

Resultados de ensaio clínico – resumo

Um estudo para determinar se crenezumab funciona e quão seguro é em pessoas com doença de Alzheimer na fase inicial (CREAD)

Acerca deste resumo

Trata-se de um resumo dos resultados de um ensaio clínico (designado por "estudo" neste documento) escrito para:

- Membros do público e
- Pessoas que participaram no estudo.

Este estudo foi iniciado em março de 2016 e terminou em maio de 2019. Este resumo foi escrito após a conclusão do estudo e apresenta os resultados finais do estudo que foram analisados na íntegra.

Nenhum estudo individual pode dizer-nos tudo sobre os riscos e benefícios de um tratamento experimental (também designado por medicamento do estudo). É necessário um conjunto de pessoas extenso em muitos estudos para descobrir tudo o que precisamos de saber. Os resultados de um estudo podem ser diferentes dos resultados de outros estudos.

- **Isto significa que não deve tomar decisões com base apenas neste resumo – fale sempre com o seu médico antes de tomar quaisquer decisões sobre o seu tratamento.**

Conteúdo deste resumo

1. Informações gerais sobre o estudo
2. Quem participou no estudo CREAD?
3. O que aconteceu durante o estudo CREAD?
4. Quais foram os resultados do estudo CREAD?
5. Quais foram os efeitos secundários observados no estudo CREAD?
6. De que forma o estudo CREAD ajudou na investigação?
7. Existem planos para realizar outros estudos de crenezumab?
8. Onde posso encontrar mais informações?

Glossário

- ARIA = Anomalias imagiológicas relacionadas com a amiloide (Amyloid-related imaging abnormalities); uma classe de efeitos secundários que por vezes as pessoas que recebem medicamentos do estudo semelhantes ao crenezumab apresentam e que são visíveis durante um exame de imagiologia cerebral
- CDR-SB = escala de avaliação Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes; um teste para compreender a gravidade dos sintomas de demência de um paciente

Agradecimento às pessoas que participaram no estudo

As pessoas que participaram neste estudo, e os seus familiares e parceiros do estudo, ajudaram os investigadores a responder a perguntas importantes sobre a doença de

Alzheimer e o crenezumab, como por exemplo, se o crenezumab é eficaz e bem tolerado no tratamento de pessoas que vivem com a doença de Alzheimer.

Informações chave sobre o estudo

- O estudo (designado por estudo CREAD) comparou um tratamento experimental, designado por crenezumab, com um placebo (um tratamento simulado que se assemelha ao crenezumab mas não contém qualquer medicamento) em pessoas com doença de Alzheimer na fase inicial (da doença de Alzheimer na fase prodrómica à doença de Alzheimer ligeira).
- O estudo CREAD foi realizado para determinar se o medicamento do estudo, designado por crenezumab, era eficaz e bem tolerado. Os investigadores compararam o medicamento do estudo com um placebo em pessoas com doença de Alzheimer na fase inicial.
- No total, participaram no estudo CREAD 813 pessoas de 30 países, com idades compreendidas entre os 50 e os 85 anos e com diagnóstico de doença de Alzheimer na fase inicial.
- Das 813 pessoas que participaram no estudo CREAD, 409 pessoas foram aleatoriamente selecionadas para receber placebo e 404 pessoas foram aleatoriamente selecionadas para receber crenezumab.
- Foi realizada uma análise de dados do estudo CREAD a meio do estudo, antes de este estar concluído, tendo demonstrado que o crenezumab era seguro (os efeitos secundários das pessoas que tomaram crenezumab foram semelhantes aos das pessoas que tomaram placebo), mas também que o crenezumab não era eficaz (improvável que ajude pessoas com doença de Alzheimer na fase prodrómica ou ligeira).
- Por esta razão, o estudo CREAD foi interrompido mais cedo (juntamente com vários outros estudos de crenezumab).
 - Um estudo de conceção semelhante, designado por CREAD2, também foi interrompido.
 - Um número reduzido de pessoas concluíram o estudo CREAD e juntaram-se a outro estudo, designado por estudo de extensão CREAD em regime aberto (OLE, open-label extension), onde todas as pessoas receberam tratamento

com crenezumab. O estudo CREAD OLE foi interrompido ao mesmo tempo que o estudo CREAD. Como apenas um número reduzido de pessoas (149 pessoas) tinha entrado no estudo CREAD OLE, não havia dados suficientes do CREAD OLE para realizar uma análise.

