

## Резюме результатов клинического исследования

### Исследование для оценки эффективности и безопасности кренезумаба у людей с болезнью Альцгеймера с ранним началом (CREAD)

#### Об этом резюме

Это резюме результатов клинического исследования (далее по тексту — «исследование»), составленного для:

- широкой публики;
- участников исследования.

Настоящее исследование началось в марте 2016 года и закончилось в мае 2019 года. Данное резюме было составлено после окончания исследования и представляет собой окончательные, полностью проанализированные результаты исследования.

Ни одно исследование не даст нам всеобъемлющей информации о рисках и пользе исследуемого лечения (исследуемый препарат). Чтобы узнать все необходимое, нам необходимо большое количество исследований с большим количеством участников. Результаты одного исследования могут отличаться от результатов другого.

- **Это означает, что нельзя делать выводы на основании одного резюме — прежде чем выбрать какой-либо препарат для лечения, проконсультируйтесь с лечащим врачом.**

#### Содержание этого резюме

1. Общая информация об исследовании
2. Кто принимал участие в исследовании CREAD?
3. Что происходило во время исследования CREAD?
4. В чем заключались результаты исследования CREAD?
5. В чем заключались побочные эффекты в исследовании CREAD?
6. Как исследование CREAD помогло в проведении научных изысканий?
7. Есть ли планы по проведению других исследований кренезумаба?
8. Где найти дополнительную информацию?

#### Глоссарий

- ARIA (Amyloid-Related Imaging Abnormalities) — амилоидные нарушения, обнаруженные при рентгенологических исследованиях; класс побочных эффектов, которые иногда проявляются у людей, получающих исследуемые препараты, аналогичные кренезумабу, и видны во время сканирования головного мозга
- CDR-SB (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes) — шкала оценки клинической деменции по сумме ячеек; метод исследования для оценки степени тяжести симптомов деменции у пациента

## Мы благодарны каждому участнику исследования

Люди, которые приняли участие в этом исследовании, их семьи и партнеры по исследованиям помогли врачам-исследователям ответить на важные вопросы о болезни Альцгеймера и кренизумабе, например, является ли кренизумаб эффективным и хорошо переносимым при лечении людей с болезнью Альцгеймера.

### Основная информация об исследовании

- В исследовании (исследование CREAD) сравнивали исследуемый препарат, кренизумаб, с плацебо (препарат-пустышка, который выглядел как кренизумаб, но не содержал лекарства) у людей с болезнью Альцгеймера с ранним началом (от предшествующей до легкой стадии болезни Альцгеймера).
- Исследование CREAD выполняли, чтобы понять, является ли препарат кренизумаб эффективным и хорошо переносимым. Врачи-исследователи сравнивали исследуемый препарат с плацебо у людей с болезнью Альцгеймера с ранним началом.
- В исследовании CREAD приняли участие в общей сложности 813 человек в возрасте от 50 до 85 лет с болезнью Альцгеймера с ранним началом из 30 стран.
- Четыреста девять (409) из 813 человек, которые приняли участие в исследовании CREAD, были рандомизированы в группу плацебо, а 404 человек — в группу кренизумаба.
- Анализ данных из исследования CREAD выполняли на протяжении всего периода до завершения исследования, он показал безопасность кренизумаба (побочные эффекты у людей, принимавших кренизумаб, были аналогичными побочным эффектам у людей, принимавших плацебо), но отсутствие эффективности (маловероятно, что препарат поможет людям с болезнью Альцгеймера предшествующей или легкой степени).
- В связи с этим исследование CREAD было прекращено досрочно (наряду с несколькими другими исследованиями кренизумаба).
  - Было также прекращено исследование с аналогичным дизайном под названием CREAD2.

