

Resultat av klinisk prövning – sammanfattning

En studie för att undersöka om crenezumab fungerar och hur säkert det är för personer med tidig Alzheimers sjukdom (CREAD)

Om denna sammanfattning

Detta är en sammanfattning av resultaten av en klinisk prövning (kallat en "studie" i detta dokument) som är skriven för:

- Allmänheten och
- personer som deltog i studien.

Denna studie påbörjades i mars 2016 och avslutades i maj 2019. Denna sammanfattning författades efter att studien avslutats och representerar de slutliga studieresultaten, som har analyserats till fullo.

Inte enda studie kan ge oss all information om riskerna och fördelarna med en undersökande behandling (även kallat studieläkemedel). Det krävs ett stort antal personer i många studier för att ta reda på allt vi behöver veta. Resultaten från en studie kan skilja sig från de från andra studier.

- **Detta betyder att du inte ska fatta några beslut baserat på denna sammanfattning – du ska alltid rådgöra med din läkare innan du fattar några beslut om din behandling.**

Tack till alla som tog del i studien

De som tog del i denna studie, och deras familjer och studiepartners, har hjälpt forskare få svar på viktiga frågor om Alzheimers sjukdom och crenezumab, som till exempel om crenezumab var effektivt och tolererades väl när det användes för att behandla personer som lever med Alzheimers sjukdom.

Sammanfattningens innehåll

1. Allmän information om studien
2. Vem deltog i CREAD-studien?
3. Vad hände under CREAD-studien?
4. Vilka var resultaten av CREAD-studien?
5. Vilka var biverkningarna i CREAD-studien?
6. Hur har CREAD-studien hjälpt forskningen?
7. Finns det planer på andra studier av crenezumab?
8. Var kan jag hitta mer information?

Ordlista

- ARIA = Amyloidrelaterade avbildningsabnormaliteter: en typ av biverkning som ibland upplevs av personer som får studieläkemedel som liknar crenezumab, och som syns under en hjärnskanning
- CDR-SB = Klinisk demensgradering – summa av rutor: ett test för att förstå svårighetsgraden av en patients demenssymptom

Viktig information om studien

- Studien (kallad CREAD-studien) jämförde ett studieläkemedel, kallat crenezumab, med en placebo (ett läkemedel som såg ut som crenezumab men som inte innehöll något läkemedel) hos personer med tidig Alzheimers sjukdom (från prodromal Alzheimers sjukdom till mild Alzheimers sjukdom).
- CREAD-studien utfördes för att se om studieläkemedlet kallat crenezumab var effektiv och väl tolererat. Forskare jämförde studieläkemedlet med en placebo hos personer med tidig Alzheimers sjukdom.
- Totalt 813 personer, mellan 50 och 85 år gamla, som lever med tidig Alzheimers sjukdom, från 30 länder, deltog i CREAD-studien.
- Utav de 813 personer som tog del i CREAD-studien valdes 409 personer slumpmässigt ut att få en placebo och 404 personer valdes slumpmässigt ut att ta crenezumab.
- En analys av data från CREAD-studien utfördes halvvägs igenom studien, innan den slutfördes, vilket visade att crenezumab var säkert (biverkningar hos de som tog crenezumab liknade de hos de personer som tog en placebo), men visade även att crenezumab inte var effektivt (hjälpes sannolikt inte personer med prodromal eller mild Alzheimers sjukdom).
- Av denna anledning stoppades CREAD-studien i förtid (tillsammans med flera andra studier av crenezumab).
 - En liknande studie kallad CREAD2 stoppades också.
 - Ett litet antal personer slutförde CREAD-studien och gick med i en annan studie som kallades CREAD open-label extension (OLE) där alla fick behandling med crenezumab. CREAD OLE stoppades samtidigt som CREAD-studien. Eftersom endast ett litet antal personer (149 personer) deltog i CREAD OLE fanns det inte tillräckligt med data från CREAD OLE för att göra en analys.
- När CREAD-studien stoppades hade 173 personer slutfört studien.
 - Totalt 88 av 409 personer (22 %) i placebogruppen och 85 av 404 personer (21 %) i crenezumab-gruppen slutförde studien.

