

Resultat från kliniska studier – sammanfattning

En studie för att titta på om crenezumab fungerar och hur säkert det är hos personer med tidig Alzheimers sjukdom (CREAD2)

Om denna sammanfattning

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

- Medlemmar ur allmänheten och
- Personer som deltog i studien.

Studien startade i mars 2017 och avslutades i juni 2019. Denna sammanfattning skrevs 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 andra studier.

- **Detta innebär att du inte bör fatta beslut baserat på denna sammanfattning – tala alltid med din läkare innan du fattar några beslut om din behandling.**

Innehållet i denna sammanfattning

1. Allmän information om studien
2. Vem deltog i CREAD2-studien?
3. Vad hände under CREAD2-studien?
4. Vilka var resultaten av CREAD2-studien?
5. Vilka var biverkningarna i CREAD2-studien?
6. Hur har CREAD2-studien hjälpt forskningen?
7. Finns det planer för andra studier av crenezumab?
8. Var hittar jag mer information?

Ordlista

- ARIA = Amyloid-relaterade avvikelser i avbildningen; en klass av biverkningar upplevs ibland av personer som tar emot studieläkemedel liknande crenezumab, och är synliga under en hjärnskanning
- CDR-SB = Klinisk demensgradering – summa av rutttester; ett test för att förstå svårighetsgraden av en patients demenssymptom

Tack till alla som deltog i studien

De personer som deltog i denna studie, och deras familjer och studiepartners, har hjälpt forskningsläkare att svara på viktiga frågor om Alzheimers sjukdom och crenezumab, till exempel om crenezumab var effektiv och väl tolererad vid behandling av personer som lever med Alzheimers sjukdom.

Viktig information om studien

- Studien (känd som CREAD2-studien) var identisk i utformning som en annan studie kallad CREAD och jämförde studieläkemedlet crenezumab, med en placebo (en blindbehandling som såg ut som crenezumab men innehöll inget läkemedel) hos personer med tidig Alzheimers sjukdom (från prodromal Alzheimers sjukdom till mild Alzheimers sjukdom).
- CREAD2-studien gjordes för att se om studieläkemedlet crenezumab, var effektiv och tolererades väl. Forskningsläkare jämförde studieläkemedlet med en placebo hos personer med tidig Alzheimers sjukdom.
- Totalt 806 personer mellan 50 och 85 år med tidig Alzheimers sjukdom från 27 länder, deltog i CREAD2-studien.
- Utav de 806 personer som medverkade i studien för CREAD2, valdes 399 personer som slumpmässigt skulle få placebo, och 407 personer som slumpmässigt skulle få crenezumab.
- CREAD2-studien stoppades tidigare än planerat eftersom en analys av resultaten från den identiska CREAD-studien (som var nära ett slutförande) visade att crenezumab inte var effektiv (osannolikt att hjälpa personer med prodromal eller mild Alzheimers sjukdom).
- Därför stoppades både CREAD- och CREAD2-studierna i förtid (tillsammans med CREAD Open Label Extension, en studie där alla fick crenezumab och ingen deltagare fick placebo).
 - Då CREAD2-studien stoppades hade inga deltagare slutfört studien.
- När resultaten av CREAD2-studien hade analyserats, fanns det ingen skillnad mellan minne och tänkande hos personer som fick placebo jämfört med de som fick crenezumab.
- Mindre än 1 % av personer (3 av 398 personer) som tog placebo och mindre än 1 % av personer (3 av 404 personer) som tog crenezumab hade en allvarlig biverkning som ansågs relaterad till studien. De flesta biverkningarna tolererades väl (vilket innebär att de var milda till måttliga i svårighetsgrad) och liknade dem som observerats i tidigare studier av crenezumab.

1. Allmän information om studien

Varför genomfördes CREAD-studierna?

Studier har visat att personer med Alzheimers sjukdom har onormala nivåer av amyloidprotein, som ansamlas i små kluster (oligomerer) och klumpar (amyloidplattor) i hjärnan.