- Небольшое количество людей завершили исследование CREAD и присоединились к другому исследованию, называемому открытое дополнительное исследование CREAD (OLE), в рамках которого все получали терапию кренезумабом. Часть исследования CREAD OLE была остановлена в то же время, что и исследование CREAD. Поскольку в часть исследования CREAD OLE было зачислено немного участников (149 человек), данных из CREAD OLE для выполнения анализа было недостаточно.
- Когда исследование CREAD было остановлено, исследование завершили 173 человека.
  - В группе плацебо исследование завершили 88 из 409 человек (22 %), а в группе кренезумаба — 85 из 404 человек (21 %).
- У 5 из 405 человек (1,2 %), принимавших плацебо, и у 3 из 404 человек (1 %), принимавших кренезумаб, были зарегистрированы серьезные побочные эффекты, которые были сочтены связанными с исследованием. Большинство побочных эффектов хорошо переносились (были легкой или умеренной степени тяжести) и были аналогичны побочным эффектам, наблюдавшимся в предыдущих исследованиях кренезумаба.

## 1. Общая информация об исследовании

### Почему проводили исследования CREAD?

Исследования показали, что у людей с болезнью Альцгеймера наблюдается аномальный уровень амилоидного белка, который образует небольшие кластеры (олигомеры) и комки (амилоидные бляшки) в головном мозге.

Исследование CREAD проводилось, чтобы проверить, будет ли лекарственный препарат, называемый кренезумаб, эффективным и хорошо переносимым с целью замедления накопления амилоида в головном мозге и прогрессирования симптомов.

### Что представлял из себя исследуемый препарат?

В исследовании CREAD изучали лекарственный препарат под названием «кренезумаб».

Кренезумаб сравнивали с плацебо:

- плацебо выглядело так же, как и кренезумаб; но плацебо не содержало действующего вещества.

- Участники, которые получали плацебо, считались «контрольной группой» и помогали лучше понять, являлись ли эффекты, наблюдаемые у участников, получавших кренезумаб, связанными с кренезумабом, а не простой случайностью.

## Какие данные хотели получить врачи-исследователи в исследовании CREAD?

---

Предыдущие исследования указали на то, что кренезумаб эффективнее в лечении людей с болезнью Альцгеймера с ранним началом (болезни Альцгеймера от предшествующей до легкой степени тяжести), чем людей с более распространенным заболеванием.

### Врачи-исследователи хотели получить ответы на следующие основные вопросы:

1. Как кренезумаб влияет на симптомы людей с болезнью Альцгеймера с ранним началом при применении каждый месяц в течение 2 лет?
2. Каковы побочные эффекты кренезумаба при применении у людей с болезнью Альцгеймера с ранним началом каждый месяц в течение 2 лет?

## Что представляло из себя это исследование?

---

Это было исследование фазы 3. Это значит, что до проведения этого исследования кренезумаб изучали при участии меньшего количества людей с болезнью Альцгеймера. В данном исследовании большее количество людей с болезнью Альцгеймера принимали либо плацебо, либо кренезумаб с целью узнать, как кренезумаб влияет на симптомы у людей с болезнью Альцгеймера и какие побочные эффекты он вызывает. Данное исследование проводили, чтобы понять, следует ли одобрить кренезумаб для применения врачами для лечения людей с болезнью Альцгеймера с ранним началом.

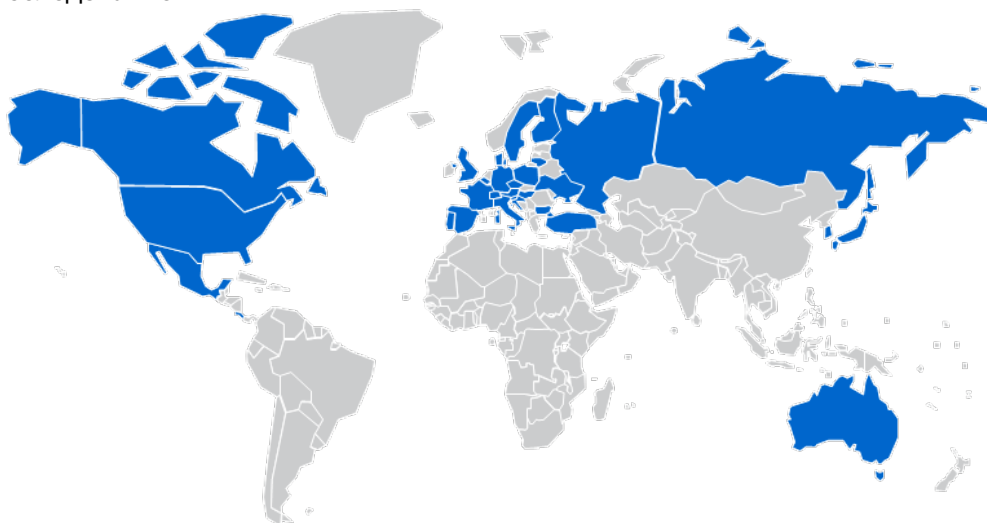
Исследование было «рандомизированным». Это означает, что распределение участников в группы получения плацебо или кренезумаба определялось подобно подбрасыванию монетки. Случайный выбор исследуемого препарата для приема участниками увеличивает вероятность одинакового состава типов людей в обеих группах (например, по возрасту, расовой принадлежности). Помимо конкретных лекарственных препаратов, исследуемых в каждой группе, остальные аспекты лечения в группах были одинаковыми.