- Totalt 5 av 405 personer (1,2 %) som fick en placebo och 3 av 404 personer (1 %) som fick crenezumab upplevde en allvarlig biverkning som ansågs förknippad med studien. De flesta biverkningar tolererades väl (vilket betyder att de var milda till moderata biverkningar) och de liknade de som förekom i tidigare crenezumab-studier.

1. Allmän information om studien

Varför utfördes CREAD-studierna?

Studier har visat att personer med Alzheimers sjukdom har onormala nivåer av amyloidprotein, som samlar sig för att forma små kluster (oligomerer) och klumpar (amyloidplack) i hjärnan.

CREAD-studien utfördes för att testa om studieläkemedlet, kallat crenezumab, var effektivt och väl tolererat för att sakta ned ansamlingar av amyloid i hjärnan och symptomens förlopp.

Vad var studieläkemedlet?

Studieläkemedlet kallat crenezumab testades i CREAD.

Crenezumab jämfördes med en placebo:

- Placebon såg likadant ut som crenezumab, men innehöll inget aktivt läkemedel.
- Personer som fick placebo betraktades som en "kontrollgrupp" för att hjälpa oss förstå om de effekter som uppstod hos personer som fick crenezumab orsakades av crenezumab och troligen inte av en slump.

Vad ville forskarna ta reda på i CREAD?

Tidigare studier visade på att crenezumab var bättre för att behandla personer med tidig Alzheimers sjukdom (från prodromal Alzheimers sjukdom till mild Alzheimers sjukdom), och inte de med en mer framskriden sjukdom.

De huvudsakliga frågorna forskarna ville ha svar på var:

1. Hur påverkar crenezumab symptomen hos personer med tidig Alzheimers sjukdom, när de får det varje månad i två år?
2. Vilka är biverkningarna av crenezumab när det ges till personer med tidig Alzheimers sjukdom varje månad i två år?

Vilken typ av studie var detta?

Denna studie var en "Fas 3"-studie. Detta betyder att crenezumab hade testats på ett mindre antal personer med Alzheimers sjukdom innan denna studie. I denna studie fick ett större antal personer med Alzheimers sjukdom antingen en placebo eller crenezumab – detta var för att ta reda på hur crenezumab påverkar symptomen hos personer med tidig Alzheimers sjukdom och om biverkningar av crenezumab. Denna studie utfördes för att hjälpa oss förstå om crenezumab borde godkännas för läkare att ge till personer med tidig Alzheimers sjukdom.

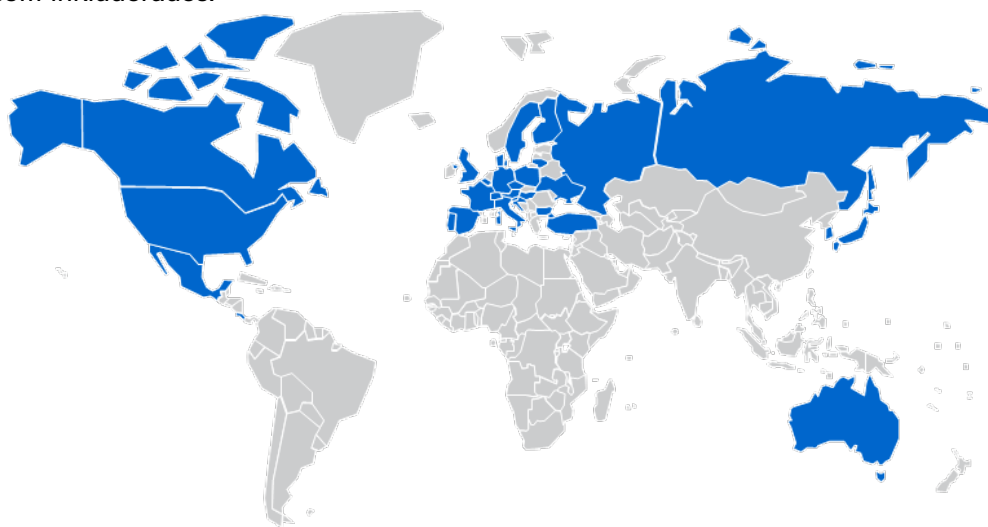
Studien var "randomiserad". Detta betyder att man slumpmässigt valde om deltagare fick placebo eller crenezumab – som att kasta ett mynt. Genom att slumpmässigt välja vilka studieläkemedel deltagare får är det mer sannolikt att typen av personer i båda grupper (till exempel ålder, etnicitet) kommer att vara av en liknande blandning. Förutom de exakta läkemedel som testades i varje grupp var alla andra aspekter av vården samma i båda grupperna.

