom tidligere i livet end andre former for Alzheimers sygdom. Deltagerne i dette forsøg startede forsøget, inden der begyndte at vise sig symptomer. Flere oplysninger om dette studie kan findes på webstedet ([ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01998841](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01998841)). Studiet er imidlertid stadig i gang, så resultater og oplysninger om, hvordan studiet blev udført, er ikke tilgængelige endnu.

Ingen andre studier af crenezumab er planlagt på dette tidspunkt.

## 8. Hvor kan jeg finde flere oplysninger?

Du kan finde flere oplysninger om dette studie på nedenstående websteder:

- <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>

For flere oplysninger om det identiske CREAD2-studie henvises til CREAD2-resuméet, der er tilgængeligt her: <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-evaluate-the-efficacy-an.html>

De komplette videnskabelige dokumenter med mere detaljerede CREAD- og CREAD2-resultater vil blive offentliggjort i et videnskabeligt tidsskrift.

## Hvem kan jeg kontakte, hvis jeg har spørgsmål til dette studie?

Hvis du har yderligere spørgsmål efter at have læst dette resumé:

- Besøg ForPatients-plattformen, og udfyld kontaktformularen på <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/cread-study--a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-ev-21662.html>
- Kontakt en repræsentant fra dit lokale Roche-kontor.

**Hvis du har deltaget i CREAD-studiet og har spørgsmål til resultaterne:** tal med forskningslægen eller personalet på studiehospital eller -klinikken.

**Hvis du har spørgsmål til din egen behandling:** tal med den læge, der er ansvarlig for din behandling.

## Hvem organiserede og betalte for studiet?

---

Studiet blev organiseret og betalt af F. Hoffmann-La Roche Ltd, som har deres hovedkvarter i Basel, Schweiz.

### **Studiets fulde titel og andre identificerende oplysninger**

---

Den fulde titel på dette studie er: "Et fase III, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppestudie af effektiviteten og sikkerheden af crenezumab hos patienter med prodromal til mild Alzheimers sygdom".

Studiet er kendt under navnet 'CREAD'.

- Protokolnummeret for dette studie er: BN29552.
- ClinicalTrials.gov-identifikationen for dette studie er: NCT02670083.
- EudraCT-nummeret for dette studie er: 2015-003034-27.