

Kliniske testresultater – sammendrag

En studie for å se om crenezumab fungerer, og hvor trygt det er for personer med tidlig Alzheimers sykdom (CREAD2)

Om dette sammendraget

Dette sammendraget av resultatene for en klinisk test (kalt "studie" i dette dokumentet) skrevet for:

- det offentlige publikum og
- personer som deltok i studien.

Denne studien startet i mars 2017 og ble avsluttet i juni 2019. Dette sammendraget ble skrevet etter at studien ble avsluttet og representerer de endelige studieresultatene som har blitt fullstendig analysert.

Ingen enkelt studie kan fortelle oss alt om risikoene og fordelene med undersøkende behandling (også kjent som et studielegemiddel). Det trengs et stort antall personer i mange studier for å finne ut alt vi trenger å vite. Resultatene fra én studie kan være forskjellige fra de fra andre studier.

- **Dette betyr at du ikke bør ta beslutninger på grunnlag av dette ene sammendraget – snakk alltid med legen før du tar noen beslutninger om behandling.**

Takk til personene som deltok i studien

Personene som deltok i denne studien, og familiene og studiepartnerne deres, har hjulpet forskningsleger med å få svar på viktige spørsmål om Alzheimers sykdom og crenezumab, for eksempel om crenezumab var effektiv og godt tolerert ved behandling av personer som lever med Alzheimers sykdom.

Innhold i dette sammendraget

1. Generell informasjon om studien
2. Hvem deltok i CREAD2-studien?
3. Hva skjedde under CREAD2-studien?
4. Hva var resultatene av CREAD2-studien?
5. Hva var bivirkningene i CREAD2-studien?
6. Hvordan har CREAD2-studien hjulpet forskningen?
7. Er det planlagt andre studier med crenezumab?
8. Hvor kan jeg finne mer informasjon?

Ordliste

- ARIA = amyloid-relaterte bildeavvik; en klasse bivirkninger som personer som tar studielegemidler som ligner crenezumab noen ganger opplever, og som vises under en hjerneskaning
- CDR-SB = klinisk demensvurdering – sum av bokser; en test for å forstå alvorlighetsgraden av demenssymptomene til en person

Viktig informasjon om studien

- Studien (kjent som CREAD2-studien) hadde identisk design som en annen studie kalt CREAD, og sammenlignet studielegemiddelet, kalt crenezumab, med et placebo (en falsk behandling som så ut som crenezumab, men ikke hadde noe legemiddel i seg) hos personer med tidlig Alzheimers sykdom (fra prodromal Alzheimers sykdom til mild Alzheimers sykdom).
- CREAD2-studien ble gjennomført for å se om studielegemiddelet kalt crenezumab var effektivt og godt tolerert. Forskningsleger sammenlignet studielegemiddelet med et placebo hos personer med tidlig Alzheimers sykdom.
- Totalt 806 personer, i alderen mellom 50 og 85 år, som levde med tidlig Alzheimers sykdom, fra 27 land, deltok i CREAD2-studien.
- Av de 806 personene som deltok i CREAD2-studien, ble 399 personer tilfeldig utvalgt til å få placebo, og 407 personer ble tilfeldig utvalgt til å få crenezumab.
- CREAD2-studien ble stoppet tidligere enn planlagt fordi en analyse av resultatene fra den identiske CREAD-studien (som var nærmere fullføring) viste at crenezumab ikke var effektiv (ikke sannsynlig å hjelpe personer med prodromal eller mild Alzheimers sykdom).
- Derfor ble både CREAD- og CREAD2-studiene stoppet tidlig (sammen med den åpne CREAD-oppfølgingsstudien, en studie der alle fikk crenezumab og ingen deltakere ble gitt placebo).
 - Ingen deltakere hadde fullført studien på tidspunktet da CREAD2-studien ble stoppet.
- Da resultater fra CREAD2-studien ble analysert, var det ingen forskjell mellom hukommelsen og tankeferdighetene til personer som fikk placebo, sammenlignet med de som fikk crenezumab.
- Mindre enn 1 % av personene (3 av 398 personer) som fikk placebo, og mindre enn 1 % av personene (3 av 404 personer) som fikk crenezumab, hadde en alvorlig bivirkning som ble antatt knyttet til studien. De fleste bivirkningene ble godt tolerert (som betyr at de var milde til moderate i alvorlighetsgrad) og lignet de som er sett i tidligere studier med crenezumab.

