

Результати клінічних досліджень — резюме

Дослідження дієвості та безпечності кренезумабу в осіб із хворобою Альцгеймера на ранній стадії (CREAD)

Про це резюме

У цьому резюме коротко викладено результати клінічного випробування (у цьому документі називається «дослідженням»), що призначені:

- для представників громадськості;
- осіб, які брали участь у дослідженні.

Це дослідження розпочалося в березні 2016 року й завершилось у травні 2019 року. Це резюме було складено по завершенню дослідження, і воно містить остаточні результати дослідження, які були повністю проаналізовані.

Жодне дослідження не може надати нам всю інформацію про ризики та переваги досліджуваного лікування (також відомого як досліджуваний препарат). Багато досліджень потребує великої кількості людей, щоб ми могли отримати відповіді на всі свої запитання. Результати одного дослідження можуть відрізнятися від результатів інших досліджень.

- **Це означає, що ви не повинні приймати рішення на основі лише цього резюме — обов'язково проконсультуйтеся із лікарем, перш ніж приймати будь-які рішення щодо лікування.**

Зміст цього резюме

1. Загальні відомості про дослідження
2. Хто брав участь у дослідженні CREAD?
3. Що відбувалося під час дослідження CREAD?
4. Які результати дослідження CREAD?
5. Які побічні ефекти траплялися в процесі дослідження CREAD?
6. Як дослідження CREAD допомогло вивченню проблеми?
7. Чи плануються інші дослідження кренезумабу?
8. Де я можу знайти більше інформації?

Словничок

- ARIA — аномалії візуалізації, пов'язані з амілоїдом (Amyloid-Related Imaging Abnormality); клас побічних ефектів, які іноді трапляються в осіб, що приймають досліджувані препарати, подібні до кренезумабу, і які помітні під час сканування мозку
- CDR-SB — шкала оцінювання клінічно вираженої деменції за сумою комірок (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes); тест для розуміння тяжкості симптомів деменції в пацієнта

Подяка особам, які брали участь у дослідженні

Особи, які брали участь у цьому дослідженні, а також їхні сім'ї та партнери по дослідженню допомогли лікарям-дослідникам відповісти на важливі питання щодо хвороби Альцгеймера та кренезумабу (наприклад, чи був кренезумаб ефективним і чи добре переносився пацієнтами з хворобою Альцгеймера).

Ключова інформація про дослідження

- У дослідженні (відомому як «дослідження CREAD») порівнювали досліджуваний лікарський засіб під назвою «кренезумаб» із плацебо (фіктивний засіб, який був схожим на кренезумаб, але не містив діючої речовини) в осіб із хворобою Альцгеймера на ранній стадії (від продромальної до легкої).
- Дослідження CREAD проводили, щоб переконатися, що досліджуваний препарат під назвою «кренезумаб» був ефективним і добре переносився. Лікарі-дослідники порівнювали досліджуваний препарат із плацебо в осіб із хворобою Альцгеймера на ранній стадії.
- У дослідженні CREAD взяли участь 813 осіб у віці від 50 до 85 років із 30 країн із хворобою Альцгеймера на ранній стадії.
- З 813 осіб, які взяли участь у дослідженні CREAD, 409 осіб були випадковим чином вибрані для прийому плацебо, а 404 особи були випадковим чином вибрані для прийому кренезумабу.
- Аналіз даних дослідження CREAD був проведений частково до завершення дослідження та показав, що кренезумаб був безпечним (побічні ефекти в осіб, які приймали кренезумаб, були подібними до таких в осіб, що приймали плацебо), але також продемонстрував, що кренезумаб був неефективним (навіть чи допоможе людям із продромальною або легкою формою хвороби Альцгеймера).
- Через це дослідження CREAD було припинено достроково (разом із кількома іншими дослідженнями кренезумабу).
 - Також було припинено дослідження з подібним дизайном під назвою «CREAD2».
 - Невелика кількість осіб завершила дослідження CREAD і приєдналася до іншого дослідження під назвою «CREAD OLE» (відкрите розширене дослідження — open-label extension), де всі приймали лікування кренезумабом. Дослідження CREAD OLE було зупинено одночасно з дослідженням CREAD. Оскільки лише декілька осіб (149 осіб) були включені в дослідження CREAD OLE, не було достатньо даних такого дослідження для будь-якого аналізу.
- Коли дослідження CREAD було зупинено, 173 особи завершили дослідження.