Denna studie tittade på resultaten från deltagare som fick placebo och jämförde dessa med resultaten från deltagare som tog crenezumab.

Denna studie var även "dubbelblindad". Detta betyder att vare sig deltagare eller forskare visste vem som fick placebo och vem som fick crenezumab. Detta gjordes för att säkerställa att studieresultaten inte påverkades på något sätt.

När och var utfördes CREAD-studien?

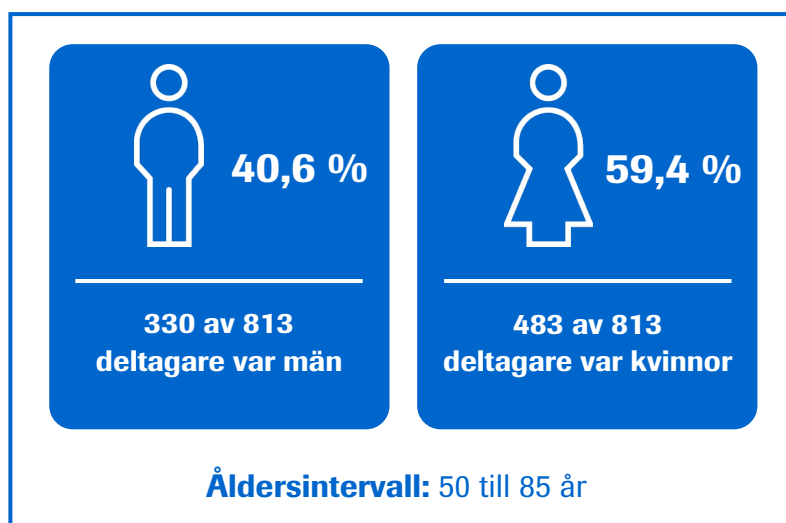
CREAD påbörjades i mars 2016 och avslutades i maj 2019. Den utfördes på 260 studiekliniker i 30 länder i Asien, Europa och Nordamerika. Följande karta visar de länder som inkluderades.



Australien	Danmark	Republiken Korea	Sverige
Österrike	Finland	Litauen	Schweiz
Belgien	Frankrike	Mexiko	Turkiet
Bulgarien	Tyskland	Polen	Ukraina
Kanada	Hongkong	Portugal	Storbritannien
Costa Rica	Ungern	Ryssland	USA
Kroatien	Italien	Slovenien	
Tjeckiska republiken	Japan	Spanien	

2. Vem deltog i CREAD-studien?

Totalt 813 vuxna med tidig Alzheimers sjukdom deltog i CREAD-studien.



