

## Resultados del ensayo clínico - resumen

### Un estudio para determinar si el crenezumab funciona y si es seguro en personas con enfermedad de Alzheimer precoz (CREAD).

#### Acerca de este resumen

Este es un resumen de los resultados de un ensayo clínico (llamado "estudio" en este documento) escrito para:

- Miembros del público y
- personas que participaron en el estudio.

El estudio comenzó en marzo de 2016 y finalizó en mayo de 2019. Este resumen se escribió después de que el estudio terminara y representa los resultados finales que han sido analizados en su totalidad.

Ningún estudio puede decirnos todo sobre los riesgos y los beneficios de un tratamiento en investigación (también conocido como "medicamento de estudio"). Se necesita un gran número de personas en muchos estudios para averiguar todo lo que necesitamos saber. Los resultados de un estudio pueden ser diferentes de los de otros estudios.

- **Esto significa que no debe tomar decisiones sobre la base de este resumen: hable siempre con su médico antes de tomar cualquier decisión sobre su tratamiento.**

#### Contenido de este resumen

1. Información general sobre el estudio
2. ¿Quiénes participaron en el estudio CREAD?
3. ¿Qué ocurrió durante el estudio CREAD?
4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio CREAD?
5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios del estudio CREAD?
6. ¿Cómo ha ayudado el estudio CREAD a la investigación?
7. ¿Hay planes para otros estudios sobre el crenezumab?
8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

#### Glosario

- ARIA = [Amyloid-Related Imaging Abnormalities] Anomalías de imagen relacionadas con el amiloide; tipo de efecto secundario que, a veces, experimentan las personas que reciben medicamentos de estudio similares al crenezumab y que son visibles durante una gammagrafía cerebral
- CDR-SB = [Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes] Índice Clínico de Demencia-Suma de Casillas; prueba para conocer la gravedad de los síntomas de demencia de un paciente

## **Gracias a las personas que participaron en este estudio.**

Las personas que participaron en este estudio, así como sus familias y compañeros de estudio, han ayudado a los médicos investigadores a responder a preguntas importantes sobre la enfermedad de Alzheimer y el crenezumab, como, por ejemplo, si el crenezumab fue eficaz y bien tolerado en el tratamiento de las personas que padecen la enfermedad de Alzheimer.

### **Información esencial sobre el estudio**

- El estudio (conocido como "estudio CREAD") comparó un tratamiento en investigación, denominado "crenezumab", con un placebo (tratamiento ficticio que se parecía al crenezumab, pero que no contenía ningún medicamento) en personas con enfermedad de Alzheimer precoz (desde la enfermedad de Alzheimer en fase prodrómica hasta la enfermedad de Alzheimer en fase leve).
- El estudio CREAD se realizó para comprobar si el medicamento del estudio, llamado "crenezumab", resultó eficaz y bien tolerado. Los investigadores compararon el medicamento del estudio con un placebo en personas con enfermedad de Alzheimer precoz.
- En el estudio CREAD, participaron 813 personas de entre 50 y 85 años que padecían la enfermedad de Alzheimer precoz, procedentes de 30 países.
- De las 813 personas que participaron en el estudio CREAD, 409 fueron elegidas al azar para recibir un placebo y 404 para recibir crenezumab.
- Se realizó un análisis de los datos del estudio CREAD a mitad del estudio, antes de que finalizara, que demostró que el crenezumab era seguro (los efectos secundarios experimentados por las personas que tomaron crenezumab fueron similares a los que recibieron placebo); sin embargo, también demostró que el crenezumab no era eficaz (era poco probable que ayudara a las personas con enfermedad de Alzheimer en fase prodrómica o en fase leve).
- Por este motivo, el estudio CREAD se detuvo antes de tiempo (junto con otros estudios sobre el crenezumab).
  - También se interrumpió un estudio de diseño similar denominado CREAD2.
  - Un pequeño número de personas completó el estudio CREAD y se unió a otro estudio llamado "Extensión abierta del estudio CREAD " (OLE) en el que todos recibieron tratamiento con crenezumab. El CREAD OLE se detuvo al

mismo tiempo que el estudio CREAD. Como solo unas pocas personas (149 personas) habían entrado en el CREAD OLE, no había suficientes datos para hacer ningún análisis.

