

Resumen de resultados de ensayo clínico

Un estudio para analizar la eficacia y la seguridad de crenezumab en personas con enfermedad de Alzheimer incipiente (CREAD)

Acerca de este resumen

Se trata de un resumen de los resultados de un ensayo clínico (llamado «estudio» en este documento) redactado para:

- Miembros del público general y
- Personas que participaron en el estudio.

Este estudio arrancó en marzo de 2016 y finalizó en mayo de 2019. El resumen se redactó después de la finalización del estudio y representa los resultados finales del estudio, que se han analizado en su totalidad.

Ningún estudio único puede revelar por completo los riesgos y los beneficios de un tratamiento en investigación (también denominado medicamento del estudio). Se requiere un gran número de personas en numerosos estudios para descubrir todo lo que es necesario saber. Los resultados de un estudio pueden ser diferentes de los de otros estudios.

- **Esto significa que no debe tomar decisiones basándose en este resumen exclusivamente, sino que debe hablar siempre con su médico antes de tomar cualquier decisión sobre su tratamiento.**

Contenido de este resumen

1. Información general acerca del estudio
2. ¿Quién participó en el estudio CREAD?
3. ¿Qué sucedió durante el estudio CREAD?
4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio CREAD?
5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios del estudio CREAD?
6. ¿De qué manera ha contribuido el estudio CREAD a la investigación?
7. ¿Está previsto realizar otros estudios de crenezumab?
8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Glosario

- ARIA = anomalías en estudios de imagen relacionadas con amiloides (Amyloid-Related Imaging Abnormalities); una clase de efecto secundario que a veces experimentan las personas que reciben medicamentos del estudio similares a crenezumab y es visible durante una exploración cerebral.
- CDR-SB = suma de casillas de la valoración clínica de la demencia (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes); una prueba para comprender la intensidad de los síntomas de demencia de un paciente.

Gracias a las personas que participaron en el estudio.

Las personas que participaron en este estudio, así como sus familias y compañeros del estudio, han ayudado a los médicos de la investigación a responder preguntas importantes acerca de la enfermedad de Alzheimer y crenezumab, como la eficacia y la tolerancia de crenezumab en el tratamiento de personas con enfermedad de Alzheimer.

Información esencial sobre el estudio

- En el estudio (conocido como estudio CREAD) se comparó un tratamiento en investigación, llamado crenezumab, con un placebo (un tratamiento de simulación con el mismo aspecto que crenezumab pero que no contenía medicamento) en personas con enfermedad de Alzheimer incipiente (de enfermedad de Alzheimer incipiente a enfermedad de Alzheimer leve).
- El estudio CREAD se llevó a cabo para ver si el medicamento del estudio, llamado crenezumab, era eficaz y bien tolerado. Los médicos de la investigación compararon el medicamento del estudio con un placebo en personas con enfermedad de Alzheimer incipiente.
- En el estudio CREAD participó un total de 813 personas de entre 50 y 85 años con enfermedad de Alzheimer incipiente de 30 países.
- De las 813 personas que participaron en el estudio CREAD, 409 se eligieron aleatoriamente para recibir un placebo y 404 personas para recibir crenezumab.
- Se llevó a cabo un análisis de los datos del estudio CREAD en algún momento del proceso antes de la finalización del estudio, y demostró que crenezumab era seguro (los efectos secundarios que experimentaron las personas que tomaron crenezumab fueron similares a los de las personas que tomaron placebo), pero también demostró que crenezumab no era eficaz (que era improbable que ayudara a personas con enfermedad de Alzheimer prodrómica o leve).
- Por este motivo, el estudio CREAD se detuvo de forma prematura (junto con otros estudios de crenezumab).
 - También se puso fin a un estudio de diseño similar llamado CREAD2.
 - Un número reducido de personas completó el estudio CREAD y se unió a otro estudio llamado extensión abierta (EA) de CREAD, en el que todas las personas recibieron tratamiento con crenezumab. La EA de CREAD se suspendió al mismo tiempo que el estudio CREAD. Puesto que eran pocas

(149 personas) las personas que habían entrado en la EA de CREAD, no había suficientes datos de la EA de CREAD para llevar a cabo cualquier análisis.