1. Generell informasjon om studien

Hvorfor ble CREAD-studiene utført?

Studier har vist at personer med Alzheimers sykdom har unormale nivåer av amyloid-protein, som samler seg sammen og former små opphopninger (oligomer) og klumper (amyloidplakk) i hjernen.

CREAD- og CREAD2-studiene ble utført for å teste hvorvidt studielegemiddelet, kalt crenezumab, ville være effektivt og godt tolerert for å redusere hastigheten på oppsamling av amyloid i hjernen og i utviklingen av symptomer.

Hva var studielegemiddelet?

Studielegemiddelet kalt crenezumab ble testet i CREAD2.

Crenezumab ble sammenlignet med et placebo:

- Placeboet så likt ut som crenezumab; men placeboet inneholdt ikke noe aktivt legemiddel.
- Personer som fikk placebo ble ansett som en "kontrollgruppe", for å bidra til å bedre forstå om effektene som ble sett hos personer som fikk crenezumab, var på grunn av crenezumab og ikke med sannsynlighet var tilfeldige.

Hva ønsket forskningsleger å finne ut i CREAD2?

Tidligere studier har antydnet at crenezumab var bedre til å behandle personer med tidlig Alzheimers sykdom (fra prodromal Alzheimers sykdom til mild Alzheimers sykdom), enn personer med mer fremskreden sykdom.

Hovedspørsmålene som forskningslegene ønsket svar på var:

1. Hvordan påvirker crenezumab symptomene til personer med tidlig Alzheimers sykdom når det gis hver måned i 2 år?
2. Hva er bivirkningene til crenezumab når det gis til personer med tidlig Alzheimers sykdom hver måned i 2 år?

Hvilken type studie var dette?

Denne studien var en "fase 3"-studie. Det betyr at crenezumab hadde blitt testet på et mindre antall personer med Alzheimers sykdom før denne studien. I denne studien fikk et stort antall personer med Alzheimers sykdom enten placebo eller crenezumab – og det var for å finne ut hvordan crenezumab påvirker symptomene til personer med tidlig Alzheimers sykdom og om bivirkningene til crenezumab. Denne studien ble utført for å bidra til å forstå om crenezumab skal godkjennes for at leger skal kunne gi det til personer med tidlig Alzheimers sykdom.

Studien var "randomisert". Det betyr at det ble tilfeldig utvalgt om deltakerne skulle få placebo eller crenezumab – som å kaste mynt og kron. Tilfeldig utvalg av hvilket studielegemiddel personer tar, betyr at det er mer sannsynlig at typene personer i begge grupper (for eksempel alder, rase) vil være en lignende blanding. Bortsett fra de

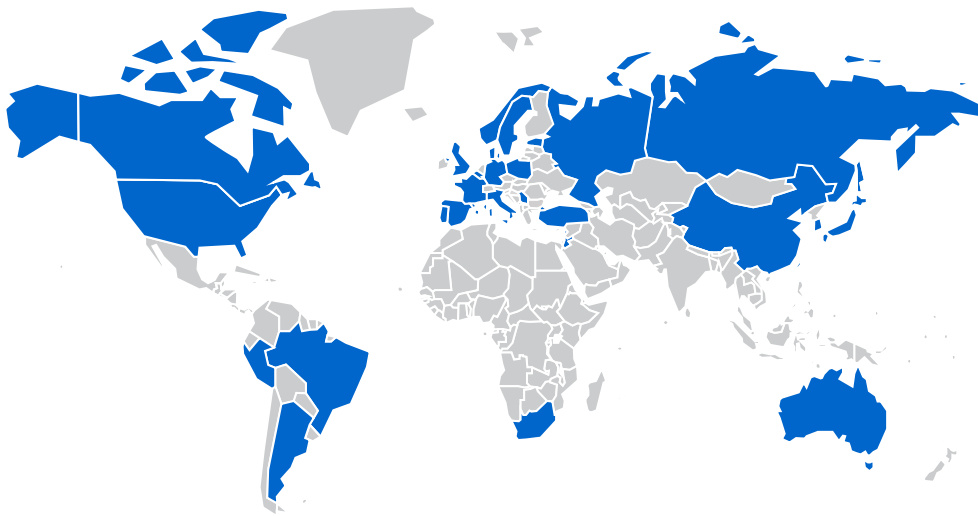
nøyaktige legemidlene som ble testet i hver gruppe, var alle andre interessante aspekter de samme i begge gruppene.