- Cuando se detuvo el estudio CREAD, 173 personas habían completado el estudio.
  - Un total de 88 de 409 personas (22 %) en el grupo de placebo y 85 de 404 personas (21 %) en el grupo de crenezumab completaron el estudio.
- Un total de 5 de 405 personas (1,2 %) que tomaron placebo y 3 de 404 personas (1 %) que tomaron crenezumab tuvieron un efecto secundario grave que se consideró relacionado con el estudio. La mayoría de los efectos secundarios fueron bien tolerados (es decir, su gravedad fue de leve a moderada) y fueron similares a los observados en estudios anteriores con crenezumab.

## 1. Información general sobre el estudio

### ¿Por qué se realizaron los estudios CREAD?

¿Por qué se realizaron los estudios CREAD? Los estudios han demostrado que las personas con la enfermedad de Alzheimer tienen niveles anormales de proteína amiloide, que se agrupan formando pequeños racimos (oligómeros) y cúmulos (placas amiloides) en el cerebro.

El estudio CREAD se realizó para comprobar si el medicamento del estudio, denominado "crenezumab", sería eficaz y bien tolerado para frenar la acumulación de amiloide en el cerebro y la progresión de los síntomas.

### ¿En qué consistió el medicamento del estudio?

El medicamento del estudio, denominado "crenezumab", se probó en el CREAD.

El crenezumab se comparó con un placebo:

- El placebo tenía el mismo aspecto que el crenezumab; sin embargo, el placebo no contenía ningún medicamento activo.
- Las personas que recibieron placebo se consideraron un "grupo de control", a fin de ayudar a comprender mejor si los efectos observados en las personas que recibían crenezumab se debían al crenezumab y no al azar.

## **¿Qué querían averiguar los investigadores en el CREAD?**

---

Los estudios anteriores habían sugerido que el crenezumab era mejor para tratar a las personas con enfermedad de Alzheimer precoz (desde la enfermedad de Alzheimer en fase prodrómica hasta la enfermedad de Alzheimer en fase leve), en lugar de las que tenían una enfermedad más avanzada.

**Las principales preguntas que los investigadores querían responder eran las siguientes:**

1. ¿Cómo afecta el crenezumab a los síntomas de las personas con enfermedad de Alzheimer precoz cuando se administra cada mes durante 2 años?
2. ¿Cuáles son los efectos secundarios del crenezumab cuando se administra a personas con enfermedad de Alzheimer precoz cada mes durante 2 años?

## **¿De qué tipo de estudio se trata?**

---

Este estudio era de "fase 3". Esto significa que el crenezumab se había probado en un número menor de personas con enfermedad de Alzheimer antes de este estudio. En este estudio, un mayor número de personas con enfermedad de Alzheimer tomaron un placebo o crenezumab, con el fin de averiguar cómo afecta el crenezumab los síntomas de las personas con enfermedad de Alzheimer precoz y sobre los efectos secundarios del crenezumab. Este estudio se realizó para ayudar a entender si el crenezumab debería ser aprobado para que los médicos lo administraran a las personas con enfermedad de Alzheimer precoz.

El estudio fue "aleatorio". Esto significa que se decidió al azar si los participantes recibían placebo o crenezumab, como si se lanzara una moneda al aire. La elección aleatoria de los medicamentos del estudio hace más probable que los tipos de personas de ambos grupos (por ejemplo, edad, raza) sean una mezcla similar. Aparte de los medicamentos exactos que se probaron en cada grupo, todos los demás aspectos de la atención fueron iguales entre los grupos.

Este estudio analizó los resultados de los participantes que tomaron placebo y los comparó con los resultados de los participantes que tomaron crenezumab.