В данном результате рассматривали результаты участников, принимавших плацебо, и сравнивали с результатами участников, принимавших кренезумаб.

This Это также было «двойное слепое» исследование. Это значит, что ни участники, ни врачи-исследователи, не знали, кто получал плацебо, а кто получал кренезумаб. Такой подход гарантировал отсутствие какого-либо влияния на результаты исследования.

## Когда и где проходило исследование CREAD?

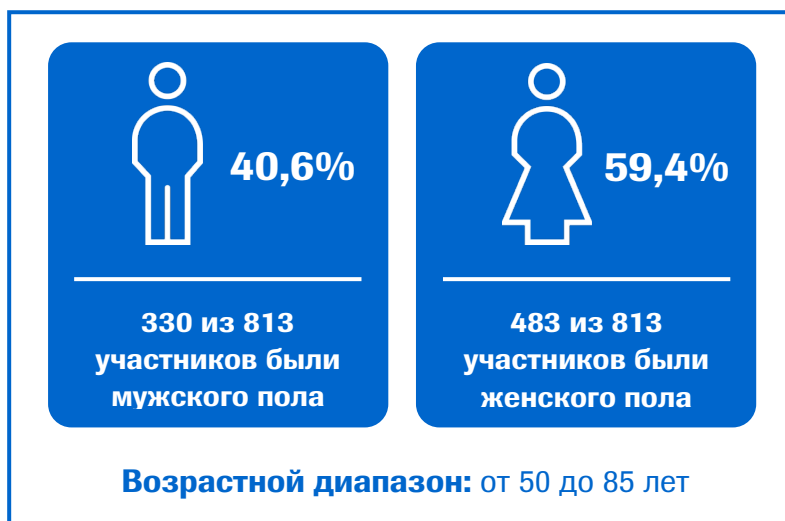
Исследование CREAD началось в марте 2016 года и закончилось в мае 2019 года. Его проводили в 260 исследовательских центрах в 30 странах Азии, Европы и Северной Америки. На карте ниже показаны страны, в которых проводилось исследование.



Австралия	Дания	Республика Корея	Швеция
Австрия	Финляндия	Литва	Швейцария
Бельгия	Франция	Мексика	Турция
Болгария	Германия	Польша	Украина
Канада	Гонконг	Португалия	Соединенное Королевство
Коста-Рика	Венгрия	Россия	США
Хорватия	Италия	Словения	
Чешская Республика	Япония	Испания	

## 2. Кто принимал участие в исследовании CREAD?

В исследовании CREAD приняли участие 813 взрослых с болезнью Альцгеймера с ранним началом.



В исследовании можно было принять участие при соответствии следующим требованиям:

- возраст от 50 до 85 лет в начале исследования;
- потеря памяти и наличие диагноза болезнь Альцгеймера (также известная как болезнь Альцгеймера предшествующей стадии или легкой степени);
- высокий уровень амилоида в мозгу, подтвержденный одним из следующих анализов:
  - анализ спинномозговой жидкости, собранной иглой из пространства между двумя позвонками поясницы;
  - сканирование головного мозга;
- частый контакт с назначенным партнером исследователя, который мог бы предоставлять информацию о прогрессе такого участника.