- Загалом 88 із 409 осіб (22 %) у групі плацебо та 85 із 404 осіб (21 %) у групі кренезумабу завершили дослідження.
- Загалом 5 із 405 осіб (1,2 %), які приймали плацебо, та 3 із 404 осіб (1 %), які приймали кренезумаб, мали серйозний побічний ефект, який вважався пов'язаним із дослідженням. Більшість побічних ефектів переносилася добре (це означає, що вони були від легкого до середнього ступеня тяжкості) і була схожа на ті, які спостерігалися в попередніх дослідженнях кренезумабу.

1. Загальні відомості про дослідження

Чому були проведені дослідження CREAD?

Дослідження показали, що пацієнти з хворобою Альцгеймера мають аномальний рівень амілоїдного білка, який збирається, утворюючи невеликі скупчення (олігомери) і згустки (амілоїдні бляшки) у мозку.

Дослідження CREAD було проведено, щоб перевірити, чи буде досліджуваний препарат кренезумаб ефективним і чи буде добре переноситися, сповільнюючи при цьому накопичення амілоїду в мозку та прогресування симптомів.

Який препарат досліджували?

У дослідженні CREAD вивчався досліджуваний препарат під назвою «кренезумаб».

Кренезумаб порівнювали з плацебо:

- Плацебо виглядало так само, як і кренезумаб; однак плацебо не містило діючої речовини.
- Особи, які приймали плацебо, вважалися «контрольною групою» і мали допомогти краще зрозуміти, чи були ефекти, які спостерігалися в осіб, що отримували кренезумаб, викликані кренезумабом, а не були випадковими.

Що хотіли дізнатися лікарі-дослідники в процесі дослідження CREAD?

Попередні дослідження показали, що кренезумаб краще підходив для лікування осіб із хворобою Альцгеймера на ранній стадії (від продромальної до легкої), аніж тих, у кого хвороба була запущена.

Основні питання, на які хотіли відповісти лікарі-дослідники:

1. Як кренезумаб впливає на симптоми в осіб із хворобою Альцгеймера на ранній стадії, якщо його приймати щомісяця протягом 2 років?
2. Які побічні ефекти має кренезумаб у разі призначення особам із хворобою Альцгеймера на ранній стадії щомісяця протягом 2 років?

Який характер мало дослідження?

Це дослідження було дослідженням фази 3. Це означає, що до цього дослідження кренезумаб випробовували в меншій кількості осіб із хворобою Альцгеймера. У цьому дослідженні більша кількість осіб із хворобою Альцгеймера приймала плацебо або кренезумаб. Це робилось для того, щоб з'ясувати, як кренезумаб впливає на симптоми хвороби Альцгеймера на ранній стадії та які побічні ефекти він має. Це дослідження було проведено, щоб зрозуміти, чи слід реєструвати кренезумаб для лікування осіб із хворобою Альцгеймера на ранній стадії.