Denne studien så på resultatene fra deltakerne som fikk placebo, og sammenlignet dem med resultatene fra deltakerne som fikk crenezumab.

Denne studien var også "dobbelblind". Det betyr at verken deltakerne eller forskningslegene visste hvem som fikk placebo eller crenezumab. Dette ble gjort for å forsikre at studieresultatene ikke ble påvirket på noen måte.

Når og hvor foregikk CREAD2-studien?

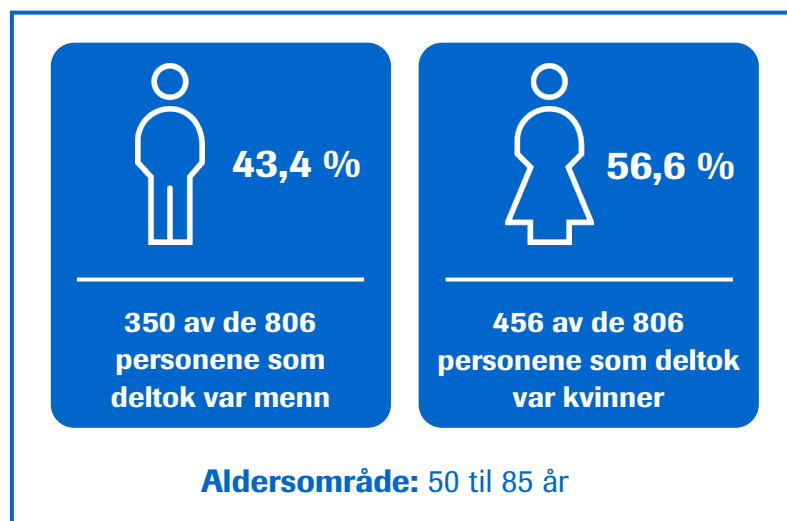
CREAD2-studien startet i mars 2017 og ble avsluttet i juni 2019. Den ble gjennomført på 209 studiesentre i 27 land i Afrika, Asia, Europa, Nord-Amerika og Sør-Amerika. Følgende kart viser landene som var med.



Argentina	Estland	Norge	Spania
Australia	Frankrike	Peru	Sverige
Belgia	Tyskland	Polen	Taiwan
Brasil	Israel	Portugal	Tyrkia
Canada	Italia	Russland	Storbritannia
Kina	Japan	Serbia	USA
Danmark	Sør-Korea	Sør-Afrika	

2. Hvem deltok i CREAD2-studien?

Totalt 806 voksne med tidlig Alzheimers sykdom deltok i CREAD2-studien.



Personer kunne delta i studien hvis de:

- var mellom 50 og 85 år gamle på begynnelsen av studien
- hadde hukommelsestap og var diagnostisert med tidlig Alzheimers sykdom (også kjent som prodromal eller mild Alzheimers sykdom)
- hadde høye nivåer av amyloid i hjernen, bekreftet av følgende tester:
 - en analyse av spinalvæske tatt ved å stikke en nål inn mellom to spinalbein i korsryggen
 - en hjerneskanning
- hadde hyppig kontakt med en egen studiepartner som kunne gi informasjon om personens fremgang

Personer kunne ikke delta i studien hvis de:

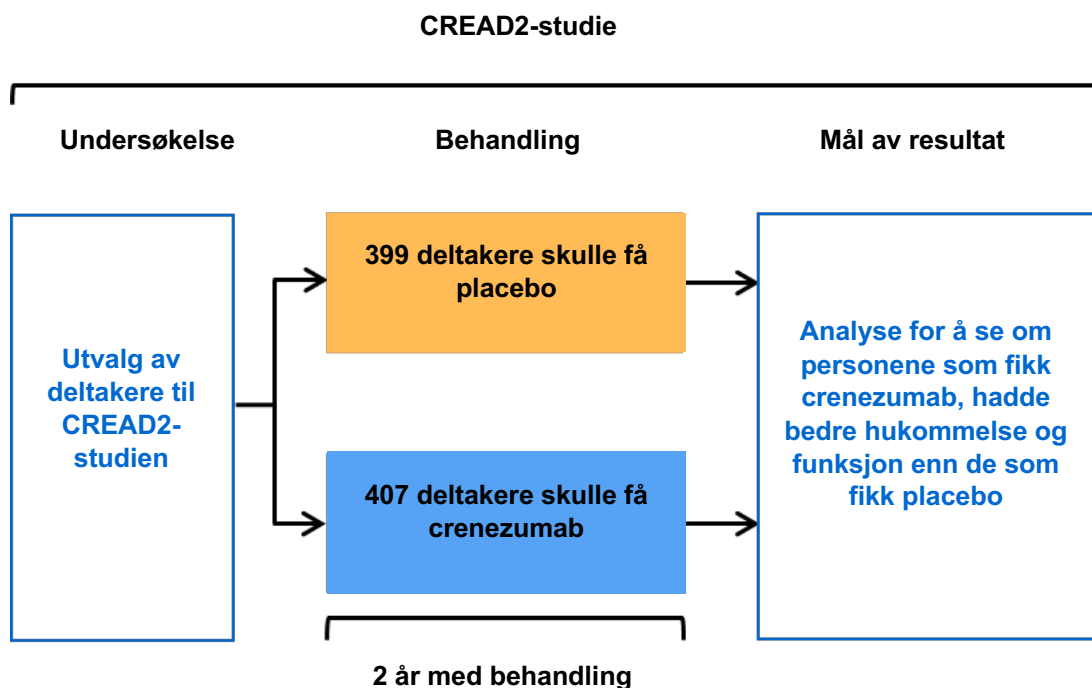
- hadde andre sykdommer som skyldes unormal funksjon i hjerne, ryggmarg eller nerver
- hadde andre sykdommer, for eksempel kreft, samt hjerte-, lever- immun- og stoffskiftesykdommer

3. Hva skjedde under CREAD2-studien?

Under CREAD2-studien ble personene delt tilfeldig inn i to grupper og gitt enten placebo eller crenezumab. Verken personene som deltok i studien eller de involverte forskningslegene visste hvilken gruppe som fikk placebo og hvilken gruppe som fikk

crenezumab. Dette ble gjort for å forsikre at personene som deltok i studien og de involverte forskningslegene ikke kunne påvirke resultatene fra studien.

CREAD-studien, som var identisk med CREAD2-studien, ble stoppet tidlig etter en analyse av resultatene som ble samlet inn delvis gjennom studien (kalt foreløpig analyse), viste at crenezumab sannsynligvis ikke ville gi noen fordel for personer med tidlig Alzheimers sykdom, selv om alle fullførte 2 år med behandling. Av denne årsaken sluttet deltakere i CREAD2-studien å motta behandling tidlig i januar 2019, og den endelige vurderingen ble fullført i juni 2019 før alle som deltok i studien, nådde 2 år med behandling.



4. Hva var resultatene av CREAD2-studien?

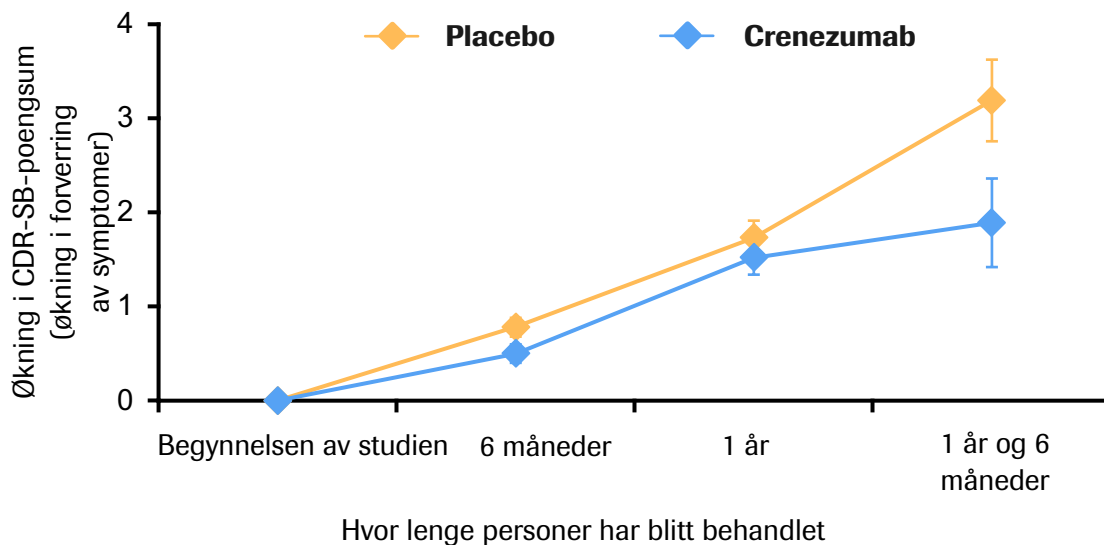
Spørsmål: Hvordan påvirker crenezumab symptomene på tidlig Alzheimers sykdom når det gis i opptil 1 år og 6 måneder?