В исследовании нельзя было принять участие в следующих случаях:

- наличие заболеваний, вызванных нарушением функции головного мозга, спинного мозга или нервов;
- наличие других заболеваний, таких как рак, а также заболеваний сердца, печени, иммунной системы и нарушений обмена веществ.

### 3. Что происходило во время исследования CREAD?

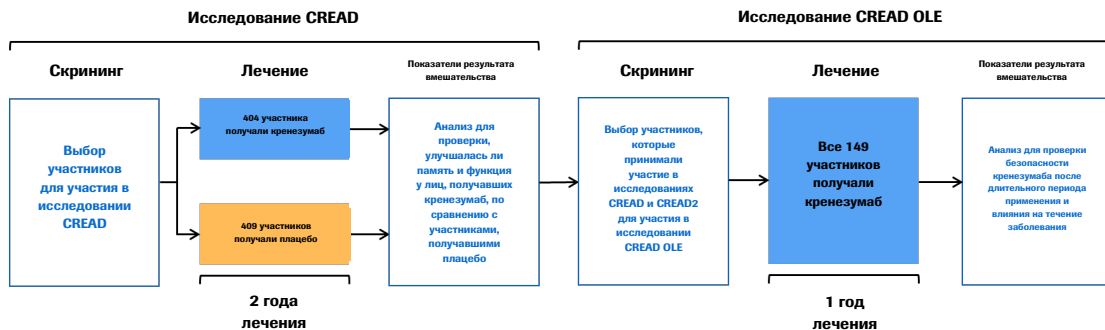
#### Исследование CREAD

В исследовании CREAD людей в случайном порядке разбивали на 2 группы: для получения плацебо или кренизумаба. Ни участники исследования, ни врачи-исследователи не знали, какая группа получает плацебо, а какая кренизумаб. Это было сделано для того, чтобы участники исследования и участвующие в процессе врачи-исследователи не могли подтасовать результаты исследования.

#### Исследование CREAD OLE

Людей, завершивших исследование CREAD, пригласили принять участие в открытом дополнительном исследовании CREAD (CREAD OLE), и все участники CREAD OLE получали кренизумаб. Исследование проводили, чтобы посмотреть, останется ли кренизумаб безопасным через более длительное время и как он влияет на течение болезни Альцгеймера. И участники, и врачи-исследователи, участвующие в CREAD OLE, знали, что в этой части исследования все участники получали кренизумаб. Данные из исследования CREAD OLE не опубликовали, потому что количество участников в исследовании CREAD OLE было слишком небольшим ввиду досрочного прекращения исследования.

Исследование CREAD было остановлено досрочно в январе 2019 г., до того, как срок участия в исследовании всех участников достиг 2 лет. Это было сделано после анализа уже собранных данных, выполнения промежуточного анализа, который показал, что кренизумаб с небольшой вероятностью принесет пользу людям с болезнью Альцгеймера, даже после завершения всеми участниками 2 лет лечения.