Personer kunde delta i studien om de:

- var mellan 50 och 85 år gamla vid studiens början
- hade minnesförlust och hade diagnostiserats med tidig Alzheimers sjukdom (även kallad prodromal eller mild Alzheimers sjukdom).
- hade höga nivåer av amyloid i hjärnan, som bekräftats av ett av följande tester:
 - en analys av ryggmärgsvätska insamlad från en nål införd mellan två ryggkotor i ländryggen.
 - en hjärnskanning
- var i tät kontakt med en dedikerad studiepartner som kunde ge information om personens tillstånd

Personer kunde inte delta i studien om de:

- hade andra sjukdomar orsakade av abnormal funktion i deras hjärna, ryggrad eller nerver
- hade andra sjukdomar som cancer, såväl som hjärt-, lever-, immun- och metaboliska sjukdomar

3. Vad hände under CREAD-studien?

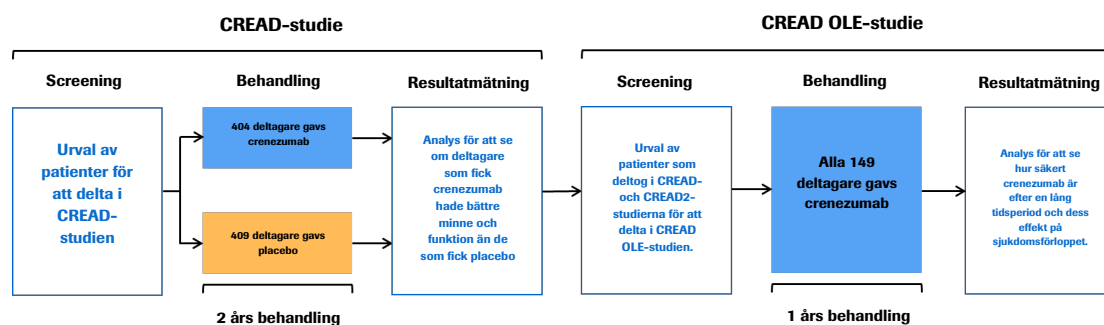
CREAD-studie

Under CREAD-studien delades deltagare slumpmässigt upp i två grupper och gavs antingen placebo eller crenezumab. Vare sig deltagarna eller forskarna visste vilken grupp som fick placebo och vilken grupp som fick crenezumab. Detta gjordes för att säkerställa att deltagarna och de berörda forskarna inte kunde påverka studieresultatet på något sätt.

CREAD OLE-studien

Deltagare som avslutade CREAD-studien bjöds in att delta i CREAD OLE-studien, och alla som deltog i CREAD OLE-studien fick crenezumab. Studien gjordes för att se om crenezumab fortfarande var säkert efter en längre tidsperiod och för att se om crenezumab påverkar sjukdomsförloppet av Alzheimers sjukdom. Både deltagarna och forskarna som deltog i CREAD OLE-studien visste att alla deltagare fick crenezumab i denna del av studien. Data från CREAD OLE-studien publicerades inte på grund av att antalet deltagare i CREAD OLE-studien var för litet när den stoppades i förtid.

CREAD-studien stoppades i förtid, i januari 2019, innan alla som deltog i studien uppnådde två år av behandling. Detta gjordes efter en analys av de data som redan hade samlats in, kallat interimanalys, som visade att det inte var troligt att crenezumab skulle ge någon fördel till personer med Alzheimers sjukdom, även om alla slutförde två års behandling.



4. Vilka var resultaten av CREAD-studien?

Fråga: Hur påverkar crenezumab symptomen av tidig Alzheimers sjukdom när det ges i upp till två år?