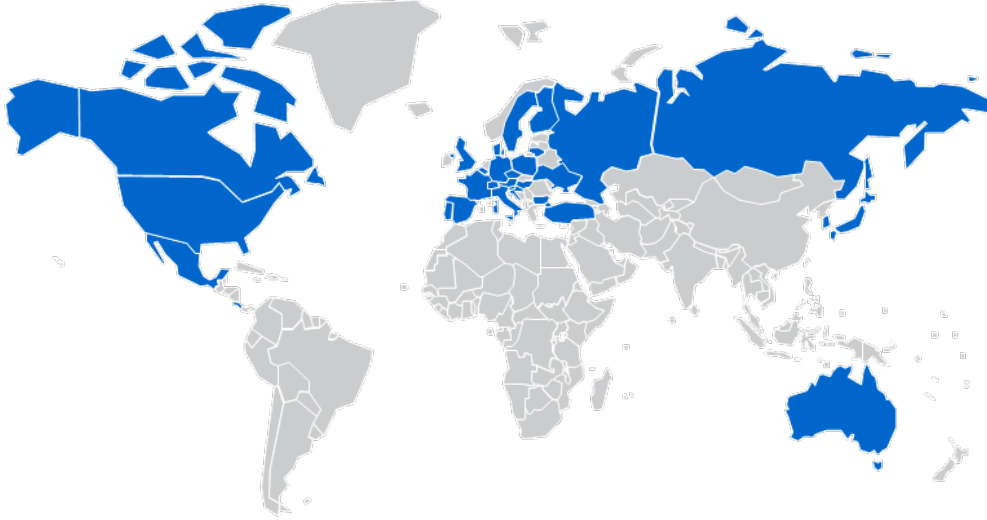
Дослідження було рандомізованим. Це означає, що рішення щодо отримання учасниками плацебо або кренезумабу приймалося випадково — як підкидання монети. Випадковий вибір досліджуваних препаратів підвищує ймовірність того, що типи осіб в обох групах (наприклад, за віком, расою) будуть схожими. За винятком чітко визначених препаратів, які вивчалися в кожній групі, усі інші аспекти догляду були однаковими в усіх групах.

У цьому дослідженні розглядалися результати учасників, які приймали плацебо, і порівнювалися з результатами учасників, які приймали кренезумаб.

Це дослідження також було подвійним сліпим. Це означає, що ані учасники, ані лікарі-дослідники не знали, кому давали плацебо, а кому — кренезумаб. Це було зроблено, щоб переконатися, що на результати дослідження не чинився жоден вплив.

Коли й де проводилося дослідження CREAD?

Дослідження CREAD розпочалося в березні 2016 року й припинилося в травні 2019 року. Його проводили в 260 дослідницьких центрах у 30 країнах Азії, Європи та Північної Америки. На карті далі показано країни, які брали участь.



Австралія

Австрія

Бельгія

Болгарія

Канада

Коста-Ріка

Хорватія

Чеська Республіка

Данія

Фінляндія

Франція

Німеччина

Гонконг

Угорщина

Італія

Японія

Республіка Корея

Литва

Мексика

Польща

Португалія

Росія

Словенія

Іспанія

Швеція

Швейцарія

Туреччина

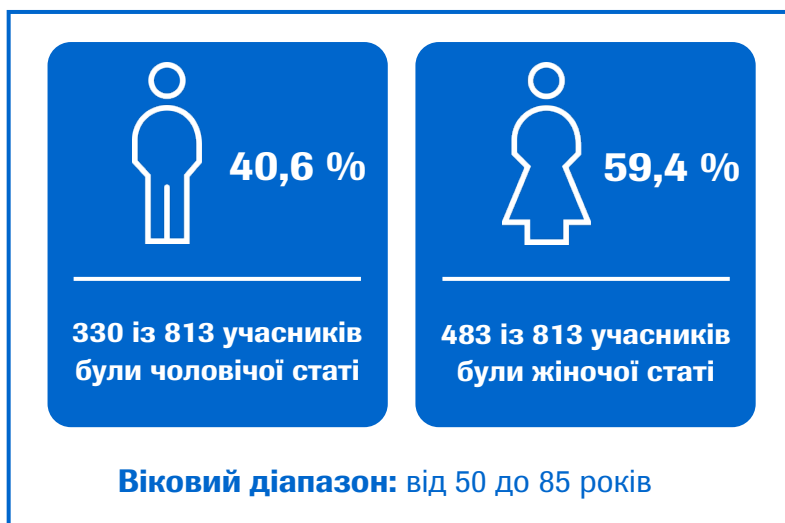
Україна

Великобританія

США

2. Хто брав участь у дослідженні CREAD?

У дослідженні CREAD загалом узяло участь 813 дорослих із хворобою Альцгеймера на ранній стадії.



Пацієнти могли взяти участь у дослідженні за таких умов:

- мали вік від 50 до 85 років на початку дослідження;
- мали втрату пам'яті та їм діагностували хворобу Альцгеймера на ранній стадії (також відому як продромальна або легка форма);
- мали високий рівень амілоїду в мозку, що підтверджено одним із таких тестів:
 - аналіз спинномозкової рідини, взятої з голки, яка вводилась між двома хребцями в нижній частині спини;
 - сканування мозку;
- часто контактували зі спеціально призначеним партнером дослідження, який міг би надати інформацію про прогрес такої особи.