Este estudio también fue "doblemente ciego". Esto significa que ni los participantes ni los médicos de la investigación sabían quién recibió placebo o crenezumab. Esto se hizo para garantizar que los resultados del estudio no se vieran influenciados de ninguna manera.

## ¿Cuándo y dónde tuvo lugar el estudio CREAD?

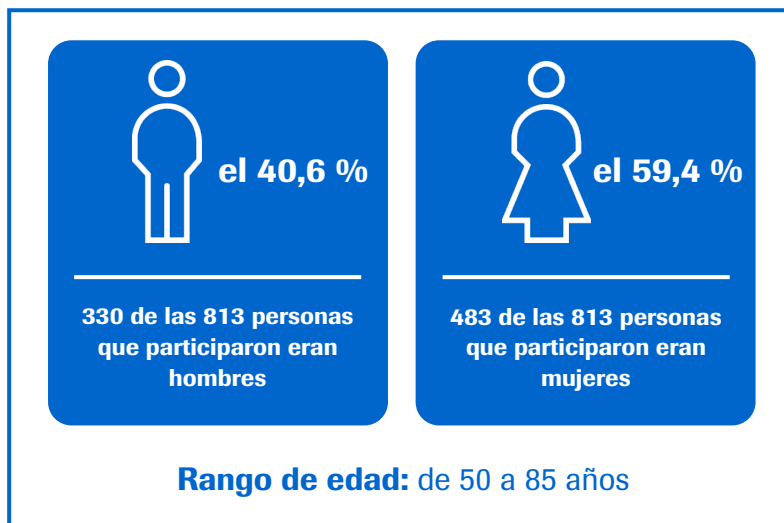
El CREAD comenzó en marzo de 2016 y finalizó en mayo de 2019. Se llevó a cabo en 260 centros de estudio de 30 países de Asia, Europa y Norteamérica. El siguiente mapa muestra los países que se incluyeron.



Australia	Dinamarca	República de Corea	Suecia
Austria	Finlandia	Lituania	Suiza
Bélgica	Francia	México	Turquía
Bulgaria	Alemania	Polonia	Ucrania
Canadá	Hong Kong	Portugal	Reino Unido
Costa Rica	Hungría	Rusia	EE. UU.
Croacia	Italia	Eslovenia	
República Checa	Japón	España	

## 2. ¿Quiénes participaron en el estudio CREAD?

Un total de 813 adultos con enfermedad de Alzheimer precoz participaron en el estudio CREAD.



Las personas podían participar en el estudio si:

- tenían entre 50 y 85 años al inicio del estudio;
- tenían pérdida de memoria y se les había diagnosticado la enfermedad de Alzheimer precoz (también conocida como enfermedad de Alzheimer en fase prodrómica o en fase leve);
- tenían niveles elevados de amiloide en el cerebro, confirmados por una de las siguientes pruebas:
  - un análisis del líquido cefalorraquídeo recogido con una aguja insertada entre dos huesos de la columna vertebral en la parte baja de la espalda;
  - una gammagrafía cerebral;
- estaban en contacto frecuente con un compañero de estudio que podía proporcionar información sobre la evolución de la persona.

Las personas no podían participar en el estudio si:

- tenían otras enfermedades causadas por un funcionamiento anormal del cerebro, la columna vertebral o los nervios;
- tenían otras enfermedades, como cánceres, así como enfermedades cardíacas, hepáticas, inmunológicas y metabólicas.