- Quando o estudo CREAD foi interrompido, 173 pessoas tinham concluído o estudo.
 - Um total de 88 pessoas em 409 pessoas (22%) no grupo de placebo e 85 pessoas em 404 pessoas (21%) no grupo de crenezumab concluíram o estudo.
- Um total de 5 em 405 pessoas (1,2%) a tomar placebo e 3 em 404 pessoas (1%) a tomar crenezumab tiveram um efeito secundário grave considerado como estando relacionado com o estudo. Na sua maioria, os efeitos secundários foram bem tolerados (o que significa que eram efeitos de gravidade ligeira a moderada) e foram semelhantes aos observados em estudos anteriores de crenezumab.

1. Informações gerais sobre o estudo

Por que razão foram realizados os estudos CREAD?

Estudos realizados demonstraram que as pessoas com doença de Alzheimer têm níveis anormais de proteína amiloide, que se agrupa para formar pequenos agrupamentos (oligómeros) e massas (placas amiloides) no cérebro.

O estudo CREAD foi realizado para testar se o medicamento do estudo, designado por crenezumab, seria eficaz e bem tolerado na desaceleração da acumulação de amiloide no cérebro e na progressão dos sintomas.

Qual foi o medicamento do estudo?

O medicamento do estudo designado por crenezumab foi testado no CREAD.

Crenezumab foi comparado com um placebo:

- O placebo tinha o mesmo aspeto que crenezumab; contudo, o placebo não continha qualquer medicamento ativo.
- As pessoas que receberam placebo foram consideradas o "grupo de controlo", para ajudar a compreender melhor se os efeitos observados em pessoas a receber crenezumab se deviam ao crenezumab e não ao acaso.

O que queriam os investigadores descobrir no CREAD?

Estudos anteriores sugeriam que o crenezumab tinha melhores resultados no tratamento de pessoas com doença de Alzheimer na fase inicial (da doença de Alzheimer na fase prodrómica à doença de Alzheimer ligeira), em vez de pessoas com doença mais avançada.

As principais perguntas para as quais os investigadores queriam obter respostas incluíram:

1. De que forma o crenezumab afeta os sintomas de pessoas com doença de Alzheimer na fase inicial quando administrado todos os meses durante 2 anos?
2. Quais são os efeitos secundários de crenezumab quando administrado a pessoas com doença de Alzheimer na fase inicial todos os dias durante 2 anos?

Que tipo de estudo foi este?

Este estudo foi um estudo de Fase 3. Isto significa que o crenezumab tinha sido testado num número mais reduzido de pessoas com doença de Alzheimer antes deste estudo. Neste estudo, um número superior de pessoas com doença de Alzheimer tomou um placebo ou crenezumab – o objetivo era determinar de que forma o crenezumab afeta os sintomas de pessoas com doença de Alzheimer na fase inicial e quais os efeitos secundários de crenezumab. Este estudo foi realizado para ajudar a compreender se o crenezumab deve ser aprovado pelos médicos para ser administrado a pessoas com doença de Alzheimer na fase inicial.