CREAD- och CREAD2-studierna gjordes för att testa om studieläkemedlet, crenezumab, skulle vara effektiv och tolereras väl när det gäller att bromsa uppbyggnaden av amyloid i hjärnan och utvecklingen av symtomen.

Vad var studieläkemedlet?

Det läkemedel som studerades och som kallas crenezumab testades i CREAD2.

Crenezumab jämfördes med en placebo:

- Placebon såg ut som crenezumab; emellertid placebon innehöll inte något aktivt läkemedel.
- Personer som fick placebo betraktades som en "kontrollgrupp", för att bättre kunna förstå om de effekter som sågs hos personer som fick crenezumab berodde på crenezumab och inte av slumpen.

Vad ville forskningsläkarna ta reda på i CREAD2?

Tidigare studier har visat att crenezumab var bättre på att behandla personer med tidig Alzheimers sjukdom (från prodromal Alzheimers sjukdom till mild Alzheimers sjukdom), snarare än de med mer avancerad sjukdom.

De viktigaste frågorna som forskningsläkarna ville svara på var:

1. Hur påverkar crenezumab symtomen på personer med tidig Alzheimers när den ges varje månad i 2 år?
2. Vilka är crenezumabs biverkningar när de ges till personer med tidig Alzheimers sjukdom varje månad i 2 år?

Vilken typ av studie var detta?

Detta var en "Fas 3"-studie. Detta innebär att crenezumab hade testats på ett mindre antal personer med Alzheimers sjukdom före denna studie. I denna studie tog ett större antal personer med Alzheimers sjukdom antingen placebo eller crenezumab – detta var för att ta reda på hur crenezumab påverkar symtomen på personer med tidig Alzheimers sjukdom och biverkningarna från crenezumab. Denna studie gjordes för att hjälpa till att

förstå om crenezumab bör godkännas för läkare att ge till personer med tidig Alzheimers sjukdom.

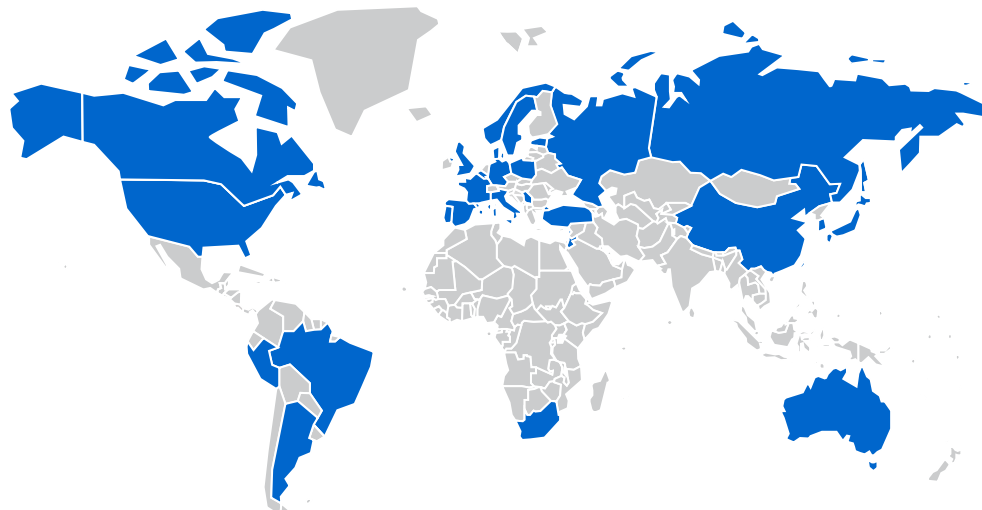
Studien var "randomiserad". Det betyder att det var slumpen som avgjorde om deltagarna fick placebo eller crenezumab – som att kasta ett mynt. Genom att slumpmässigt välja ut vilka studieläkemedel som deltagarna skulle ta var det mer sannolikt att personerna i de båda grupperna (t.ex. ålder och ras) kommer att ha en liknande sammansättning. Bortsett från vilka läkemedel som testades i varje grupp var alla andra aspekter av vården densamma i de olika grupperna.