### 3. ¿Qué ocurrió durante el estudio CREAD?

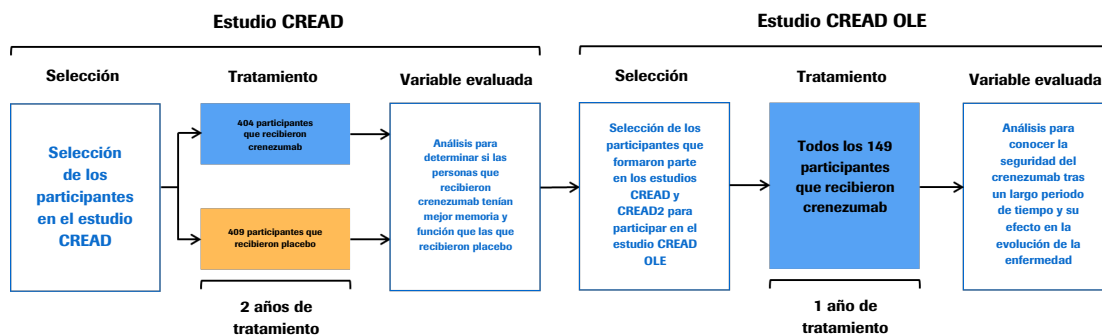
#### Estudio CREAD

Durante el estudio CREAD, las personas se dividieron aleatoriamente en dos grupos y recibieron placebo o crenezumab. Ni las personas que participaban en el estudio ni los médicos investigadores implicados sabían qué grupo recibió placebo y qué grupo recibió crenezumab. Esto se hizo para asegurar que las personas que participaban en el estudio y los médicos investigadores involucrados no pudieran influir en los resultados.

#### Estudio CREAD OLE

Las personas que terminaron el estudio CREAD fueron invitadas a participar en el estudio CREAD OLE, y todos los que participaron en el estudio CREAD OLE recibieron crenezumab. El estudio se realizó para comprobar si el crenezumab seguía siendo seguro después de un periodo de tiempo más largo y para determinar cómo afectaba el crenezumab a la evolución de la enfermedad de Alzheimer. Tanto los participantes como los médicos investigadores involucrados en el estudio CREAD OLE sabían que todos los participantes recibieron crenezumab en esta parte del estudio. Los datos del estudio CREAD OLE no se publicaron porque el número de participantes en dicho estudio fue demasiado pequeño cuando se interrumpió anticipadamente.

El estudio CREAD se detuvo anticipadamente, en enero de 2019, antes de que todos los participantes alcanzaran los 2 años de tratamiento. Esto se hizo tras un análisis de los datos que ya se habían recopilado, llamado "análisis intermedio", que mostró que era poco probable que el crenezumab proporcionara algún beneficio a las personas con enfermedad de Alzheimer, incluso si todos completaban 2 años de tratamiento.



### 4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio CREAD?

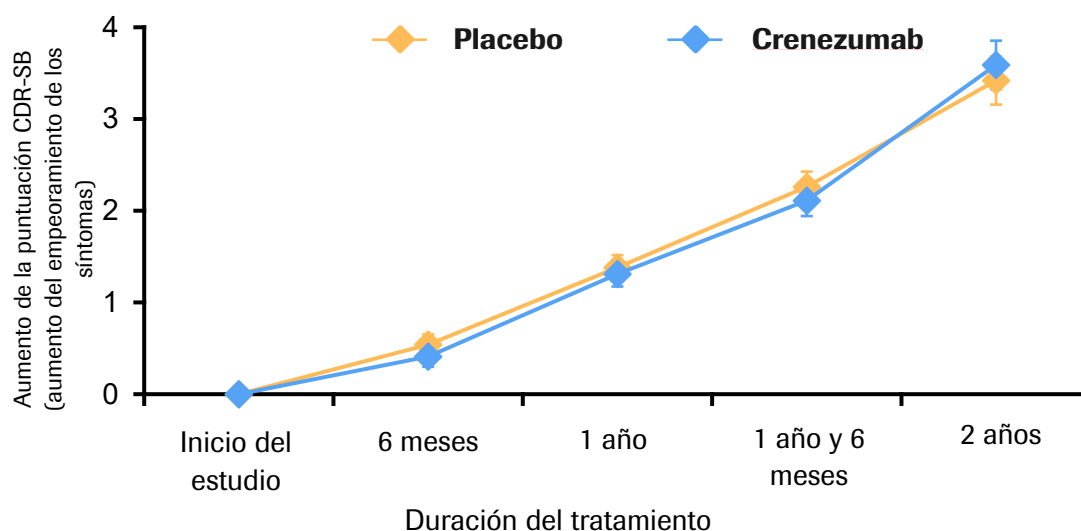
**Pregunta: ¿Cómo afecta el crenezumab los síntomas de la enfermedad de Alzheimer precoz cuando se administra durante un máximo de 2 años?**