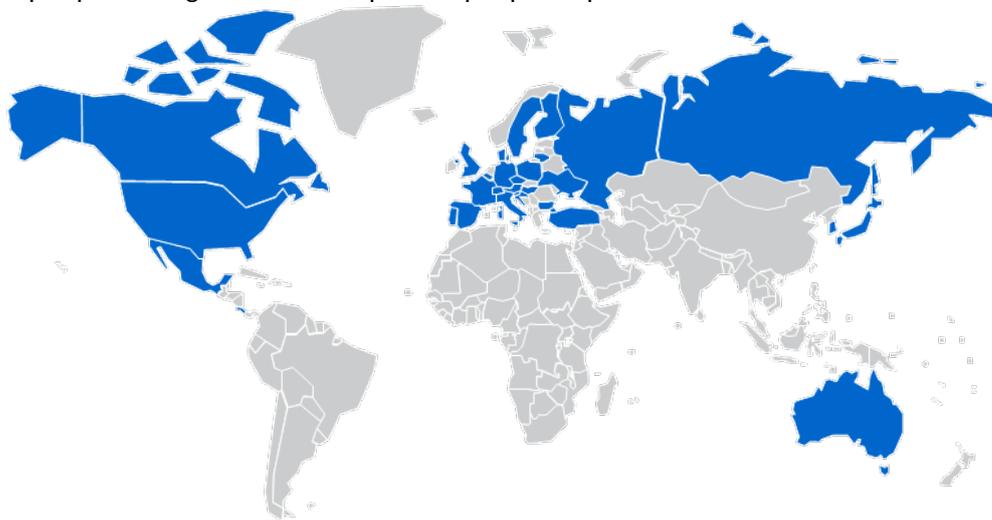
O estudo foi aleatorizado. Isto significa que foi decidido por acaso se os participantes estavam a receber o placebo ou crenezumab – como atirar uma moeda ao ar. A escolha aleatória dos medicamentos do estudo que as pessoas tomam torna mais provável que os tipos de pessoas em ambos os grupos (por exemplo, idade, raça) sejam uma mistura semelhante. Para além dos medicamentos exatos a serem testados em cada grupo, todos os outros cuidados foram os mesmos entre os grupos.

Este estudo analisou os resultados dos participantes a tomar placebo e comparou-os com os resultados dos participantes a tomar crenezumab.

Este estudo também teve dupla ocultação. Isto significa que nem os participantes nem os investigadores sabiam a quem estava a ser administrado placebo ou crenezumab. Isto serviu para garantir que os resultados do estudo não eram de todo influenciados.

Quando e onde foi realizado o estudo CREAD?

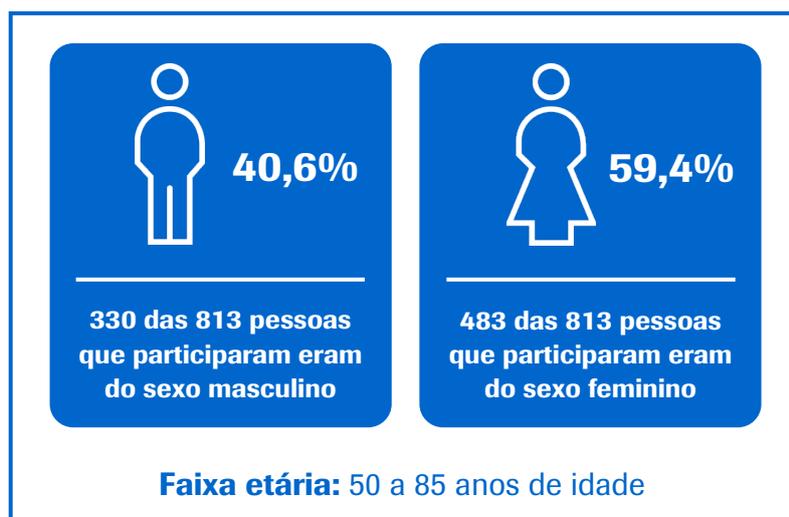
O estudo CREAD foi iniciado em março de 2016 e foi interrompido em maio de 2019. Foi realizado em 260 centros de estudo em 30 países na Ásia, Europa e América do Norte. O mapa que se segue mostra os países que participaram.



Austrália	Dinamarca	República da Coreia	Suécia
Áustria	Finlândia	Lituânia	Suíça
Bélgica	França	México	Turquia
Bulgária	Alemanha	Polónia	Ucrânia
Canadá	Hong Kong	Portugal	Reino Unido
Costa Rica	Hungria	Rússia	EUA
Croácia	Itália	Eslovénia	
República Checa	Japão	Espanha	

2. Quem participou no estudo CREAD?

No total, 813 adultos com doença de Alzheimer na fase inicial participaram no estudo CREAD.