Пацієнти не могли брати участі в дослідженні за таких умов:

- мали інші захворювання, спричинені порушенням функції головного мозку, хребта або нервів;
- мали інші захворювання, як-от рак, а також серцеві, печінкові, імунні та метаболічні захворювання.

3. Що відбувалося під час дослідження CREAD?

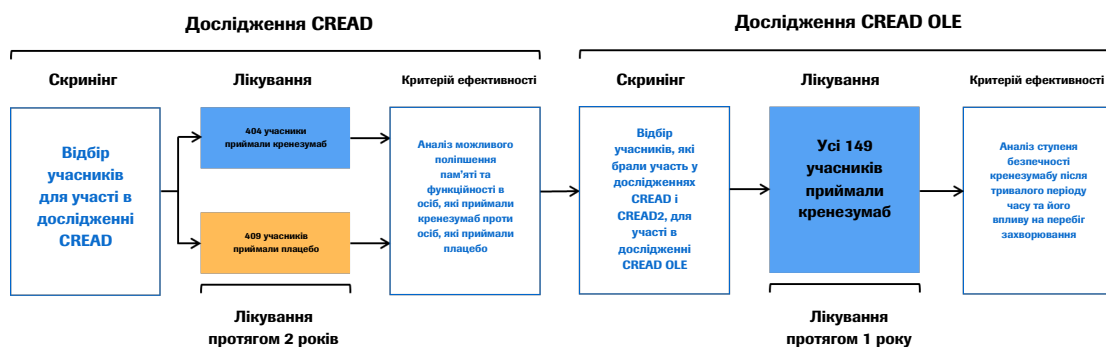
Дослідження CREAD

Під час дослідження CREAD осіб випадковим чином розділили на 2 групи, які приймали плацебо або кренезумаб. Ані особи, які брали участь у дослідженні, ані лікарі-дослідники не знали, яка група приймала плацебо, а яка — кренезумаб. Таким чином можна бути впевненим, що особи, які беруть участь у дослідженні, і лікарі-дослідники не можуть вплинути на результати дослідження.

Дослідження CREAD OLE

Особам, які завершили дослідження CREAD, запропонували взяти участь у дослідженні CREAD OLE, і всі, хто брав участь у дослідженні CREAD OLE, приймали кренезумаб. Дослідження проводилося, щоб перевірити, чи буде кренезумаб безпечним після тривалого періоду часу, і щоб побачити, як кренезумаб впливає на перебіг хвороби Альцгеймера. І учасники, і лікарі-дослідники, залучені до дослідження CREAD OLE, знали, що всі учасники приймали кренезумаб у цій частині дослідження. Дані дослідження CREAD OLE не було опубліковано, оскільки кількість учасників дослідження CREAD OLE була надто малою, коли його було достроково припинено.

Дослідження CREAD було припинено достроково в січні 2019 року до того, як усі учасники дослідження досягли 2 років лікування. Це було зроблено після аналізу вже зібраних даних, який називається проміжним аналізом та який показав, що кренезумаб навряд чи принесе користь особам із хворобою Альцгеймера, навіть якщо всі вони пройшли 2-річне лікування.



4. Які результати дослідження CREAD?

Запитання. Як кренезумаб впливає на симптоми хвороби Альцгеймера на ранній стадії в разі застосування протягом періоду до 2 років?