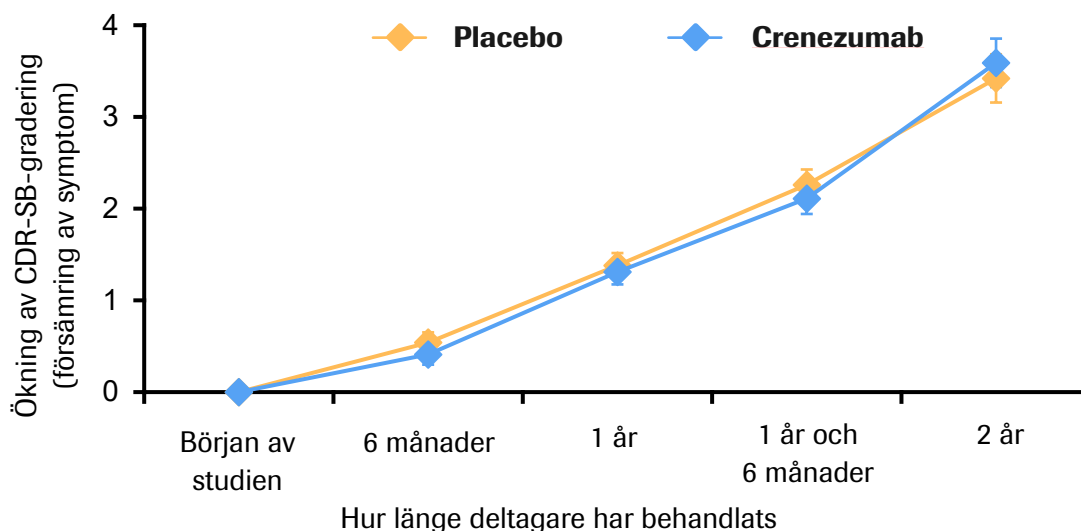
Forskarna använde ett test som kallas Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB) för att mäta förändringar av deltagarnas symptom över två år.

CDR är ett frågeformulär som tittar på symptom inom sex kategorier (minne, orientering, omdöme och problemlösning, samhällsändamål, hem och hobbies samt personlig vård).

Varje domän graderas på en skala från 0 (inga symptom) till 3 (svåra symptom). Graderingar summeras för att ge en total poäng av 18, där högre graderingar indikerar svårare symptom.

Bilden nedan visar förändringarna av CDR-SB-gradering hos personer som behandlats med placebo eller crenezumab under två år, tills studien stoppades i januari 2019.

Det fanns inga skillnader i ändringarna av CDR-SB-graderingarna mellan placebo- och crenezumabgrupperna efter två år. Alla som deltog i studien upplevde en likvärdig försämring av symptom.



Forskarna använde även en rad andra tester kombinerat med information från vårdgivare om minnes- och tankeförmågorna hos deltagarna (frågeformulär ifyllda under klinikbesök) för att utvärdera deras symptom. Exempel på dessa test inkluderade Alzheimer's Disease Assessment Scale och Activities of Daily Living Scale (bedömningskala på Alzheimers sjukdom och skala på dagligt leverne). Forskare tittade även på mindre, specifika grupper av personer för att se om det fanns några skillnader.

Inte heller när de tittade på andra tester eller dessa mindre grupper fanns det några skillnader mellan placebo- och crenezumabgrupperna över tiden. Det gjorde till exempel ingen skillnad om en person hade prodromal eller mild Alzheimers vid studiens början – resultaten var desamma.

5. Vilka var biverkningarna i CREAD-studien?

CREAD-studien undersökte säkerheten av crenezumab genom att registrera antalet biverkningar (eller "negativa händelser"), och särskilt antalet allvarliga biverkningar, som deltagare upplevde under studiens gång.

Biverkningar eller "negativa händelser" är oönskade medicinska problem (till exempel huvudvärk) som kan hända deltagare som får studieläkemedel eller placebo. De beskrivs i denna sammanfattning på grund av att forskaren trodde att dessa biverkningar var förknippade med studiebehandlingen (studiebehandling är antingen en placebo eller crenezumab) i studien.

Inte alla personer i denna studie upplevde alla biverkningar.

Biverkningar kan vara milda till mycket allvarliga och kan skilja sig från person till person. Allvarliga biverkningar är biverkningar som är livshotande eller kräver omedelbar läkarvård eller sjukhusbesök.