Forskningsleger brukte en test kalt klinisk demensvurdering – sum av bokser (CDR-SB) til å måle endringen i deltakernes symptomer over 2 år. Ingen deltakere nådde imidlertid 2 år med behandling fordi CREAD2 ble avsluttet tidlig.

CDR er et spørreskjema som ser på symptomer i seks kategorier (hukommelse; orientering; bedømmelse og problemløsning; samfunnsaker; hjem og hobbyer og personlig pleie). Hvert domene poenggis på en skala fra 0 (ingen symptomer) til 3 (alvorlige symptomer). Poengsummene legges sammen for å gi en totalsum av 18, der høyere poengsum indikerer verre symptomer.

Figuren nedenfor viser endringene i CDR-SB-poengsum hos personer som er behandlet med placebo eller crenezumab i opptil 1 år og 6 måneder, til studien ble avsluttet i januar 2019.

Det var ingen forskjell i endringen i CDR-SB-poengsum mellom gruppene med placebo og crenezumab i opptil 1 år 6 måneder. Alle som deltok i studien opplevde lignende forverring av symptomer.



Selv om grafen får det til å se ut som at det var en fordel med crenezumab over placebo ved 1 år og 6 måneder, er ikke resultatene pålitelige fordi ingen av deltakerne hadde nådd slutten av studien. Antall personer som ble behandlet med crenezumab som nådde 1 år og 6 måneder i CREAD2 var lavt (12 personer). Resultatene av CREAD-studien (som var kommet lenger når den ble avsluttet) ga også tilstrekkelig med bevis for at crenezumab ikke var nyttig for personer med tidlig Alzheimers sykdom.

Forskningsleger brukte også et utvalg andre tester kombinert med informasjon gitt av studiepartnere om hukommelse og tankeferdigheter for personer i CREAD2-studien (spørreskjemaer utfylt under kliniske besøk) for å vurdere symptomer. Eksempler på disse testene omfatter vurderingsskala for Alzheimers sykdom og skala for aktiviteter for dagligliv. Forskningsleger så også på mindre undergrupper med personer for å se om crenezumab kan ha fungert bedre hos dem.

Selv når de så på andre tester eller disse mindre gruppene med personer, var det ingen forskjeller mellom placebo- og crenezumab-gruppene over tid. Det var for eksempel ikke noe forskjell om noen hadde prodromal eller mild Alzheimers sykdom på starten av studien; resultatene var de samme.

5. Hva var bivirkningene i CREAD2-studien?

CREAD2-studien undersøkte sikkerheten til crenezumab ved å registrere antall bivirkninger (eller "negative hendelser"), og spesielt antall alvorlige bivirkninger, som personer opplevde under studien.

Bivirkninger eller "negative hendelser" er uønskede medisinske problemer (slik som hodepine) som kan skje med deltakere som får studielegemiddel eller placebo. De er beskrevet i dette sammendraget fordi forskningslegene mener at bivirkningene var knyttet til studiebehandlingen (studiebehandling er enten placebo eller crenezumab) i studien.

Ikke alle personene i denne studien opplevde alle bivirkningene.