### 4. В чем заключались результаты исследования CREAD?

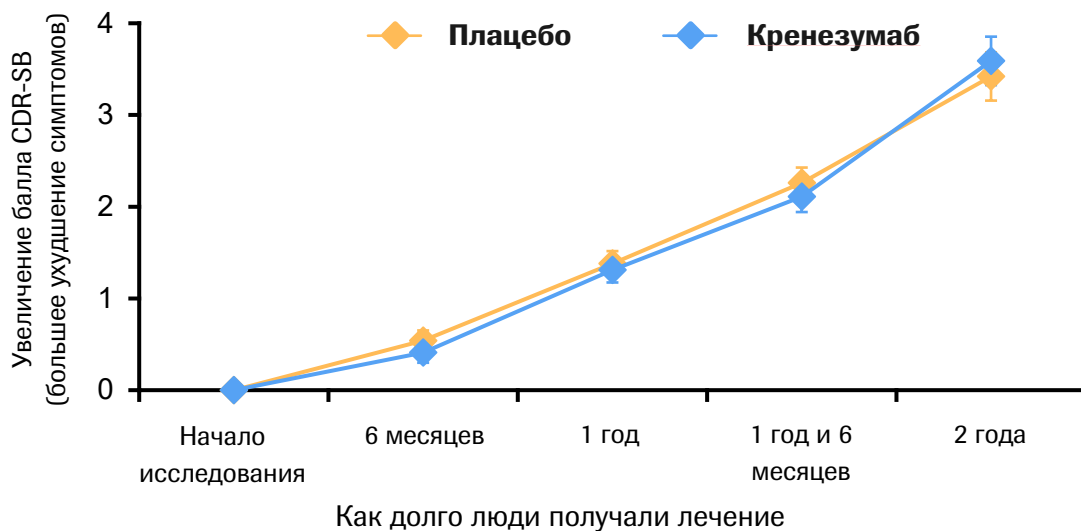
**Вопрос: Как кренизумаб влияет на симптомы болезни Альцгеймера с ранним началом при применении в течение до 2 лет?**

Для измерения изменения симптомов участников в течение 2 лет врачи-исследователи использовали тест, называемый шкалой оценки клинической деменции по сумме ячеек (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes [CDR-SB]).

CDR представляет собой анкету, рассматривающую симптомы в 6 категориях (память, ориентация, суждение и способность решать проблемы, взаимодействие с другими людьми, дома и хобби, а также уход за собой). Каждая область оценивается баллами по шкале от 0 (симптомы отсутствуют) до 3 (симптомы тяжелой степени). Баллы суммируются для получения общего балла из 18, чем выше балл, тем хуже симптомы.

На приведенном ниже рисунке показаны изменения балла CDR-SB у людей, получавших плацебо или кренизумаб в течение двух лет до прекращения исследования в январе 2019 года.

**Разница в изменении балла CDR-SB в группах, получавших плацебо и кренизумаб в течение до 2 лет, отсутствовала. У каждого участника исследования было аналогичное ухудшение симптомов.**



Для оценки симптомов врачи-исследователи также проводили ряд других исследований дополнительно к анализу предоставленной людьми, осуществляющими уход информации о памяти и мыслительных способностях участников исследования (анкеты, заполненные во время визитов в рамках исследования). В качестве примера таких исследований можно упомянуть шкалу оценки болезни Альцгеймера и шкалу активностей повседневной жизни. Врачи-исследователи также рассматривали меньшие по размеру конкретные группы людей на предмет оценки различий между ними.

Даже без учета результатов других исследований или участников в таких меньших по размеру группах различия между группами плацебо и кренизумаба в динамике отсутствовали. Например, результаты были одинаковыми независимо от степени болезни Альцгеймера в начале исследования — предшествующая стадия или легкая степень тяжести.



## 5. В чем заключались побочные эффекты в исследовании CREAD?

В исследовании CREAD изучали безопасность кренезумаба, регистрируя количество побочных эффектов (или «нежелательных явлений») и, в частности, количество серьезных побочных эффектов у участников исследования.

**Побочные эффекты, или «нежелательные явления» — это нежелательные медицинские проблемы (например, головная боль), которые могут развиваться у участников при получении исследуемого препарата или плацебо. Они описаны в данном резюме, потому что врач-исследователь считает, что побочные эффекты были связаны с исследуемым препаратом (исследуемый препарат здесь относится и к плацебо, и к кренезумабу) в исследовании.**

**Не у всех людей в данном исследовании были зарегистрированы побочные эффекты.**

**Побочные эффекты могли быть от легкой до очень серьезной степени тяжести и разными у разных людей. Серьезные побочные эффекты — это побочные эффекты, которые являются угрожающими для жизни и требуют незамедлительного лечения или госпитализации.**

**Побочные эффекты и серьезные побочные эффекты не обязательно связаны с применением конкретного препарата.**

**В некоторых случаях побочные эффекты могут быть связаны с исследуемым препаратом. Это случаи, возникающие в период исследования, которые, по мнению врачей-исследователей, могут быть связаны с получаемым лечением.**

**Важно знать, что здесь регистрируются побочные эффекты из одного исследования. Следовательно, отображенные здесь побочные эффекты могут отличаться от побочных эффектов, наблюдаемых в других исследованиях.**

### **Серьезные побочные эффекты, связанные с исследуемым препаратом**

Побочный эффект считается «серьезным», если он представляет угрозу для жизни, требует больничного ухода или вызывает длительные проблемы.