Denna studie undersökte resultaten från deltagare som tog placebo och jämförde dessa med resultaten från deltagare som tog crenezumab.

Denna studie var även "dubbelblindad". Detta innebär att varken deltagare eller forskningsläkarna visste vem som fick placebo eller crenezumab. Detta gjordes för att se till att studieresultaten inte påverkades på något sätt.

När och var genomfördes CREAD2-studien?

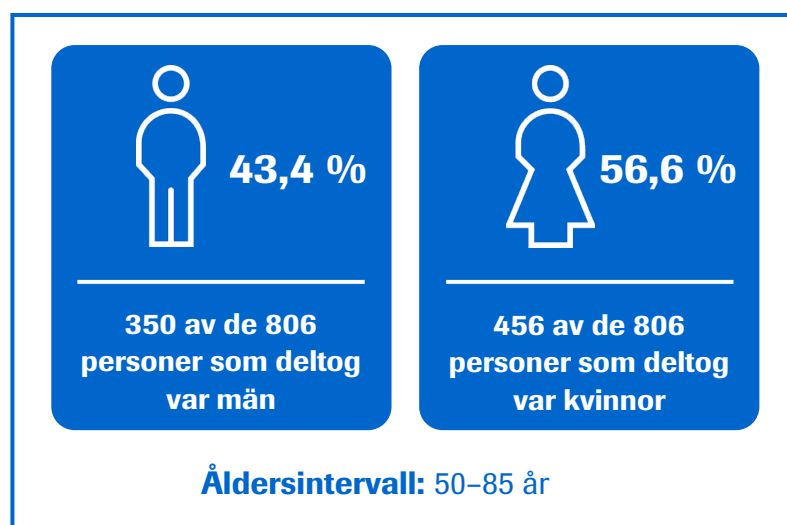
CREAD2 startade i mars 2017 och avslutades i juni 2019. Det genomfördes i 209 studiecentra i 27 länder i Afrika, Asien, Europa, Nordamerika och Sydamerika. Följande karta visar de länder som ingick.



| | | | |
|------------|------------------|-----------|----------------|
| Argentina | Estland | Norge | Spanien |
| Australien | Frankrike | Peru | Sverige |
| Belgien | Tyskland | Polen | Taiwan |
| Brasilien | Israel | Portugal | Turkiet |
| Kanada | Italien | Ryssland | Storbritannien |
| Kina | Japan | Serbien | USA |
| Danmark | Republiken Korea | Sydafrika | |

2. Vem deltog i CREAD2-studien?

Totalt deltog 806 vuxna med tidig Alzheimers sjukdom i CREAD2-studien.



Personer kunde delta i studien om de:

- var mellan 50 och 85 år i början av studien
- hade minnesförlust och diagnostiserades med tidig Alzheimers sjukdom (även känd som prodromal eller mild Alzheimers sjukdom)
- hade höga nivåer av amyloid i hjärnan, bekräftade av ett av följande tester:
 - en analys av ryggmärgsvätska som samlats in från en nål som förs in mellan två ryggmärgsben i nedre delen av ryggen
 - en hjärnskanning
- var i täta kontakter med en dedikerad studiepartner som kunde ge information om personens framsteg