Bivirkningene kan være milde til veldig alvorlige og kan være ulike fra person til person. Alvorlige bivirkninger er bivirkninger som er livstruende eller krever umiddelbar behandling eller sykehusinnleggelse.

Bivirkninger og alvorlige bivirkninger er ikke nødvendigvis knyttet til bruk av en spesifikk behandling.

I noen tilfeller kan bivirkninger være knyttet til studiebehandling. Disse er de som oppstår under studieperioden og som forskningslegene mener kan være knyttet til behandlingen som ble gitt.

Det er viktig å være oppmerksom på at bivirkningene som rapporteres her, er fra denne enkelte studien. Derfor kan bivirkningene som vises her, være forskjellig fra de som er sett i andre studier.

Alvorlige bivirkninger knyttet til studiebehandling

En bivirkning anses som "alvorlig" hvis den er livstruende, krever sykehusbehandling eller forårsaker varige problemer.

Under denne studien opplevde det samme antallet i placebo- og crenezumab-gruppene minst én alvorlig bivirkning som forskningsleger knyttet til studiebehandlingen. Av alle deltakerne som fikk minst 1 dose som del av placebo- eller crenezumab-gruppen, opplevde 3 (mindre enn 1 %) deltakere en alvorlig bivirkning i placebogruppen sammenlignet med 3 (mindre enn 1 %) deltakere i crenezumab-gruppen.

Tabellen nedenfor viser alle de alvorlige bivirkningene som forskningslegene anså å være knyttet til studiebehandlingen på tvers av både placebo- og crenezumab-gruppene. Noen personer hadde mer enn én bivirkning – og det betyr at de er inkludert i mer enn én rad i tabellen.

Alvorlig bivirkninger knyttet til studiebehandlingen

Alvorlige bivirkninger rapportert i denne studien	Personer som tar placebo (398 personer totalt)	Personer som tar crenezumab (404 personer totalt)
En unormal kobling mellom en arterie og en vene	Mindre enn 1 % (1 av 398 personer i denne behandlingsgruppen)	0 % (0 av 404 personer i denne behandlingsgruppen)
Infeksjon i lungene	0 % (0 av 398)	Mindre enn 1 % (1 av 404)
Dehydrering	0 % (0 av 398)	Mindre enn 1 % (1 av 404)
Hoftefraktur	Mindre enn 1 % (1 av 398)	0 % (0 av 404)
Lavt blodtrykk	0 % (0 av 398)	Mindre enn 1 % (1 av 404)
Arrdannelse i lungene	Mindre enn 1 % (1 av 398)	0 % (0 av 404)
Samling av tykt puss i leveren	0 % (0 av 398)	Mindre enn 1 % (1 av 404)
Infeksjon og hevelse i lungene forårsaket av influensavirus	0 % (0 av 398)	Mindre enn 1 % (1 av 404)
En uvanlig type slag	Mindre enn 1 % (1 av 398)	0 % (0 av 404)

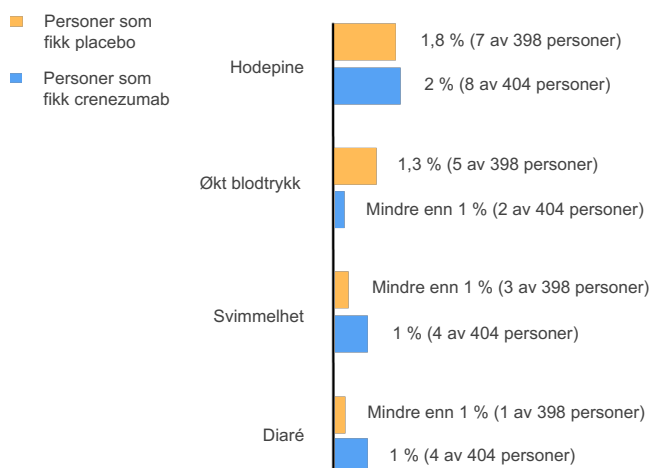
Totalt 6 personer døde under studien. Alle dødsfall ble rapportert i placebogruppen, så ingen av dødsfallene ble ansett for å være knyttet til studielegemiddelet, crenezumab.