As pessoas podiam participar no estudo se:

- tivessem uma idade compreendida entre os 50 e os 85 anos no início do estudo
- apresentassem perda de memória ou um diagnóstico de doença de Alzheimer na fase inicial (também designada por doença de Alzheimer ligeira ou na fase prodrómica)
- apresentassem níveis elevados de amiloide no cérebro, confirmados por um dos seguintes exames:
 - uma análise do líquido espinal colhido de uma agulha inserida entre dois ossos da coluna vertebral na zona lombar
 - um exame de imagiologia cerebral
- estivessem frequentemente em contacto com um parceiro do estudo dedicado que poderia fornecer informações sobre o progresso da pessoa

As pessoas não podiam participar no estudo se:

- tivessem outras doenças causadas pelo funcionamento anormal do cérebro, coluna vertebral ou nervos
- tivessem outras doenças como cancro, bem como doenças cardíacas, hepáticas, imunológicas e metabólicas

3. O que aconteceu durante o estudo CREAD?

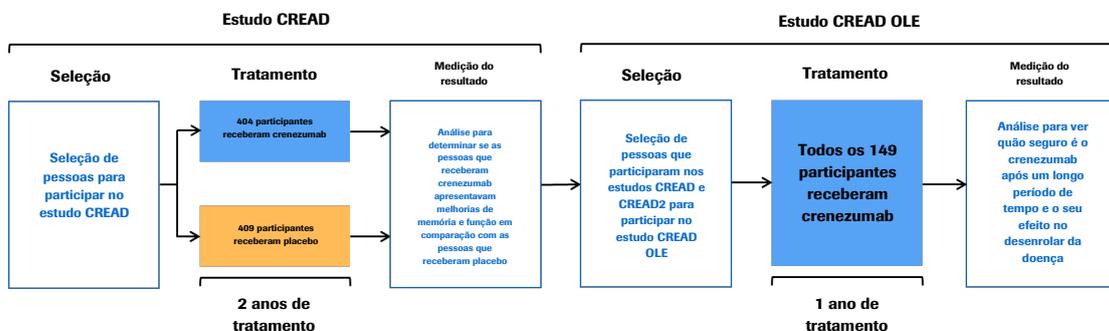
Estudo CREAD

Durante o estudo CREAD, as pessoas foram divididas aleatoriamente em 2 grupos e receberam placebo ou crenezumab. Nem as pessoas que estavam a participar no estudo nem os investigadores envolvidos sabiam a que grupo tinha sido administrado placebo e a que grupo tinha sido administrado crenezumab. Isto serviu para garantir que as pessoas que estavam a participar no estudo e os investigadores envolvidos não podiam influenciar os resultados do estudo.

Estudo CREAD OLE

As pessoas que concluíram o estudo CREAD foram convidadas a participar no estudo CREAD OLE e todas as pessoas que participaram no estudo CREAD OLE receberam crenezumab. O estudo foi realizado para determinar se o crenezumab continuaria a ser seguro após um período de tempo mais longo e para determinar de que forma o crenezumab afeta o desenrolar da doença de Alzheimer. Quer os participantes quer os investigadores envolvidos no estudo CREAD OLE sabiam que todos os participantes receberam crenezumab nesta parte do estudo. Os dados do estudo CREAD OLE não foram publicados porque o número de participantes no estudo CREAD OLE era demasiado reduzido quando foi interrompido precocemente.

O estudo CREAD foi interrompido precocemente, em janeiro de 2019, antes de os participantes no estudo alcançarem 2 anos de tratamento. Esta decisão foi tomada no seguimento de uma análise dos dados que já tinham sido recolhidos, designada por análise preliminar, que mostrou que era improvável que as pessoas com doença de Alzheimer retirassem algum benefício da toma de crenezumab, mesmo se todas as pessoas concluíssem 2 anos de tratamento.