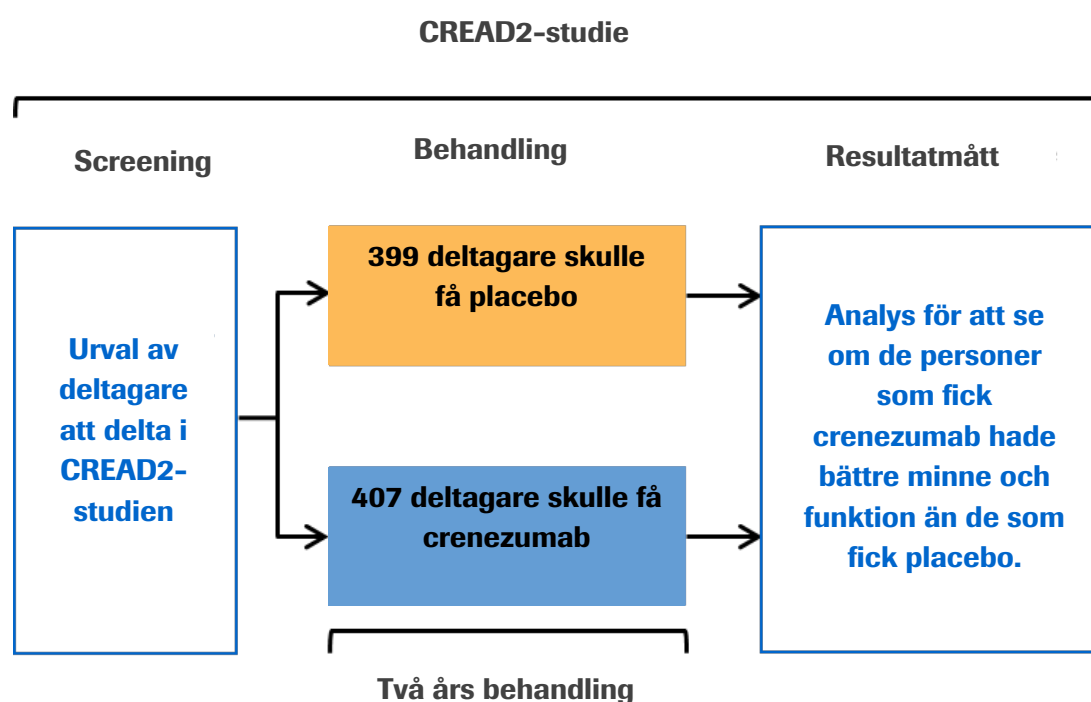
Personer fick inte delta i studien om de:

- hade andra sjukdomar orsakade av onormal funktion i hjärnan, ryggraden eller nerverna
- hade andra sjukdomar såsom cancer, liksom hjärt-, lever-, immun- och metaboliska sjukdomar

3. Vad hände under CREAD2-studien?

Under CREAD2-studien delades personer slumpmässigt in i två grupper och gavs antingen placebo eller crenezumab. Varken de personer som deltog i studien eller de inblandade forskarna visste vilken grupp som fick placebo och vilken grupp som fick crenezumab. Detta gjordes för att se till att de personer som deltog i studien och de involverade forskningsläkarna inte kunde påverka resultaten av studien.

CREAD-studien, som var identiskt med CREAD2-studien, stoppades i förtid efter en analys av de resultat som samlades in efter halva studien (den så kallade interimanalysen) visade att det var osannolikt att crenezumab skulle ge någon nytta för personer med tidig Alzheimers sjukdom även om alla fick två års behandling. Därför slutade deltagarna i CREAD2-studien att få behandling tidigt i januari 2019 och de slutliga bedömningarna avslutades i juni 2019, innan alla som deltog i studien hade nått två års behandling.



4. Vilka var resultaten av CREAD2-studien?

Fråga: Hur påverkar crenezumab symtomen på personer med tidig Alzheimers sjukdom när de ges varje månad i 1 år och 6 månader?