Los médicos de la investigación utilizaron una prueba denominada "Índice Clínico de Demencia-Suma de Casillas" (CDR-SB) para medir el cambio en los síntomas de los participantes a lo largo de 2 años.

La CDR es un cuestionario que analiza los síntomas en seis categorías (memoria, orientación, juicio y resolución de problemas, asuntos comunitarios, hogar y aficiones, y cuidados personales). Cada ámbito se puntúa en una escala de 0 (ausencia de síntomas) a 3 (síntomas graves). Las puntuaciones se suman para obtener un total de 18, y las puntuaciones más altas indican peores síntomas.

La figura siguiente muestra los cambios en la puntuación de CDR-SB, en las personas tratadas con placebo o crenezumab durante dos años, hasta que el estudio se interrumpió en enero de 2019.

**No hubo diferencias en el cambio de la puntuación CDR-SB entre los grupos de placebo y de crenezumab hasta los dos años. Todos los participantes en el estudio experimentaron un empeoramiento similar de los síntomas.**



Los médicos de la investigación también utilizaron una serie de pruebas combinadas con la información facilitada por los cuidadores sobre la memoria y las capacidades de pensamiento de las personas del estudio (cuestionarios completados durante las visitas a la clínica) para evaluar sus síntomas. Algunos ejemplos de estas pruebas fueron la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer y la Escala de Actividades de la Vida Diaria. Los médicos de la investigación también analizaron grupos específicos más pequeños de personas para determinar si había alguna diferencia.



Incluso cuando se observaron otras pruebas o estos grupos más pequeños de personas, no hubo diferencias entre los grupos de placebo y de crenezumab en el transcurso del tiempo. Por ejemplo, no importó si alguien tenía Alzheimer en fase prodrómica o en fase leve al comienzo del estudio; los resultados fueron los mismos.

## 5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios del estudio CREAD?

El estudio CREAD investigó la seguridad del crenezumab mediante el registro del número de efectos secundarios (o "acontecimientos adversos") y, en particular, el número de efectos secundarios graves, que las personas tuvieron durante el estudio.

**Los efectos secundarios o "acontecimientos adversos" son problemas médicos no deseados (como el dolor de cabeza) que pueden ocurrir a los participantes que reciben los medicamentos del estudio o el placebo. Se describen en este resumen porque el médico investigador cree que los efectos secundarios estaban relacionados con los tratamientos del estudio (el tratamiento del estudio es un placebo o crenezumab) en el estudio.**

**No todas las personas de este estudio tuvieron todos los efectos secundarios.**

**Los efectos secundarios pueden ser de leves a muy graves y variar de una persona a otra. Los efectos secundarios graves son los que ponen en peligro la vida o requieren tratamiento inmediato u hospitalización.**

**Los efectos secundarios y los efectos secundarios graves no están necesariamente relacionados con el uso de un tratamiento específico.**

**En algunos casos, los efectos secundarios pueden estar relacionados con el tratamiento del estudio. Son los que se producen durante el periodo del estudio y que los médicos de la investigación piensan que pueden estar relacionados con el tratamiento recibido.**

**Es importante tener en cuenta que los efectos secundarios que aquí se presentan proceden de este único estudio. Por lo tanto, los efectos secundarios mostrados aquí pueden ser diferentes de los observados en otros estudios.**

## Efectos secundarios graves relacionados con el tratamiento del estudio

Un efecto secundario se considera "grave" si pone en peligro la vida, necesita atención hospitalaria o causa problemas duraderos.