4. Quais foram os resultados do estudo CREAD?

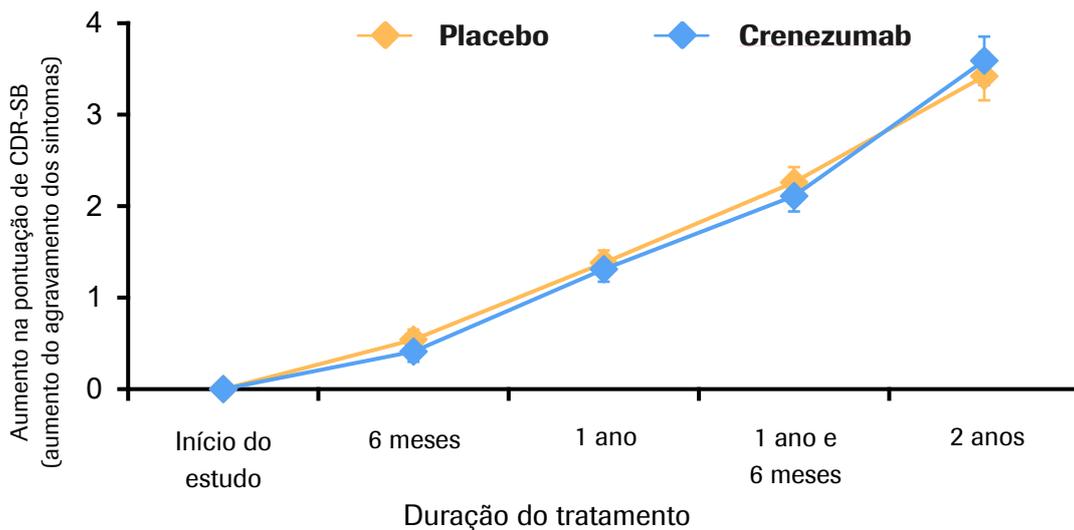
Pergunta: De que forma o crenezumab afeta os sintomas da doença de Alzheimer na fase inicial quando administrado durante, no máximo, 2 anos?

Os investigadores utilizaram um teste designado por Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB) para avaliar a alteração nos sintomas dos participantes ao longo de 2 anos.

O CDR é um questionário que permite analisar os sintomas em seis categorias (memória, orientação; juízo e resolução de problemas; assuntos comunitários; casa e hobbies; e cuidados pessoais). Cada domínio é pontuado numa escala de 0 (sem sintomas) a 3 (sintomas graves). As pontuações são adicionadas para gerar um total em 18, sendo que pontuações mais elevadas indicam sintomas mais graves.

A imagem abaixo mostra as alterações na pontuação da escala de avaliação CDR-SB em pessoas tratadas com placebo ou crenezumab ao longo de dois anos, até o estudo ter sido interrompido em janeiro de 2019.

Não foram observadas diferenças nas alterações na pontuação de CDR-SB entre os grupos de placebo e crenezumab durante, no máximo, 2 anos. Todas as pessoas que participaram no estudo apresentaram um agravamento semelhante dos sintomas.



Os investigadores também utilizaram um conjunto de outros testes combinados com informações fornecidas por cuidadores sobre a memória e competências de raciocínio das pessoas no estudo (questionários preenchidos durante as consultas clínicas) para avaliar os seus sintomas. Alguns exemplos destes testes incluem a Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer e a Escala de Atividades do Dia a Dia. Os investigadores também observaram grupos de pessoas específicos mais reduzidos para determinar se existiam diferenças.

Mesmo ao analisar os outros testes ou estes grupos de pessoas mais reduzidos, não foram observadas diferenças entre os grupos de placebo e crenezumab ao longo do tempo. Por exemplo, não importava se alguém tinha Alzheimer na fase prodrómica ou ligeira no início do estudo; os resultados eram os mesmos.

5. Quais foram os efeitos secundários observados no estudo CREAD?

O estudo CREAD investigou a segurança de crenezumab registando o número de efeitos secundários (ou acontecimentos adversos) e, particularmente, o número de efeitos secundários graves que as pessoas apresentaram durante o estudo.

Os efeitos secundários ou acontecimentos adversos são problemas médicos indesejados (como uma dor de cabeça) que podem acontecer aos participantes que recebem medicamentos ou placebo. Estes encontram-se descritos neste resumo porque o investigador acredita que os efeitos secundários estavam relacionados com os tratamentos do estudo (o tratamento do estudo era placebo ou crenezumab).

Nem todas as pessoas neste estudo apresentaram todos os efeitos secundários.

Os efeitos secundários podem ser ligeiros a muito graves e podem ser diferentes de pessoa para pessoa. Os efeitos secundários graves são efeitos secundários potencialmente fatais ou que requerem tratamento ou hospitalização imediata.