В данном исследовании у 5 (1,2 %) участников в группе плацебо из общего количества участников, которые получили как минимум 1 дозу препарата в группах

плацебо или кренезумаба, развился серьезный побочный эффект по сравнению с 6 (1,2 %) участниками в группе кренезумаба.

В приведенной ниже таблице показаны все серьезные побочные эффекты, которые, врачи-исследователи считают связанными с исследуемым препаратом в группах плацебо и кренезумаба. У некоторых людей было несколько побочных эффектов. Это значит, что они были включены в несколько строк таблицы.

### Серьезные побочные эффекты, связанные с исследуемым препаратом

Серьезные побочные эффекты, зарегистрированные в данном исследовании	Принимающие плацебо (итого 405 человек)	Принимающие кренезумаб (итого 404 человека)
Пневмония	Менее 1 % (у 1 из 405 человек в данной группе лечения)	Менее 1 % (у 2 из 404 человек в данной группе лечения)
Тяжелая аллергическая реакция	Менее 1 % (1 из 405)	0 % (0 из 404)
Кровотечение из поверхностной части головного мозга	Менее 1 % (1 из 405)	0 % (0 из 404)
Отсутствие кровоснабжения головного мозга	0 % (0 из 405)	Менее 1 % (1 из 404)
Образование жидкости в головном мозге	0 % (0 из 405)	Менее 1 % (1 из 404)
Снижение артериального давления	0 % (0 из 405)	Менее 1 % (1 из 404)
Потеря сознания	Менее 1 % (1 из 405)	0 % (0 из 404)
Приступ	0 % (0 из 405)	Менее 1 % (1 из 404)
Скопление крови между черепом и поверхностью головного мозга	Менее 1 % (1 из 405)	0 % (0 из 404)

В ходе исследования умерло в общей сложности 13 человек. Врачи-исследователи сочли все зарегистрированные летальные исходы вызванными причинами, не связанными с лечением исследуемым препаратом.

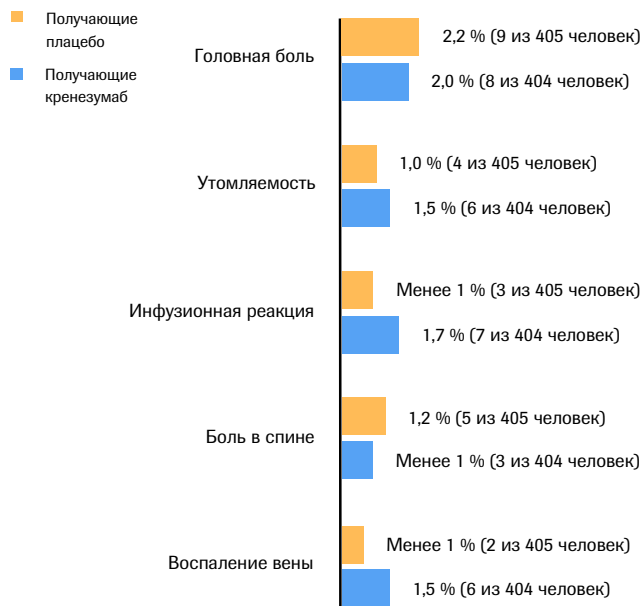
### Наиболее частые побочные эффекты, связанные с исследуемым препаратом

В данном исследовании у 72 (17,8 %) участников в группе плацебо из общего количества участников, которые получили как минимум 1 дозу препарата в группах плацебо или кренезумаба, развился побочный эффект, который сочли связанным с

исследуемым препаратом, по сравнению с 78 (19,3 %) участниками в группе кренезумаба.