Durante este estudio, de todos los participantes que recibieron, al menos, 1 dosis como parte de los grupos de placebo o de crenezumab, 5 (1,2 %) participantes experimentaron un efecto secundario grave en el grupo de placebo, en comparación con 6 (1,2 %) participantes en el grupo de crenezumab.

La tabla siguiente muestra todos los efectos secundarios graves que los investigadores consideraron relacionados con el tratamiento del estudio en los grupos de placebo y de crenezumab. Algunas personas tuvieron más de un efecto secundario, lo que significa que están incluidas en más de una fila de la tabla.

### Efectos secundarios graves relacionados con el tratamiento del estudio

<b>Efectos secundarios graves informados en este estudio</b>	<b>Personas que tomaron placebo (405 en total)</b>	<b>Personas que tomaron crenezumab (404 en total)</b>
Neumonía	Menos del 1 % (1 de 405 personas en este grupo de tratamiento)	Menos del 1% (2 de 404 personas en este grupo de tratamiento)
Reacción alérgica intensa	Menos del 1 % (1 de 405)	0 % (0 de 404)
Sangrado de la superficie del cerebro	Menos del 1% (1 de 405)	0 % (0 de 404)
Falta de irrigación de la sangre al cerebro	0 % (0 de 405)	Menos del 1 % (1 de 404)
Acumulación de líquido en el cerebro	0 % (0 de 405)	Menos del 1 % (1 de 404)
Baja presión sanguínea	0 % (0 de 405)	Menos del 1 % (1 de 404)
Pérdida del conocimiento	Menos del 1 % (1 de 405)	0 % (0 de 404)
Crisis convulsiva	0 % (0 de 405)	Menos del 1 % (1 de 404)
Acumulación de sangre entre el cráneo y la superficie del cerebro	Menos del 1 % (1 de 405)	0 % (0 de 404)

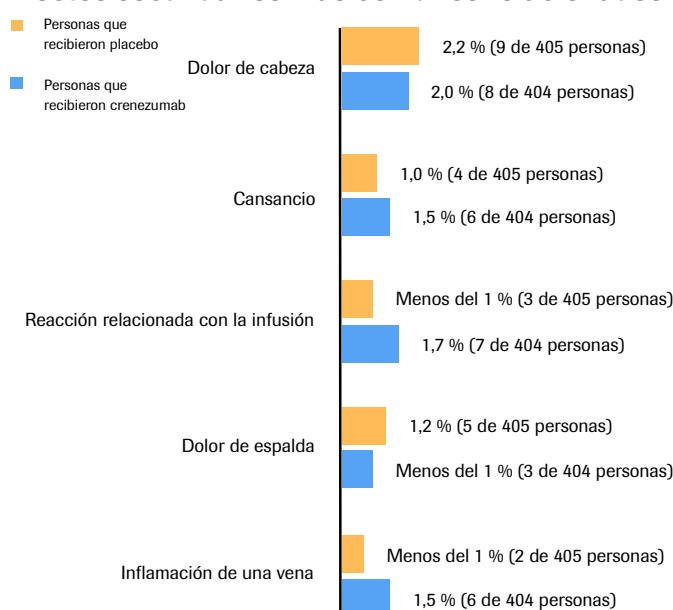
Un total de 13 personas murieron durante el estudio. Los médicos de la investigación consideraron que todas las muertes ocurridas fueron causadas por razones distintas del tratamiento con el fármaco del estudio.

## Efectos secundarios más comunes relacionados con el tratamiento del estudio

Durante este estudio, de todos los participantes que recibieron, al menos, una dosis como parte de los grupos de placebo o de crenezumab, 72 (17,8 %) participantes experimentaron un efecto secundario que se consideró relacionado con el tratamiento del estudio en el grupo de placebo, en comparación con 78 (19,3 %) participantes en el grupo de crenezumab.