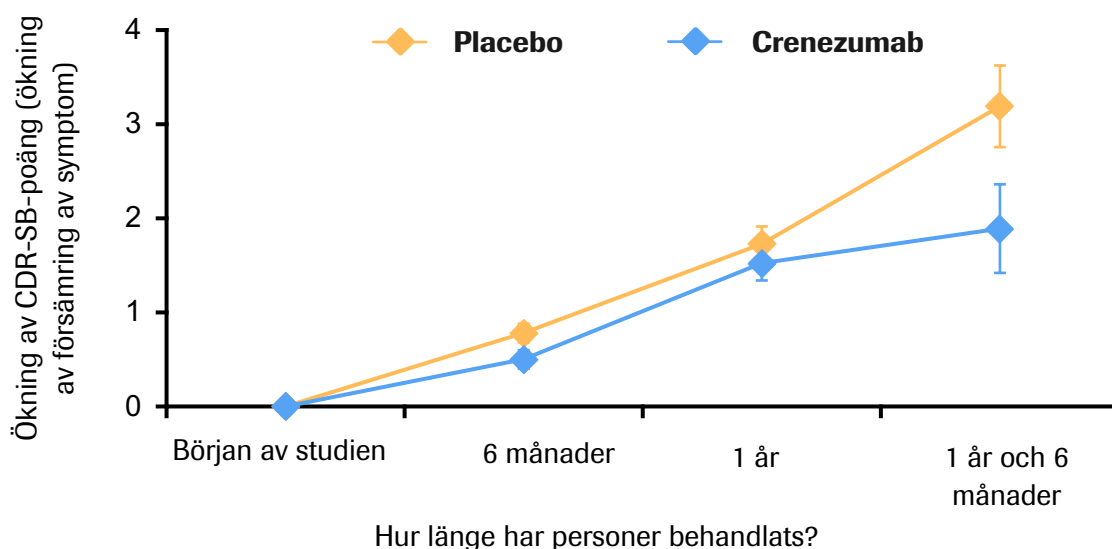
Forskningsläkare använde ett test som kallas Klinisk demensgradering – summa av rutteter (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB)) för att mäta förändringen i deltagarnas

symtom under två år. Ingen deltagare nådde dock upp till två års behandling eftersom CREAD2 avslutades tidigt.

CDR är ett frågeformulär som undersöker symptom i sex kategorier (minne, orientering, omdöme och problemlösning, samhällsaffärer, hem och hobbyer samt personlig vård). Varje område poängsätts på en skala från 0 (inga symptom) till 3 (svåra symptom). Poängen adderas för att ge en totalpoäng på 18, där högre poäng indikerar värre symptom.

Figuren nedan visar förändringarna i CDR-SB-poäng hos personer som behandlats med placebo eller crenezumab i upp till 1 år och 6 månader, tills studien stoppades i januari 2019.

Det fanns ingen skillnad i förändringen i CDR-SB resultatet mellan placebo- och crenezumabgrupperna för upp till 1 år och 6 månader. Alla som deltog i studien upplevde en liknande försämring av symptomen.



Även om diagrammet får det att se ut som om crenezumab hade en fördel jämfört med placebo vid 1 år och 6 månader, är resultaten inte tillförlitliga eftersom inga deltagare hade nått slutet av studien. Antalet personer som behandlades med crenezumab som nådde 1 år och 6 månader i CREAD2 var lågt (12 personer). Resultaten av CREAD-studien (som hade kommit längre när den stoppades) gav också tillräckliga bevis för att crenezumab inte var till nytta för personer med tidig Alzheimers sjukdom.

Forskningsläkarna använde också en rad andra tester i kombination med information från studiepartnerna om minnes- och tankeförmågan hos deltagarna i CREAD2-studien (frågeformulär som fylldes i under klinikbesöken) för att bedöma deras symptom. Exempel på dessa tester inkluderade bedömningsskalan på Alzheimers sjukdom och skalan på

dagligt leverne. Forskarna tittade också på mindre undergrupper av personer för att se om crenezumab kunde ha fungerat bättre hos dem.

Även när man tittar på andra tester eller dessa mindre grupper, fanns det inga skillnader mellan placebo- och crenezumabgrupper över tid. Det spelade till exempel ingen roll om någon hade prodromal eller mild Alzheimers sjukdom i början av studien; resultaten var desamma.

5. Vilka var biverkningarna i CREAD2-studien?

I CREAD2-studien undersöktes säkerheten hos crenezumab genom att registrera antalet biverkningar (eller "negativa händelser"), och särskilt antalet allvarliga biverkningar, som deltagarna fick under studien.

Biverkningar eller "negativa händelser" är oönskade medicinska problem (såsom huvudvärk) som kan hända deltagare som får studieläkemedel eller placebo. De beskrivs i denna sammanfattning eftersom forskningsläkaren anser att biverkningarna var relaterade till studiebehandlingarna (studiebehandling är antingen placebo eller crenezumab) i studien.