Наиболее частые побочные эффекты, которые врачи-исследователи считали связанными с исследуемым препаратом, показаны на следующем графике: это 4 наиболее частых побочных эффекта в группах плацебо и кренезумаба, которые регистрировались у 5 или более человек. У некоторых людей было несколько побочных эффектов. Это значит, что они были включены в несколько строк графика.

### Наиболее частые побочные эффекты, связанные с исследуемым препаратом



### Другие побочные эффекты

В исследовании была продемонстрирована хорошая переносимость кренезумаба в исследуемой дозе. Все типы регистрируемых в ходе данного исследования побочных эффектов были аналогичными типу побочных эффектов, регистрируемым в других исследованиях кренезумаба (например, головная боль и падения).

Большинство побочных эффектов были легкой или умеренной степени тяжести (например, головная боль или простуда). Это значит, что при необходимости они легко поддавались лечению, и люди быстро выздоравливали.

Количество людей с одним или несколькими побочными эффектами в группах плацебо и кренезумаба было аналогичным.

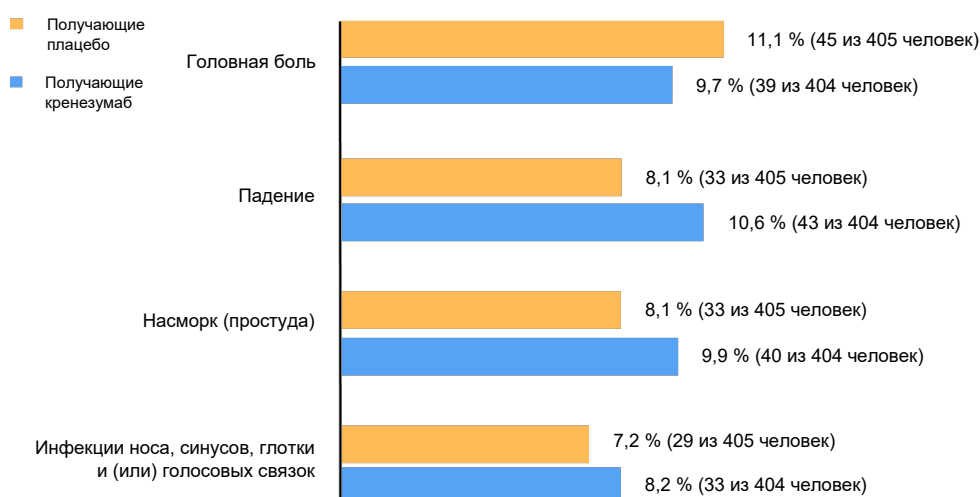
В общей сложности у 337 из 405 человек (83 %), которые получали плацебо, был как минимум 1 побочный эффект по сравнению с 347 из 404 человек (86 %), которые

получали кренезумаб (см. количество, типы побочных эффектов и наиболее частые побочные эффекты в этом исследовании в таблице и графике ниже). У участников, получавших плацебо, было зарегистрировано в общей сложности 1656 побочных эффектов, а у участников, получавших кренезумаб — 1892.

### Количество участников с побочными эффектами в ходе исследования

	Получавшие плацебо	Получавшие кренезумаб
Не менее 1 побочного эффекта	<b>83,2 %</b> (337 из 405)	<b>85,9 %</b> (347 из 404)
Серьезные побочные эффекты	<b>15,6 %</b> (63 из 405)	<b>16,6 %</b> (67 из 404)
Побочные эффекты, которые считались связанными с исследуемым препаратом	<b>17,8 %</b> (72 из 405)	<b>19,3 %</b> (78 из 404)

### Наиболее частые побочные эффекты в этом исследовании



Побочные эффекты, в связи с которыми пришлось прекратить лечение, были в общей сложности у 17 участников, получающих плацебо, и у 15 человек, получающих кренезумаб. Наиболее частые побочные эффекты, которые приводили к остановке лечения, включали возбуждение и потерю сознания. Возбуждение было зарегистрировано у 1 участника, получавшего плацебо, и у 2 участников, получавших кренезумаб. Потеря сознания была зарегистрирована у 2 человек, получавших плацебо, и ни у одного из участников, получавших кренезумаб. Другие побочные эффекты были зарегистрированы не больше чем у одного человека.