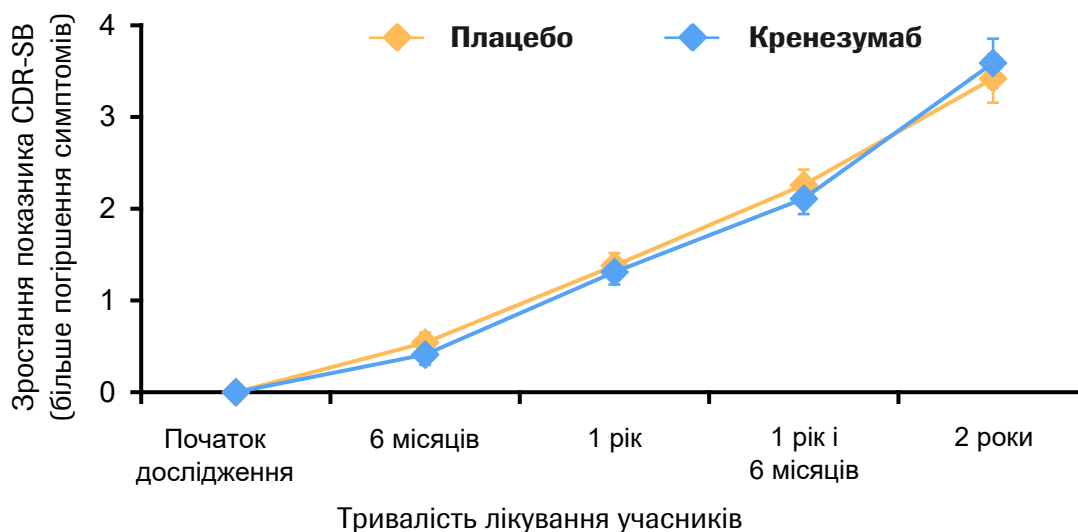
Щоб оцінити зміну симптомів учасників протягом 2 років, лікарі-дослідники використовували шкалу CDR-SB (шкала оцінювання клінічно вираженої деменції за сумою комірок — Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes).

CDR — це анкета, в якій симптоми розглядаються за шістьма категоріями (пам'ять; орієнтація; судження та вирішення проблем; соціальна активність; дім і хобі; і догляд за собою).

Кожна категорія оцінюється за шкалою від 0 (відсутність симптомів) до 3 (тяжкі симптоми) балів. Оцінки підсумовують, щоб отримати загальну суму 18 балів; проте вищі бали вказують на гірші симптоми.

На рисунку нижче показано зміни показника CDR-SB в осіб, які приймали плацебо або кренезумаб протягом двох років, доки дослідження не було зупинено в січні 2019 року.

Не було різниці в зміні показника CDR-SB між групами плацебо та кренезумабу протягом періоду до 2 років. У всіх, хто брав участь у дослідженні, спостерігалось схоже погіршення симптомів.



Лікарі-дослідники також використовували низку інших тестів у поєднанні з інформацією, наданою опікунами про пам'ять та мислення учасників дослідження (анкети, заповнені під час відвідувань клініки), щоб оцінити їхні симптоми. Прикладами цих тестів були шкала оцінювання хвороби Альцгеймера та шкала повсякденної активності. Дослідники також розглядали менші, конкретні групи осіб, щоб виявити будь-які відмінності.

Навіть ураховуючи інші тести або оцінки таких менших груп осіб, не було жодних відмінностей між групами плацебо та кренезумабу з плином часу. Наприклад, не мало значення, чи була в когось продромальна або легка форма хвороби Альцгеймера на початку дослідження — результати були однакові.

5. Які побічні ефекти траплялися в процесі дослідження CREAD?

У дослідженні CREAD вивчали безпечність кренезумабу шляхом реєстрування кількості побічних ефектів (або побічних явищ), і зокрема кількості серйозних побічних ефектів, які спостерігалися в учасників у процесі дослідження.

Побічні ефекти або побічні явища — це небажані проблеми медичного характеру (наприклад, головний біль), які можуть виникнути в учасників, що приймають досліджувані препарати або плацебо. Вони описані в цьому резюме, оскільки лікар-дослідник вважає, що побічні ефекти були пов'язані з досліджуваними препаратами (досліджуваним препаратом є плацебо або кренезумаб) у дослідженні.

Не у всіх учасників цього дослідження спостерігалися всі побічні ефекти.

Побічні ефекти можуть бути від легких до дуже серйозних та можуть відрізнятися у різних осіб. Серйозні побічні ефекти — це побічні ефекти, які загрожують життю або потребують негайного лікування чи госпіталізації.

Побічні ефекти та серйозні побічні ефекти не обов'язково пов'язані із застосуванням певного лікування.