Inte alla personer i denna studie hade alla biverkningar.

Biverkningar kan vara milda till mycket allvarliga och kan variera från person till person. Allvarliga biverkningar är biverkningar som är livshotande eller kräver omedelbar behandling eller sjukhusvård.

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

I vissa fall kan biverkningar vara relaterade till studiebehandling. Dessa är de som inträffar under studieperioden och som forskningsläkarna tror kan ha samband med behandlingen.

Det är viktigt att vara medveten om att de biverkningar som rapporterats här är endast från denna studie. Därför kan de biverkningar som visas här skilja sig från de som ses i andra studier.

Allvarliga biverkningar relaterade till studiens behandling

En bieffekt anses vara "allvarlig" om den är livshotande, behöver sjukhusvård eller orsakar bestående problem.

Under studien drabbades lika många personer i placebo- och crenezumabgrupperna av minst en allvarlig biverkning som av forskningsläkare ansågs vara relaterad till

behandlingen i studien. Av alla deltagare som fick minst 1 dos av som en del av placebo- eller crenezumabgruppen upplevde 3 (mindre än 1 %) deltagare en allvarlig biverkning i placebogrupper jämfört med 3 (mindre än 1 %) deltagare i crenezumabgruppen.

Tabellen nedan visar alla allvarliga biverkningar som av forskningsläkarna ansågs vara relaterade till studiens behandling i både placebo- och crenezumabgrupperna. Vissa personer hade mer än en biverkning – detta innebär att de ingår i mer än en rad i tabellen.

Allvarliga biverkningar relaterade till studiebehandling

| Allvarliga biverkningar som rapporterats i denna studie | Personer som tar placebo (totalt 398 personer) | Personer som tar placebo (totalt 404 personer) |
|---|---|---|
| En onormal förbindelse mellan en artär och en ven | Mindre än 1 % (1 av 398 personer i denna behandlingsgrupp) | 0 % (0 av 404 personer i denna behandlingsgrupp) |
| Infektion i lungorna | 0 % (0 av 398) | Mindre än 1 % (1 av 404) |
| Uttorkning | 0 % (0 av 398) | Mindre än 1 % (1 av 404) |
| Höftfraktur | Mindre än 1 % (1 av 398) | 0 % (0 av 404) |
| Lågt blodtryck | 0 % (0 av 398) | Mindre än 1 % (1 av 404) |
| Ärrbildning i lungorna | Mindre än 1 % (1 av 398) | 0 % (0 av 404) |
| Insamling av tjock pus i levern | 0 % (0 av 398) | Mindre än 1 % (1 av 404) |
| Infektion och svullnad i lungorna som orsakas av influensaviruset | 0 % (0 av 398) | Mindre än 1 % (1 av 404) |
| En ovanlig typ av stroke | Mindre än 1 % (1 av 398) | 0 % (0 av 404) |

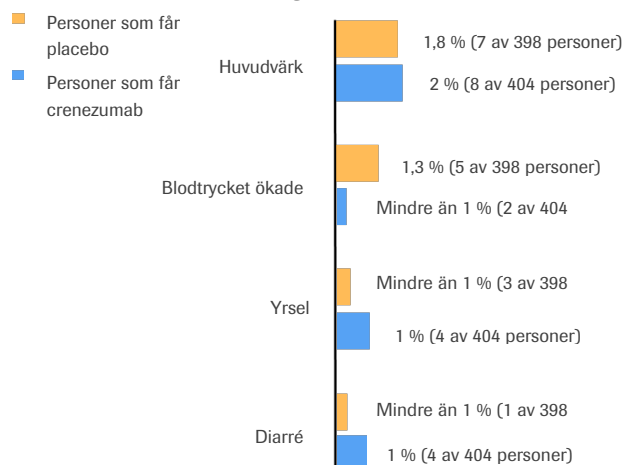
Totalt dog sex personer under studien. Alla dödsfall rapporterades i placebogrupper och därför ansågs inget dödsfall vara relaterat till studieläkemedlet, crenezumab.