Los efectos secundarios más comunes considerados relacionados con el tratamiento del estudio por los médicos de la investigación se muestran en el siguiente gráfico: se trata de los 4 efectos secundarios más comunes en los grupos de placebo y de crenezumab que experimentaron 5 o más personas. Algunas tuvieron más de un efecto secundario, lo que significa que están incluidas en más de una fila del gráfico.

### Efectos secundarios más comunes relacionados con el tratamiento del estudio



## Otros efectos secundarios

El estudio reveló que el crenezumab fue bien tolerado en la dosis estudiada. Todos los tipos de efectos secundarios notificados durante este estudio fueron similares a los notificados en otros estudios de crenezumab (por ejemplo, dolores de cabeza y caídas).

La mayoría de los efectos secundarios fueron leves o moderados (como dolores de cabeza o resfriados comunes), lo que significa que fueron fáciles de tratar en caso necesario y que las personas se recuperaron rápidamente.

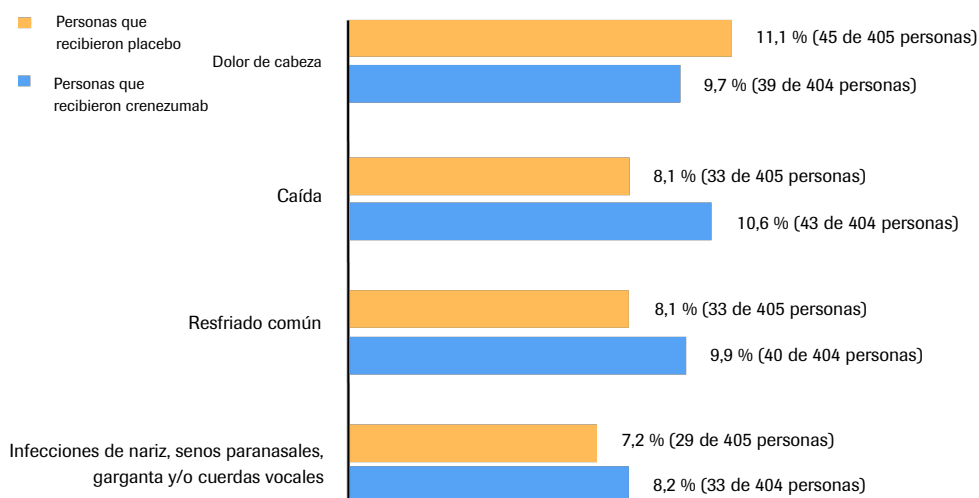
El número de personas que tuvieron uno o más efectos secundarios fue similar en los grupos de placebo y de crenezumab.

En general, 337 de 405 personas (83 %) que recibieron placebo tuvieron, al menos, un efecto secundario, y 347 de 404 personas (86 %) que recibieron crenezumab tuvieron, al menos, un efecto secundario (véase la tabla y el gráfico siguientes para conocer el número, los tipos de efectos secundarios y los efectos secundarios más comunes en este estudio). Se registró un total de 1656 efectos secundarios en las personas que recibieron placebo y 1892 efectos secundarios en las que recibieron crenezumab.

### Número de personas que tuvieron efectos secundarios en este estudio

	Personas que recibieron placebo	Personas que recibieron crenezumab
Al menos, 1 efecto secundario	<b>83,2 %</b> (337 de 405)	<b>85,9 %</b> (347 de 404)
Efectos secundarios graves	<b>15,6 %</b> (63 de 405)	<b>16,6 %</b> (67 de 404)
Efectos secundarios considerados que se relacionan con el tratamiento del estudio	<b>17,8 %</b> (72 de 405)	<b>19,3 %</b> (78 de 404)

### Efectos secundarios más comunes del estudio



Un total de 17 personas que recibieron placebo y 15 que recibieron crenezumab experimentaron efectos secundarios que los obligaron a interrumpir el tratamiento. Los efectos secundarios más comunes que provocaron la interrupción del tratamiento fueron la agitación y la pérdida de conocimiento. 1 persona que recibió placebo y 2 que recibieron crenezumab experimentaron agitación. 2 personas que recibieron placebo y

ningún participante que recibió crenezumab experimentaron pérdida de conocimiento. No se produjeron otros efectos secundarios en más de una persona.