У деяких випадках побічні ефекти можуть бути пов'язані з досліджуваним препаратом. Це побічні ефекти, які трапляються протягом періоду дослідження та які, на думку лікарів-дослідників, можуть бути пов'язані з отримуваним препаратом.

Важливо пам'ятати, що побічні ефекти, про які йдеться тут, наведено тільки для цього дослідження. Тому побічні ефекти, показані тут, можуть відрізнятися від тих, які спостерігалися в інших дослідженнях.

Серйозні побічні ефекти, пов'язані з досліджуваним препаратом

Побічний ефект вважається «серйозним», якщо він загрожує життю, потребує лікування в лікарні або спричиняє тривалі проблеми.

Під час цього дослідження з усіх учасників, які приймали принаймні 1 дозу в групі плацебо або кренезумабу, 5 (1,2 %) учасників мали серйозний побічний ефект у групі плацебо, проти 6 (1,2 %) учасниками, які приймали кренезумаб.

У таблиці нижче наведено всі серйозні побічні ефекти в групах плацебо та кренезумабу, які лікарі-дослідники вважають пов'язаними з досліджуваним

препаратом. У деяких осіб спостерігався більше ніж один побічний ефект — це означає, що вони включені більше ніж до одного рядка таблиці.

Серйозні побічні ефекти, пов'язані з досліджуваним препаратом

Серйозні побічні ефекти, про які повідомлялося в процесі цього дослідження	Особи, які приймали плацебо (загалом 405 осіб)	Особи, які приймали кренезумаб (загалом 404 особи)
Пневмонія	Менше ніж 1 % (1 із 405 осіб у цій групі лікування)	Менше ніж 1 % (2 з 404 осіб у цій групі лікування)
Серйозна алергічна реакція	Менше ніж 1 % (1 із 405)	0 % (0 із 404)
Крововилив на поверхні головного мозку	Менше ніж 1 % (1 із 405)	0 % (0 із 404)
Недостатність кровопостачання головного мозку	0 % (0 із 405)	Менше ніж 1 % (1 із 404)
Накопичення рідини в головному мозку	0 % (0 із 405)	Менше ніж 1 % (1 із 404)
Низький артеріальний тиск	0 % (0 із 405)	Менше ніж 1 % (1 із 404)
Втрата свідомості	Менше ніж 1 % (1 із 405)	0 % (0 із 404)
Судоми	0 % (0 із 405)	Менше ніж 1 % (1 із 404)
Накопичення крові між кістками черепа й поверхнею головного мозку	Менше ніж 1 % (1 із 405)	0 % (0 із 404)

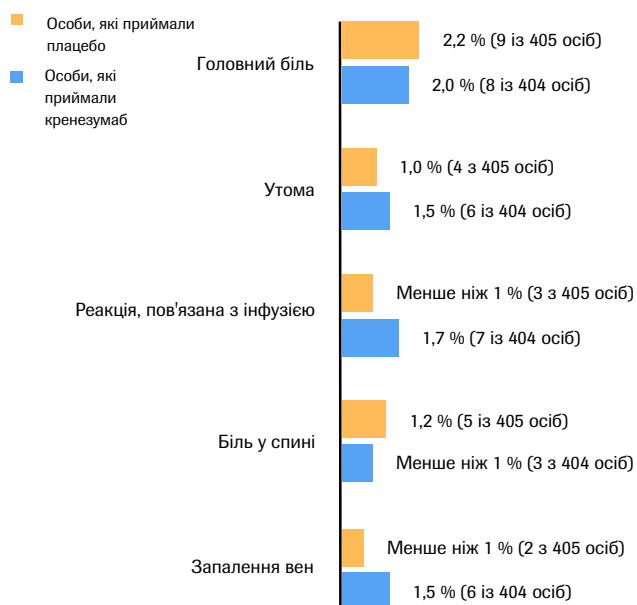
Загалом під час дослідження померло 13 осіб. Лікарі-дослідники вважали, що всі випадки смерті були спричинені іншими факторами, ніж лікування досліджуваним препаратом.

Найпоширеніші побічні ефекти, пов'язані з досліджуваним препаратом

Під час цього дослідження з усіх учасників, які приймали принаймні 1 дозу в групі плацебо або кренезумабу, 72 (17,8 %) учасники мали побічний ефект, який вважався пов'язаним із досліджуваним препаратом, у групі плацебо, проти 78 (19,3 %) учасниками, які приймали кренезумаб.