Os efeitos secundários e os efeitos secundários graves não estão necessariamente relacionados com a utilização de um tratamento específico.

Em alguns casos, os efeitos secundários podem estar relacionados com o tratamento do estudo. Estes efeitos ocorrem durante o período do estudo e os investigadores acreditam que podem ter estado relacionados com o tratamento recebido.

É importante ter em atenção que os efeitos secundários aqui reportados dizem respeito a este estudo individual. Por conseguinte, os efeitos secundários aqui apresentados podem ser diferentes dos observados noutros estudos.

Efeitos secundários graves relacionados com o tratamento do estudo

Um efeito secundário é considerado grave quando é potencialmente fatal, requer cuidados hospitalares ou causa problemas duradouros.

Durante este estudo, de todos os participantes que receberam pelo menos 1 dose nos grupos de placebo ou crenezumab, 5 (1,2%) dos participantes apresentaram um efeito secundário grave no grupo de placebo em comparação com 6 (1,2%) participantes no grupo de crenezumab.

A tabela abaixo mostra todos os efeitos secundários graves que os investigadores consideram estar relacionados com o tratamento do estudo nos grupos de placebo e crenezumab. Algumas pessoas apresentaram mais do que um efeito secundário – isto significa que foram incluídas em mais do que uma linha da tabela.

Efeitos secundários graves relacionados com o tratamento do estudo

Efeitos secundários graves reportados neste estudo	Pessoas a tomar placebo (405 pessoas, no total)	Pessoas a tomar crenezumab (404 pessoas, no total)
Pneumonia	Menos de 1% (1 em 405 pessoas neste grupo de tratamento)	Menos de 1% (2 em 404 pessoas neste grupo de tratamento)
Reação alérgica grave	Menos de 1% (1 em 405)	0% (0 em 404)
Hemorragia na superfície do cérebro	Menos de 1% (1 em 405)	0% (0 em 404)
Falta de fornecimento de sangue para o cérebro	0% (0 em 405)	Menos de 1% (1 em 404)
Acumulação de fluido no cérebro	0% (0 em 405)	Menos de 1% (1 em 404)
Tensão arterial baixa	0% (0 em 405)	Menos de 1% (1 em 404)
Perda de consciência	Menos de 1% (1 em 405)	0% (0 em 404)
Convulsões	0% (0 em 405)	Menos de 1% (1 em 404)
Acumulação de sangue entre o crânio e a superfície do cérebro	Menos de 1% (1 em 405)	0% (0 em 404)

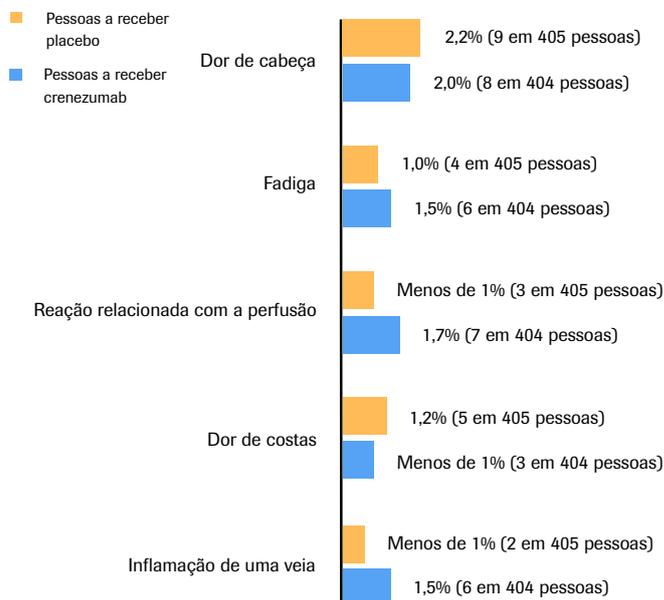
No total, 13 pessoas morreram durante o estudo. Todas as mortes que ocorreram foram consideradas pelos investigadores como tendo sido causadas por outras razões que não o tratamento com o fármaco do estudo.