Biverkningar och allvarliga biverkningar är inte nödvändigtvis relaterade till användning av en specifik behandling.

I vissa fall kan biverkningar vara förknippade med studiebehandlingen. Dessa är de som uppstår under studieperioden och som forskarna tror kan vara förknippade med den behandling som har getts.

Det är viktigt att vara medveten om att de biverkningar som rapporteras här är från denna enda studie. Därför kan de biverkningar som visas här skilja sig från de man har sett i andra studier.

Allvarliga biverkningar förknippade med studiebehandlingen

En biverkning betraktas som allvarlig om den är livshotande, deltagaren behöver åka till sjukhus eller om den orsakar långvariga problem.

Under denna studie, av alla deltagare som fick minst 1 dos som en del av placebo- eller crenezumabgrupperna, upplevde 5 (1,2 %) en allvarlig biverkning i placebogruppen jämfört med 6 (1,2 %) i crenezumabgruppen.

Tabellen nedan visar alla de allvarliga biverkningar som anses vara förknippade med studiebehandlingen utav forskarna, över både placebo- och crenezumabgrupperna. Några deltagare upplevde mer än en biverkning – detta betyder att de är inkluderade i mer än en rad i tabellen.

Allvarliga biverkningar förknippade med studiebehandlingen

Allvarliga biverkningar rapporterade i denna studie	Personer som tog placebo (405 personer totalt)	Personer som tog crenezumab (404 personer totalt)
Lunginflammation	Mindre än 1 % (1 av 405 personer i denna behandlingsgrupp)	Mindre än 1 % (2 av 404 personer i denna behandlingsgrupp)
Svåra allergiska reaktioner:	Mindre än 1 % (1 av 405)	0 % (0 av 404)
Blödning på hjärnans yta	Mindre än 1 % (1 av 405)	0 % (0 av 404)
Avsaknad av blodförsörjning till hjärnan	0 % (0 av 405)	Mindre än 1 % (1 av 404)
Ansamling av vätska i hjärnan	0 % (0 av 405)	Mindre än 1 % (1 av 404)
Lågt blodtryck	0 % (0 av 405)	Mindre än 1 % (1 av 404)
Medvetslöshet	Mindre än 1 % (1 av 405)	0 % (0 av 404)
Krampanfall	0 % (0 av 405)	Mindre än 1 % (1 av 404)
Ansamling av blod mellan skallen och hjärnans yta	Mindre än 1 % (1 av 405)	0 % (0 av 404)

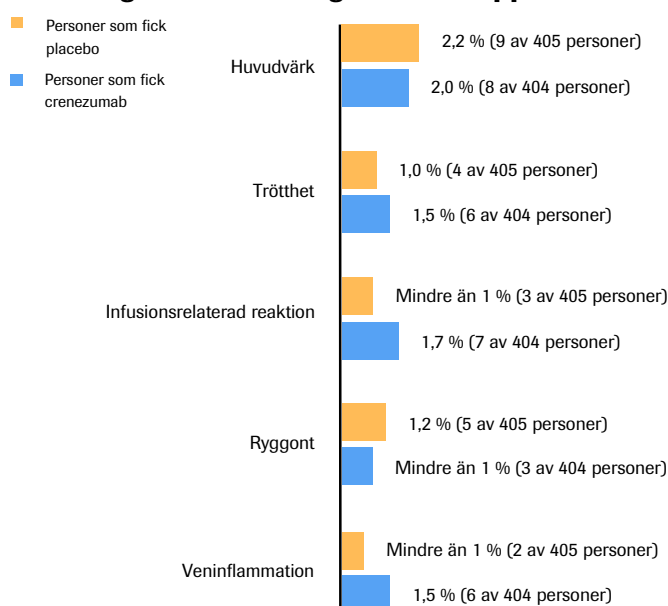
Totalt 13 personer avled under studien. De dödsfall som skedde betraktades av forskarna att ha orsakats av andra orsaker än behandling med studieläkemedlet.