Vanligaste biverkningar relaterade till studiebehandling

Under studien upplevde lika många deltagare i placebo- och crenezumabgrupperna en icke allvarlig biverkning som av forskningsläkare ansågs vara relaterad till studiebehandling. Av alla deltagare som fick minst 1 dos av som en del av placebo- eller crenezumabgrupperna upplevde 52 (13,1 %) deltagare en biverkning i placebogrupper jämfört med 52 (12,9 %) deltagare i crenezumabgruppen.

De vanligaste biverkningarna som av forskningsläkare ansågs vara relaterade till studiebehandlingen visas i följande diagram – detta är de fyra vanligaste biverkningarna i både placebo- och crenezumabgrupperna som upplevdes hos fem eller fler personer. Vissa personer hade mer än en biverkning – det innebär att de ingår i mer än en rad i diagrammet.

Vanligaste biverkningar relaterade till studiebehandling



Andra biverkningar

Studien visade att crenezumab tolererades väl av personer i den dos som studerades. Alla biverkningar som nämns här var inte nödvändigtvis relaterade till användningen av en studiebehandling. Alla typer av biverkningar som rapporterats under denna studie liknade dem som rapporterats i andra studier av crenezumab (till exempel huvudvärk och fallolyckor).

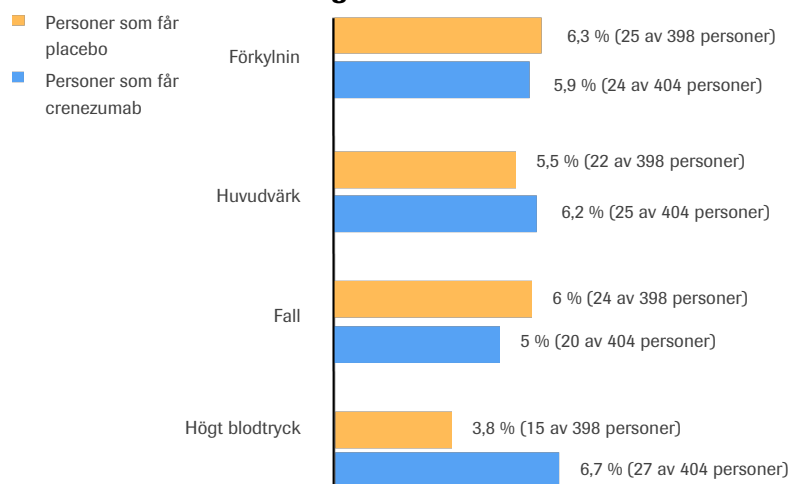
De flesta biverkningar var milda eller måttliga (såsom huvudvärk eller vanliga förkylningar), vilket innebär att de var lätta att behandla om det behövdes, och att personerna återhämtade sig snabbt.

Antalet personer som hade en eller fler biverkningar var liknande i placebo- och crenezumab-grupperna.

Av de personer som fick minst 1 dos som en del av placebo- eller crenezumab-grupperna hade 291 av 398 personer (73,1 %) som fick placebo minst 1 biverkning och 297 av 404 personer (73,5 %) som fick crenezumab hade minst 1 biverkning (se tabellen och diagrammet nedan för antalet, typer av biverkningar och de vanligaste biverkningarna i denna studie). Totalt 1079 biverkningar inträffade hos personer som fick placebo och 974 biverkningar inträffade hos dem som fick crenezumab.