Vanligste bivirkninger knyttet til studiebehandlingen

Under denne studien opplevde det samme antallet deltakere i placebo- og crenezumab-gruppene en ikke-alvorlig bivirkning som forskningsleger knyttet til studiebehandlingen. Av alle deltakere som fikk minst én dose som del av placebo- eller crenezumab-gruppene, opplevde 52 (13,1 %) deltakere en bivirkning som ble knyttet til studiebehandlingen, i placebo-gruppen, sammenlignet med 52 (12,9 %) deltakere i crenezumab-gruppen.

De vanligste bivirkningene som forskningslegene knyttet til studiebehandlingen, er vist i følgende graf – disse er de 4 vanligste bivirkningene på tvers av både placebo- og crenezumab-gruppene som ble opplevd av minst 5 personer. Noen personer hadde mer enn én bivirkning – og det betyr at de er inkludert i mer enn én rad i grafen.

Vanligste bivirkninger knyttet til studiebehandlingen



Andre bivirkninger

Studien viste at crenezumab ble godt tolerert av personer ved dosen som ble studert. Alle bivirkningene som er nevnt her, var ikke nødvendigvis knyttet til bruk av en studiebehandling. Alle typer bivirkninger som ble rapportert under denne studien, lignet de som ble rapportert i andre studier med crenezumab (for eksempel hodepine og fall).

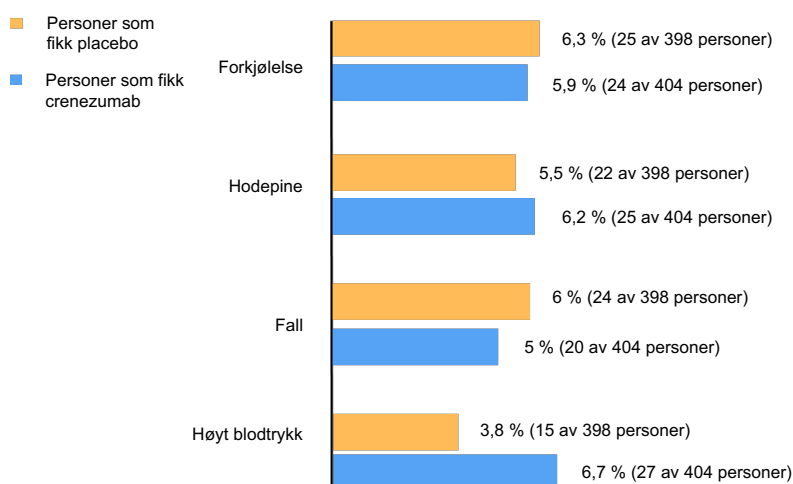
Majoriteten av bivirkninger var milde eller moderate (slik som hodepine eller vanlig forkjølelse), som betyr at de var enkle å behandle om nødvendig, og personene ble raskt friske.

Antall personer som hadde 1 eller flere bivirkning(er), var nesten det samme i placebo- og crenezumab-gruppene.

Av personene som fikk minst 1 dose som del av placebo- eller crenezumab-gruppene, hadde 291 av 398 personer (73,1 %) som fikk placebo, minst 1 bivirkning, og 297 av 404 personer (73,5 %) som fikk crenezumab, hadde minst 1 bivirkning (se tabellen og grafen nedenfor for antall, type bivirkning og vanligste bivirkninger i denne studien). Totalt 1079 bivirkninger forekom hos personer som fikk placebo, og 974 bivirkninger forekom hos de som fikk crenezumab.

Antall personer som hadde bivirkninger i denne studien

	Personer som fikk placebo	Personer som fikk crenezumab
Minst 1 bivirkning	73,1 % (291 av 398 personer i denne behandlingsgruppen)	73,5 % (297 av 404 personer i denne behandlingsgruppen)
Alvorlige bivirkninger	10,6 % (42 av 398)	8,2 % (33 av 404)
Bivirkninger knyttet til studiebehandling	13,1 % (52 av 398)	12,9 % (52 av 404)

Vanligste bivirkninger i denne studien

Totalt 13 personer som fikk placebo, og 6 personer som fikk crenezumab, opplevde bivirkninger som gjorde at de stoppet behandling. De vanligste bivirkningene som forårsaket at personer stoppet behandling var opphisselse, uvanlig hjerterytme, fall og smerte forårsaket av en irritert nerve. Opphisselse ble opplevd av 2 personer som fikk placebo og av ingen deltakere som fikk crenezumab. Uvanlig hjerterytme ble opplevd av 1 person som fikk placebo og 1 person som fikk crenezumab. Fall ble opplevd av 2 personer som fikk placebo og av ingen deltakere som fikk crenezumab. Smerte forårsaket av en irritert nerve ble opplevd av 1 person som fikk placebo og 1 person som fikk crenezumab. Andre bivirkninger som gjorde at personer stoppet behandling, forekom ikke hos mer enn 1 person.