Efeitos secundários mais frequentes relacionados com o tratamento do estudo

Durante este estudo, de todos os participantes que receberam pelo menos 1 dose nos grupos de placebo ou crenezumab, 72 (17,8%) dos participantes apresentaram um efeito secundário considerado como estando relacionado com o tratamento do estudo no grupo de placebo, em comparação com 78 (19,3%) participantes no grupo de crenezumab.

Os efeitos secundários mais frequentes considerados pelos investigadores como estando relacionados com o tratamento do estudo são apresentados no gráfico que se segue – são os 4 efeitos secundários mais frequentes nos grupos de placebo e crenezumab apresentados por 5 ou mais pessoas. Algumas pessoas apresentaram mais do que um efeito secundário – isto significa que foram incluídas em mais do que uma linha do gráfico.

Efeitos secundários mais frequentes relacionados com o tratamento do estudo



Outros efeitos secundários

O estudo mostrou que crenezumab foi bem tolerado à dose estudada. Todos os tipos de efeitos secundários reportados durante este estudo foram semelhantes aos reportados noutros estudos de crenezumab (por exemplo, dores de cabeça e quedas).

Na sua maioria, os efeitos secundários foram ligeiros ou moderados (como dores de cabeça ou constipações comuns), o que significa que foram fáceis de tratar, quando necessário, e que as pessoas recuperaram rapidamente.

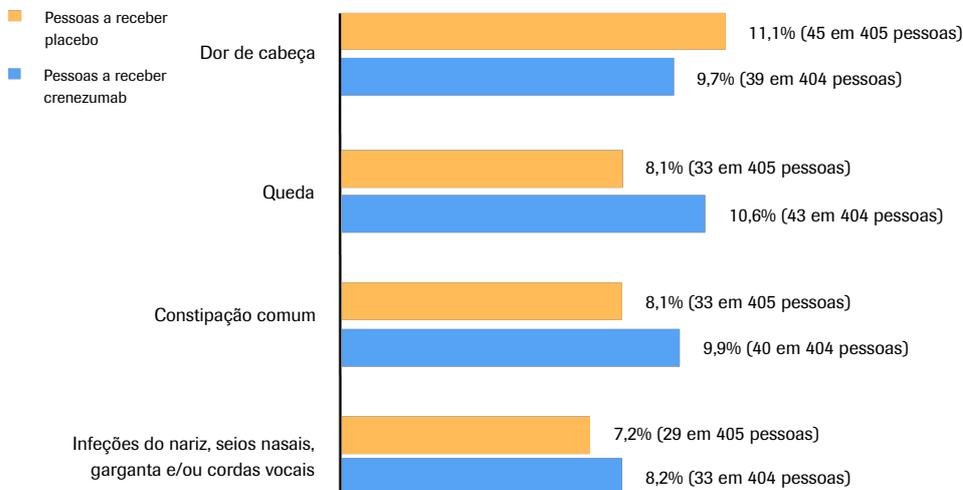
O número de pessoas que apresentou um ou mais efeitos secundários foi semelhante nos grupos de placebo e de crenezumab.

No geral, 337 em 405 pessoas (83%) que receberam placebo apresentaram pelo menos 1 efeito secundário e 347 em 404 pessoas (86%) que receberam crenezumab apresentaram pelo menos 1 efeito secundário (consulte a tabela e o gráfico abaixo para o número, tipos de efeitos secundários e efeitos secundários mais frequentes neste estudo). No total, verificaram-se 1656 efeitos secundários em pessoas a quem foi administrado placebo e 1892 efeitos secundários em pessoas a quem foi administrado crenezumab.

Número de pessoas que apresentou efeitos secundários neste estudo

	Pessoas que receberam placebo	Pessoas que receberam crenezumab
Pelo menos 1 efeito secundário	83,2% (337 em 405)	85,9% (347 em 404)
Efeitos secundários graves	15,6% (63 em 405)	16,6% (67 em 404)
Efeitos secundários considerados como estando relacionados com o tratamento do estudo	17,8% (72 em 405)	19,3% (78 em 404)

Efeitos secundários mais frequentes neste estudo



No total, 17 pessoas a receber placebo e 15 pessoas a receber crenezumab apresentaram efeitos secundários que as obrigaram a interromper o tratamento. Os efeitos secundários mais frequentes que obrigaram as pessoas a interromper o tratamento foram agitação e perda de consciência. A agitação foi observada numa

pessoa a receber placebo e em 2 pessoas a receber crenezumab. A perda de consciência foi observada em 2 pessoas a receber placebo, não tendo sido observada em nenhum participante a receber crenezumab. Outros efeitos secundários não ocorreram em mais do que uma pessoa.