Амилоидные нарушения, обнаруженные при рентгенологических исследованиях (Amyloid-Related Imaging Abnormalities [ARIA]) представляют собой класс побочных эффектов, которые иногда проявляются у людей, получающих препараты, аналогичные кренезумабу, и видны на МРТ головного мозга. Два типа ARIA — это ARIA-E, что представляет собой накопление жидкости в головном мозге, и ARIA-H, что представляет собой небольшое кровотечение в головном мозге. У 1 участника, получающего плацебо, и у 1 участника, получающего кренезумаб, было зарегистрировано явление ARIA-E легкой степени тяжести, которое разрешилось в течение 1 месяца. Явление ARIA-H было зарегистрировано у 31 участника, получающего плацебо, и у 39 участников, получающих кренезумаб.

Информация о других побочных эффектах (не описанных в разделах выше) приводится на веб-сайте, указанном в конце данного резюме в разделе 8.

## 6. Как исследование CREAD помогло в проведении научных изысканий?

При применении каждый месяц в течение 2 лет кренезумаб не приносит пользу людям с болезнью Альцгеймера с ранним началом (от стадии, предшествующей болезни Альцгеймера, до болезни Альцгеймера легкой степени тяжести). Несмотря на отсутствие пользы терапии кренезумабом, эта информация является важной для исследовательского сообщества и дополняет наше понимание болезни Альцгеймера и роли таких исследуемых препаратов, как кренезумаб.

## 7. Есть ли планы по проведению других исследований кренезумаба?

Одно исследование продолжается с целью проверки того, является ли кренезумаб эффективным и безопасным у людей с генетическими мутациями, вызывающими болезнью Альцгеймера на более раннем этапе жизни, чем другие формы болезни Альцгеймера. Участники этого исследования начали участие в исследовании до появления каких-либо симптомов. Более подробная информация об исследовании приводится на веб-сайте ClinicalTrials.gov ([ClinicalTrials.gov Идентификационный номер: NCT01998841](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01998841)). Но исследование еще продолжается, поэтому результаты и информация о его проведении пока что недоступны.

На сегодняшний день проведение других исследований кренезумаба не планируется.

## 8. Где найти дополнительную информацию?

Дополнительная информация об этом исследовании представлена на перечисленных ниже веб-сайтах:

- <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>

Более подробная информация об идентичном исследовании CREAD2 приводится в размещенном здесь резюме исследования CREAD2:

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

Полная научная статья с более подробными результатами исследований CREAD и CREAD2 будет опубликована в научном журнале.

## **С кем можно связаться при возникновении вопросов о данном исследовании?**

---

Если после прочтения этого резюме у вас остались вопросы:

- посетите платформу для пациентов и заполните форму обращения по ссылке: <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/cread-study--a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-ev-21662.html>
- свяжитесь с представителем в офисе Roche в вашем регионе.

**Если вы принимали участие в исследовании CREAD, и у вас есть вопросы о его результатах:** обратитесь к врачу-исследователю или персоналу в принимавшем участие в исследовании медицинском учреждении.

**Если у вас есть вопросы о лечении:** обратитесь к врачу, ответственному за ваше лечение.

## **Кто организовал и оплачивал исследование?**

---

Исследование было организовано и оплачивалось F. Hoffmann-La Roche Ltd со штаб-квартирой в Базеле, Швейцария.

## **Полное название исследования и другая идентификационная информация**

---

Полное название данного исследования: «Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 в параллельных группах для оценки эффективности и безопасности кренезумаба у пациентов на стадии, предшествующей болезни Альцгеймера, и с болезнью Альцгеймера легкой степени тяжести».

Краткое название исследования: «CREAD».

- Номер протокола исследования: BN29552.
- Идентификационный номер исследования на веб-сайте ClinicalTrials.gov: NCT02670083.
- Номер исследования в системе EudraCT: 2015-003034-27.