Найпоширеніші побічні ефекти, які лікарі-дослідники вважали пов'язаними з досліджуваним лікуванням, показано на діаграмі далі — це 4 найпоширеніші побічні ефекти в групах плацебо та кренезумабу, які виникли у 5 осіб або більше. У деяких осіб спостерігався більше ніж один побічний ефект — це означає, що вони включені більше ніж до одного рядка діаграми.

Найпоширеніші побічні ефекти, пов'язані з досліджуваним препаратом



Інші побічні ефекти

Дослідження показало, що кренезумаб добре переносився в досліджуваній дозі. Усі типи побічних ефектів, про які повідомлялося в процесі цього дослідження, були подібними до тих, які реєструвалися в інших дослідженнях кренезумабу (наприклад, головний біль і падіння).

Більшість побічних ефектів була легкою або помірною (наприклад, головний біль або проста застуда). Це означало, що за потреби їх було легко лікувати, а пацієнти швидко одужували.

Кількість осіб, в яких спостерігався один або кілька побічних ефектів, в групах плацебо та кренезумабу була однаковою.

Загалом 337 із 405 осіб (83 %), які приймали плацебо, мали принаймні 1 побічний ефект, і 347 із 404 осіб (86 %), які приймали кренезумаб, мали принаймні 1 побічний ефект (див. таблицю та діаграму нижче, щоб дізнатися про типи побічних ефектів і найпоширеніші побічні ефекти в цьому дослідженні). Загалом в осіб, які приймали плацебо, виникло 1656 побічних ефектів і 1892 побічних ефекти — в тих, хто приймав кренезумаб.

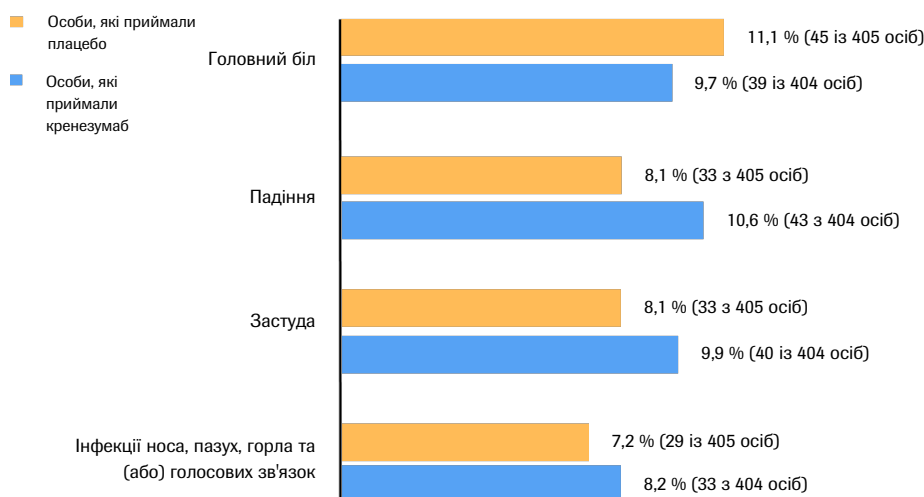
Кількість осіб, в яких спостерігалися побічні ефекти в цьому дослідженні

	Особа, які приймали плацебо	Особа, які приймали кренезумаб

Конфіденційно

Принаймні 1 побічний ефект	83,2 % (337 із 405)	85,9 % (347 із 404)
Серйозні побічні ефекти	15,6 % (63 з 405)	16,6 % (67 із 404)
Побічні ефекти, які вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом	17,8 % (72 з 405)	19,3 % (78 із 404)

Найпоширеніші побічні ефекти в цьому дослідженні



Загалом 17 осіб, які приймали плацебо, і 15 осіб, які приймали кренезумаб, мали побічні ефекти, що змусили їх припинити лікування. Найпоширенішими побічними ефектами, через які учасники мусили припинити лікування, були збудження та втрата свідомості. Збудження спостерігалось в 1 особи, яка приймала плацебо, і у 2 осіб, які приймали кренезумаб. Втрата свідомості трапилась у 2 осіб, які приймали плацебо, і не спостерігалась у жодного з учасників, які приймали кренезумаб. Інші побічні ефекти не виникали більше ніж в одній особі.