Amyloid-relaterte bildeavvik (ARIA) er en klasse bivirkninger som personer som tar studielegemidler som ligner crenezumab noen ganger opplever, og som vises under en hjerneskaning. De to typene ARIA er ARIA-E, som er oppsamling av væske i hjernen, og ARIA-H, som er en liten blødning i hjernen. Ingen deltakere som fikk placebo, og 1 person som fikk crenezumab, opplevde en mild ARIA-E som løste seg innen 1 måned. ARIA-H ble funnet hos 23 personer som fikk placebo, og hos 20 personer som fikk crenezumab.

Du kan finne informasjon om andre bivirkninger (ikke vist i avsnittene nedenfor) på nettstedene som er listet opp i slutten av dette sammendraget – se avsnitt 8.

6. Hvordan har CREAD2-studien hjulpet forskningen?

Crenezumab hadde ingen fordeler når det ble gitt hver måned i opptil 1 år og 6 måneder til personer med tidlig Alzheimers sykdom (fra prodromal Alzheimers sykdom til mild Alzheimers sykdom). Selv om det ikke var noe fordel med crenezumab-behandling, er denne informasjonen viktig for forskningssamfunnet, og bidrar til vår forståelse av Alzheimers sykdom og rollen til studielegemidler som crenezumab.

7. Er det planlagt andre studier med crenezumab?

Én studie fortsetter å teste om crenezumab fungerer, og hvor trygg crenezumab er for personer med en genetisk mutasjon som forårsaker Alzheimers sykdom tidligere i livet enn andre former for Alzheimers sykdom. Personer i denne studien startet studien før det hadde dukket opp noen symptomer. Du finner mer informasjon om denne studien på nettstedet ClinicalTrials.gov ([ClinicalTrials.gov-identifikator: NCT01998841](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01998841)). Studien pågår imidlertid fortsatt, så resultatene og informasjon om hvordan studien ble utført, er ikke tilgjengelig ennå.

Det er ikke planlagt noen andre studier med crenezumab for øyeblikket.

8. Hvor kan jeg finne mer informasjon?

Du finner mer informasjon om denne studien på nettstedene som er listet opp nedenfor:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03114657>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003288-20/results>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-evaluate-the-efficacy-an.html>

Du finner mer informasjon om CREAD-studien i sammendraget som er tilgjengelig her: <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/cread-study--a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-ev-21662.html>

Den fullstendige vitenskapelige rapporten med mer detaljerte CREAD- og CREAD2-resultater vil bli publisert i en vitenskapelig journal.

Hvem kan jeg kontakte hvis jeg har spørsmål om denne studien?

Hvis du har flere spørsmål etter at du har lest dette sammendraget:

- Gå til ForPatients-plattformen og fyll ut kontaktskjemaet – <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-evaluate-the-efficacy-an.html>
- Kontakt en representant ved det lokale Roche-kontoret.

Hvis du deltok i CREAD2-studien og har spørsmål om resultatene: snakk med forskningslegen eller personell på studiesykehuset eller -klinikken.

Hvis du har spørsmål om din egen behandling: snakk med legen som er ansvarlig for behandlingen din.

Hvem organiserte og betalte for studien?

Studien ble organisert og betalt av F. Hoffmann-La Roche Ltd, som har sitt hovedkontor i Basel, Sveits.

Fullstendig tittel på studien og annen identifiserende informasjon

Den fullstendige tittelen på denne studien er: "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 er kjent som "CREAD2".

- Protokollnummeret for denne studien er: BN29553.
- ClinicalTrials.gov-identifikatoren for denne studien er: NCT03114657.
- EudraCT-nummeret for denne studien er: 2016-003288-20.