Antal personer som haft biverkningar i denna studie

| | Personer som fick placebo | Personer som fick crenezumab |
|---|---|---|
| Minst 1 biverkning | 73,1 % (291 av 398 personer i denna behandlingsgrupp) | 73,5 % (297 av 404 personer i denna behandlingsgrupp) |
| Allvarliga biverkningar | 10,6 % (42 av 398) | 8,2 % (33 av 404) |
| Biverkningar som anses relaterade till studiebehandling | 13,1 % (52 av 398) | 12,9 % (52 av 404) |

De vanligaste biverkningarna i denna studie

Totalt 13 personer som fick placebo och 6 personer som fick crenezumab fick biverkningar som gjorde att de fick avbryta behandlingen. De vanligaste biverkningarna som fick personer att avbryta behandlingen var agitation, onormal hjärtfrekvens, fall och smärta orsakad av en irriterad nerv. Agitation upplevdes av två personer som fick placebo och av inga deltagare som fick crenezumab. En onormal hjärtfrekvens upplevdes av en person som fick placebo och en person som fick crenezumab. En fallolycka inträffades hos två personer som fick placebo och ingen deltagare som fick crenezumab. Smärta orsakad av en irriterad nerv upplevdes av en person som fick placebo och en person som fick crenezumab. Andra biverkningar som fick personer att avbryta behandlingen inträffade inte hos mer än en person.

Amyloid-relaterade avbildningsavvikelser (ARIA); en klass av biverkningar upplevs ibland av personer som får studieläkemedel liknande crenezumab, och är synliga under en hjärnskanning. De två typerna av ARIA är ARIA-E, som är uppbyggnaden av vätska i hjärnan och ARIA-H, som är liten blödning i hjärnan. Inga deltagare som fick placebo och en person som fick crenezumab upplevde en mild ARIA-E som försvann inom en månad. ARIA-H förekom hos 23 personer som fick placebo och hos 20 personer som fick crenezumab.

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

6. Hur har CREAD2-studien hjälpt forskningen?

Crenezumab hade inga fördelar när det gavs varje månad upp till 1 år och 6 månader till personer med tidig Alzheimers sjukdom (från prodromal Alzheimers sjukdom till mild Alzheimers sjukdom). Även om det inte fanns några fördelar med crenezumab-behandling, är denna information viktig för forskningssamhället, och bidrar till vår förståelse av Alzheimers sjukdom och rollen av studieläkemedel som crenezumab.

7. Finns det planer för andra studier av crenezumab?

En studie fortsätter att testa om crenezumab fungerar, och hur säker crenezumab är hos personer med en genetisk mutation som orsakar Alzheimers sjukdom tidigare i livet än andra former av Alzheimers sjukdom. Personerna i denna studie påbörjade studien innan några symtom började uppträda. Mer information om denna studie finns på webbplatsen ClinicalTrials.gov ([ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01998841](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01998841)). Studien pågår dock fortfarande så resultaten och informationen om hur studien genomfördes är ännu inte tillgängliga.

Inga andra studier av crenezumab planeras just nu.

8. Var hittar jag mer information?

Det finns mer information om denna studie på de webbplatser som anges nedan:

- <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>

För mer information om CREAD-studien, se CREAD-sammanfattningen som finns här: <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/cread-study--a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-ev-21662.html>

Den fullständiga vetenskapliga rapporten som redovisar mer detaljerade CREAD- och CREAD2-resultat kommer att publiceras i en vetenskaplig tidskrift.

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

Om du har ytterligare frågor efter att ha läst denna sammanfattning:

- Besök ForPatients plattform och fyll i kontaktformuläret – <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-evaluate-the-efficacy-an.html>
- Kontakta en representant på ditt lokala Roche-kontor.

Om du deltog i CREAD2-studien och har några frågor om resultaten: tala med forskningsläkaren eller personalen på studiesjukhuset eller kliniken.

Om du har frågor om din egen behandling: tala med den läkare som ansvarar för din behandling.

Vem organiserade och betalade för studien?

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

Fullständig titel på studien och annan identifierande information

Hela titeln på denna studie är: "En fas III, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, parallellgrupp, effekt- och säkerhetsstudie av crenezumab hos patienter med prodromal till mild Alzheimers sjukdom".

Studien kallas CREAD2.

- Hela titeln på denna studie är: BN29553.
- ClinicalTrials.gov identifierare för denna studien är: NCT03114657.
- EudraCT-numret för den här studien är: 2016-003288-20.