Аномалії візуалізації, пов'язані з амілоїдом (ARIA) — це клас побічних ефектів, які іноді трапляються в осіб, що приймають препарати, подібні до кренезумабу, і які помітні в мозку під час МРТ. Існують два типи ефектів ARIA: ARIA-E, який є накопиченням рідини в мозку, і ARIA-H, який є невеликим крововиливом у мозок. Одна особа, яка приймала плацебо, і 1 особа, яка приймали кренезумаб, мали легкий ефект ARIA-E, який зник протягом 1 місяця. Ефект ARIA-H був виявлений у 31 особи, що приймали плацебо, і у 39 осіб, що приймали кренезумаб.

Ви можете знайти інформацію про інші побічні ефекти (не показані у вищенаведених розділах) на вебсайтах, перелічених наприкінці цього резюме — див. розділ 8.

6. Як дослідження CREAD допомогло вивченню проблеми?

Кренезумаб не мав жодних переваг, коли його призначали щомісяця протягом періоду до 2 років особам із хворобою Альцгеймера на ранній стадії (від продромальної до легкої форми). Не зважаючи на те, що лікування кренезумабом не принесло жодної користі, ця інформація є важливою для спільноти дослідників і доповнює наші знання про хворобу Альцгеймера та роль досліджуваних препаратів, як-от кренезумаб.

7. Чи плануються інші дослідження кренезумабу?

В одному дослідженні продовжують тестувати, чи діє кренезумаб, і наскільки він безпечний в осіб із генетичною мутацією, яка спричиняє хворобу Альцгеймера раніше ніж виникають інші форми хвороби Альцгеймера. Учасники в цьому дослідженні розпочали дослідження до того, як почали з'являтися будь-які симптоми. Більше інформації про це дослідження можна знайти на вебсайті ClinicalTrials.gov ([ідентифікатор ClinicalTrials.gov: NCT01998841](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01998841)). Однак дослідження все ще триває, а тому результати й інформація про те, як проводилося дослідження, поки що недоступні.

Інших досліджень кренезумабу наразі не планується.

8. Де я можу знайти більше інформації?

Ви можете знайти більше інформації про це дослідження на вебсайтах, наведених нижче.

- <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>

Для отримання додаткової інформації про ідентичне дослідження CREAD2 див. резюме CREAD2, яке доступне за таким посиланням:

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

Повна наукова робота з докладнішими результатами досліджень CREAD і CREAD2 буде опублікована в науковому журналі.

До кого звертатись, якщо у мене виникають запитання щодо цього дослідження?

Якщо у вас виникнуть додаткові запитання після ознайомлення з цим резюме:

- Відвідайте платформу ForPatients та заповніть контактну форму — <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/cread-study--a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-ev-21662.html>
- Зверніться до представника місцевого офісу компанії Roche.

Якщо ви брали участь у дослідженні CREAD і маєте запитання щодо результатів: зверніться до лікаря-дослідника або працівників дослідницької лікарні чи клініки.

Якщо ви маєте запитання щодо вашого лікування: зверніться до лікаря, який займається вашим лікуванням.

Хто організував й оплатив дослідження?

Дослідження організувала й оплатила компанія F. Hoffmann-La Roche Ltd зі штаб-квартирою в м. Базель, Швейцарія.

Повна назва дослідження й інша ідентифікаційна інформація

Повна назва цього дослідження: «Рандомізоване подвійне сліпе багатоцентрове плацебо-контрольоване дослідження 3-ї фази у паралельних групах з метою оцінювання ефективності та безпечності застосування кренезумабу в пацієнтів з продромальною та легкою формами хвороби Альцгеймера».

Дослідження відоме як «CREAD».

- Номер протоколу цього дослідження: BN29552.
- Ідентифікатор цього дослідження на вебсайті ClinicalTrials.gov: NCT02670083.
- Номер EudraCT цього дослідження: 2015-003034-27.