De vanligaste biverkningarna förknippade med studiebehandlingen

Under denna studie, av alla deltagare som fick minst 1 dos som en del av placebo- eller crenezumabgrupperna, upplevde 72 (17,8 %) en biverkning i placebogruppen jämfört med 78 (19,3 %) i crenezumabgruppen.

De vanligaste biverkningarna som ansågs vara förknippade med studiebehandlingen av forskarna visas i följande graf – dessa är de fyra vanligaste biverkningarna hos både placebo- och crenezumabgrupperna som upplevdes av fem eller fler personer. Några personer upplevde mer än en biverkning – detta betyder att de inkluderas i mer än en rad i grafen.

De vanligaste biverkningarna förknippade med studiebehandlingen



Andra biverkningar

Studien visade att crenezumab var väl tolererat vid den studerade dosen. Alla typer av biverkningar som rapporterades under denna studie liknade de som rapporterats i andra studier av crenezumab (till exempel huvudvärk och fall).

Den större delen av biverkningar var milda eller moderata (som huvudvärk eller förkylningar), vilket betyder att de var enkla att behandla vid behov, och personerna återhämtade sig snabbt.

Antalet deltagare som upplevde en eller flera biverkningar var likvärdiga i placebo- och crenezumabgrupperna.

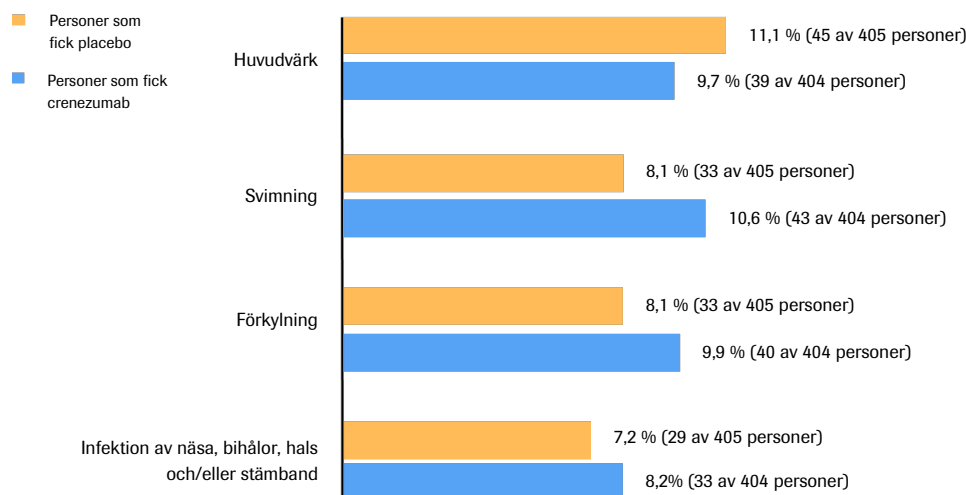
I det hela, 337 av 405 personer (83 %) som fick placebo upplevde minst 1 biverkning och 347 av 404 personer (86 %) som fick crenezumab upplevde minst 1 biverkning (se tabellen och grafen nedan för antal, typ av biverkning och de vanligaste biverkningarna i denna studie). Totalt 1 656 biverkningar uppstod hos personer som fick placebo och 1 892 biverkningar uppstod hos de som fick crenezumab.

Antal personer som upplevde biverkningar i denna studie

	Personer som fick placebo	Personer som fick crenezumab
Minst en biverkning	83,2 % (337 av 405)	85,9 % (347 av 404)

Allvarliga biverkningar	15,6 % (63 av 405)	16,6 % (67 av 404)
Biverkningar som betraktas som förknippade med studiebehandlingen	17,8 % (72 av 405)	19,3 % (78 av 404)

De vanligaste biverkningarna i denna studie



Totalt 17 personer som fick placebo och 15 personer som fick crenezumab upplevde biverkningar som fick dem att avsluta behandlingen. De vanligaste biverkningarna som gjorde att deltagare avslutade behandlingen var ångslan och förlust av medvetande. Ångslan upplevdes av en person som fick placebo och av två personer som fick crenezumab. Förlust av medvetande upplevdes av två personer som fick placebo och inga deltagare som fick crenezumab. Andra biverkningar uppstod inte i mer än en person.