Las anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA) son un tipo de efecto secundario que, a veces, experimentan las personas que reciben fármacos similares al crenezumab y que se pueden observar en el cerebro durante las resonancias magnéticas. Los dos tipos de ARIA son la ARIA-E, que es la acumulación de líquido en el cerebro, y la ARIA-H, que es una pequeña hemorragia en el cerebro. Una persona que recibió placebo y otra que recibió crenezumab experimentaron una ARIA-E leve que se resolvió en un mes. Se detectó ARIA-H en 31 personas que recibieron placebo y en 39 que recibieron crenezumab.

Puede encontrar información sobre otros efectos secundarios (no mostrados en las secciones anteriores) en los sitios web que aparecen al final de este resumen; consulte la sección 8.

## 6. ¿Cómo ha ayudado el estudio CREAD a la investigación?

El crenezumab no tuvo ningún beneficio cuando se administró cada mes durante un máximo de 2 años a personas con enfermedad de Alzheimer precoz (desde la enfermedad de Alzheimer en fase prodrómica hasta la enfermedad de Alzheimer en fase leve). Aunque el tratamiento con crenezumab no aportó ningún beneficio, esta información es importante para la comunidad investigadora y contribuye a nuestro conocimiento de la enfermedad de Alzheimer y a conocer el papel que los medicamentos de estudio como el crenezumab tienen.

## 7. ¿Hay planes para otros estudios sobre el crenezumab?

Un estudio sigue evaluando si el crenezumab funciona y cuán seguro es el crenezumab en personas con una mutación genética que causa la enfermedad de Alzheimer en una etapa más temprana de la vida que otras formas de la enfermedad de Alzheimer. Los participantes en este ensayo empezaron a participar en él antes de que aparecieran los síntomas. Puede encontrar más información sobre este estudio en el sitio web ClinicalTrials.gov ([ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01998841](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01998841)). Sin embargo, el estudio aún está en curso, por lo que todavía no se dispone de los resultados ni de la información sobre cómo se llevó a cabo.

En este momento, no está previsto realizar ningún otro estudio sobre el crenezumab.

## 8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Puede encontrar más información sobre este estudio en los sitios web que se indican a continuación:

- <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 obtener más información sobre el estudio CREAD2 idéntico, consulte el resumen de CREAD2 disponible aquí: <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-evaluate-the-efficacy-an.html>

El artículo científico completo con los resultados más detallados de CREAD y CREAD2 se publicará en una revista científica.

### **¿Con quién puedo comunicarme si tengo preguntas sobre este estudio?**

Si tiene más preguntas después de leer este resumen:

- Visite la plataforma ForPatients y rellene el formulario de contacto.  
<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/cread-study--a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-ev-21662.html>
- Póngase en contacto con un representante de su oficina local de Roche.

**Si ha participado en el estudio CREAD y tiene alguna pregunta sobre los resultados:** hable con el médico investigador o con el personal del hospital o clínica del estudio.

**Si tiene preguntas sobre su propio tratamiento:** hable con el médico a cargo de su tratamiento.

### **¿Quién organizó y pagó el estudio?**

El estudio fue organizado y pagado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, con sede en Basilea, Suiza.

### **Título completo del estudio y otros datos de identificación**

El título completo de este estudio es: "Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, sobre la eficacia y la seguridad de crenezumab en pacientes con enfermedad de Alzheimer entre fase prodrómica y fase leve".

El estudio se conoce como "CREAD".

- El número de protocolo de este estudio es: BN29552.
- El identificador de ClinicalTrials.gov para este estudio es: NCT02670083.
- El número de EudraCT para este estudio es: 2015-003034-27.