As anomalias imagiológicas relacionadas com a amiloide (Amyloid-related imaging abnormalities, ARIA) são uma classe de efeitos secundários que por vezes as pessoas que recebem fármacos do estudo semelhantes ao crenezumab apresentam e que são visíveis no cérebro durante exames de IRM. Os dois tipos de ARIA são ARIA-E, que consiste na acumulação de fluido no cérebro e ARIA-H, que consiste numa pequena hemorragia no cérebro. Uma pessoa a receber placebo e 1 pessoa a receber crenezumab apresentaram um evento ARIA-E ligeiro que se resolveu em 1 mês. Foram observados eventos ARIA-H em 31 pessoas a receber placebo e em 39 pessoas a receber crenezumab.

Poderá encontrar informações sobre outros efeitos secundários (não apresentados nas secções acima) nos websites listados no fim deste resumo – consulte a secção 8.

6. De que forma o estudo CREAD ajudou na investigação?

O crenezumab não apresentou quaisquer benefícios quando administrado todos os meses, durante no máximo 2 anos, a pessoas com doença de Alzheimer na fase inicial (da doença de Alzheimer na fase prodrómica à doença de Alzheimer ligeira). Embora não se tenha verificado qualquer benefício do tratamento com crenezumab, esta informação é importante para a comunidade de investigação e contribui para a compreensão da doença de Alzheimer e para o papel de medicamentos de estudo como o crenezumab.

7. Existem planos para realizar outros estudos de crenezumab?

Um estudo continua a testar se o crenezumab funciona e quão seguro é o crenezumab em pessoas com uma mutação genética que causa doença de Alzheimer numa fase precoce da vida em comparação com outras formas da doença de Alzheimer. As pessoas neste estudo entraram no ensaio antes do início de quaisquer sintomas. Poderá encontrar mais informações sobre este estudo no website ClinicalTrials.gov ([Identificador ClinicalTrials.gov: NCT01998841](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01998841)). Contudo, o estudo ainda está em curso, pelo que os resultados e as informações de como o estudo foi realizado ainda não estão disponíveis.

Não estão previstos outros estudos de crenezumab neste momento.

8. Onde posso encontrar mais informações?

Poderá encontrar mais informações sobre este estudo nos websites listados abaixo:

- <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>

Para obter mais informações relativamente ao estudo CREAD2 idêntico, consulte o resumo do CREAD2 disponível aqui:

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

O artigo científico completo a reportar resultados mais detalhados dos estudos CREAD e CREAD2 serão publicados numa revista científica.

Quem posso contactar se tiver dúvidas sobre este estudo?

Se tiver dúvidas adicionais após a leitura deste resumo:

- Consulte a plataforma ForPatients e preencha o formulário de contacto – <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/cread-study--a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-ev-21662.html>
- Contacte um representante na sua sede local da Roche.

Se tiver participado no estudo CREAD e tiver dúvidas sobre os resultados: fale com o investigador ou com a equipa do estudo no hospital ou clínica do estudo.

Se tiver dúvidas sobre o seu tratamento: fale com o médico responsável pelo seu tratamento.

Quem organizou e pagou o estudo?

O estudo foi organizado e pago pela F. Hoffmann-La Roche Ltd com sede em Basel, na Suíça.

Título completo do estudo e outras informações de identificação

O título completo deste estudo é: "Um estudo de Fase III, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo e com grupo paralelo da eficácia e segurança de crenezumab em doentes com doença de Alzheimer na fase prodrómica a ligeira."

O estudo é designado por CREAD.

- O número de protocolo deste estudo é: BN29552.
- O identificador ClinicalTrials.gov deste estudo é: NCT02670083.
- O número EudraCT deste estudo é: 2015-003034-27.