Amyloidrelaterade avbildningsabnormaliteter (ARIA) är en typ av biverkning som ibland upplevs av personer som får studieläkemedel som liknar crenezumab, och som syns i hjärnan under en MRT-skanning. De två typerna av ARIA är ARIA-E, som är ansamling av vätska i hjärnan och ARIA-H, som är en liten blödning i hjärnan. En person som fick placebo och en person som fick crenezumab upplevde en mild ARIA-E, som löste sig inom en månad. ARIA-H hittades i 31 personer som fick placebo och i 39 personer som fick crenezumab.

Du kan hitta information om andra biverkningar (inte visade i avsnitten ovan) på de webbplatser som listas i slutet av denna sammanfattning – se avsnitt 8.

6. Hur har CREAD-studien hjälpt forskningen?

Crenezumab hade inga fördelar när det gavs varje månad i upp till två år till personer med tidig Alzheimers sjukdom (från prodromal Alzheimers sjukdom till mild Alzheimers sjukdom). Även om det inte fanns några fördelar med crenezumab-behandlingen är denna information viktig för forskningsgemenskapen, och tillför till vår förståelse av Alzheimers sjukdom och rollen av studieläkemedel som crenezumab.

7. Finns det planer på andra studier av crenezumab?

En studie fortsätter att testa om crenezumab fungerar och hur säkert crenezumab är för personer med en genetisk mutation som orsakar Alzheimers sjukdom tidigare i livet än andra former av Alzheimers sjukdom. Personer i denna prövning påbörjade den innan de upplevde några symptom. Mer information om denna studie hittar du på webbplatsen ClinicalTrials.gov ([ClinicalTrials.gov Identifierare: NCT01998841](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01998841)). Denna studie pågår dock fortfarande, så resultat och information om hur studien utfördes är inte tillgängliga än.

Inga andra studier av crenezumab har planerats för närvarande.

8. Var kan jag hitta mer information?

Du kan hitta mer information om denna studie på webbplatserna som listas nedan:

- <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>

För mer information om den identiska CREAD2-studien, se CREAD2-sammanfattningen som du hittar här: <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-evaluate-the-efficacy-an.html>

Den fullständiga vetenskapliga arbetet som rapporterar mer detaljerade CREAD- och CREAD2-resultat kommer att publiceras i en vetenskaplig journal.

Vem kan jag kontakta om jag har frågor om denna studie?

Om du har några vidare frågor efter att du har läst denna sammanfattning:

- Gå till plattformen ForPatients och fyll i kontaktformuläret – <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/cread-study--a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-ev-21662.html>
- Kontakta en representant på ditt lokala Roche-kontor.

Om du deltog i CREAD-studien och du har frågor om resultatet: Prata med forskningsläkaren eller personal vid studiesjukhuset eller studiekliniken.

Om du har frågor om din egen behandling: Prata med läkaren som har hand om din behandling.

Vem organiserade och betalade för studien?

Studien organiserades och betalades av F. Hoffmann-La Roche Ltd, som har sitt högkvarter i Basel, Schweiz.

Fullständig studietitel och annan identifierande information

Den fullständiga titeln för denna studie är: "A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Efficacy And Safety Study Of Crenezumab In Patients With Prodromal To Mild Alzheimer's Disease".

Studien kallas "CREAD".

- Protokollnumret för denna studie är: BN29552.
- ClinicalTrials.gov-identifieraren för denna studie är: NCT02670083.
- EudraCT-numret för denna studie är: 2015-003034-27.