- Cuando se puso fin al estudio CREAD, 173 personas habían completado el estudio.
 - Un total de 88 de 409 personas (22 %) del grupo de placebo y 85 de 404 personas (21 %) del grupo de crenezumab completaron el estudio.
- Un total de 5 de 405 personas (1,2 %) que tomaron un placebo y 3 de 404 personas (1 %) que tomaron crenezumab experimentaron un efecto secundario grave considerado relacionado con el estudio. La mayoría de los efectos secundarios se toleraron bien (lo que significa que fueron de intensidad leve a moderada) y fueron similares a los observados en estudios previos de crenezumab.

1. Información general acerca del estudio

¿Por qué se llevaron a cabo los estudios CREAD?

Los estudios han demostrado que las personas con enfermedad de Alzheimer tienen niveles anómalos de proteína amiloide, que se agrupa para formar acumulaciones (oligómeros) y agrupaciones (placas de amiloide) en el cerebro.

El estudio CREAD se llevó a cabo para comprobar si el medicamento del estudio, llamado crenezumab, sería eficaz y bien tolerado en la ralentización de la acumulación de amiloide en el cerebro y la progresión de los síntomas.

¿Cuál fue el medicamento del estudio?

En CREAD se analizó el medicamento del estudio llamado crenezumab.

El crenezumab se comparó con un placebo:

- el placebo tenía el mismo aspecto que el crenezumab; sin embargo, el placebo no contenía medicamentos activos.
- Las personas que recibieron placebo se consideraron un «grupo de control» para contribuir a comprender mejor si los efectos observados en personas tratadas con crenezumab se debían a crenezumab y no era probable que se produjeran al azar.

¿Qué querían averiguar los médicos de la investigación en CREAD?

En estudios previos se ha sugerido que crenezumab fue mejor en el tratamiento de personas con enfermedad de Alzheimer incipiente (de enfermedad de Alzheimer prodrómica a enfermedad de Alzheimer leve) que en aquellas con enfermedad más avanzada.

Las principales cuestiones que los médicos de la investigación querían responder fueron:

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

¿Qué tipo de estudio fue?

Este estudio fue un estudio de fase III, lo que significa que el crenezumab se había estudiado en un número más pequeño de personas con enfermedad de Alzheimer antes de este estudio. En este estudio, un mayor número de personas con enfermedad de Alzheimer tomó un placebo o crenezumab para averiguar de qué manera el crenezumab afecta a los síntomas de las personas con enfermedad de Alzheimer incipiente y acerca de los efectos secundarios del crenezumab. Este estudio se llevó a cabo para contribuir a comprender si el crenezumab debe aprobarse para que los médicos se lo administren a personas con enfermedad de Alzheimer incipiente.

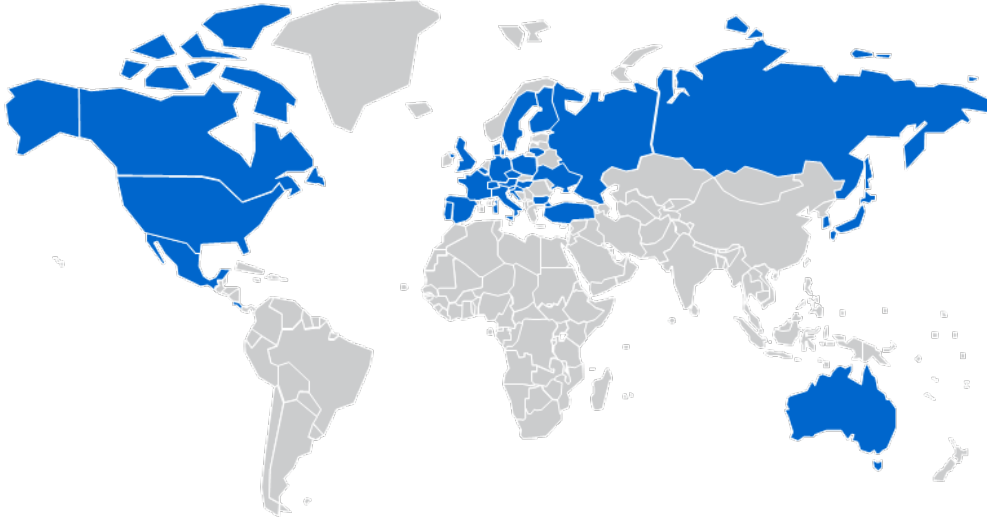
El estudio fue «aleatorizado», lo que significa que se decidió al azar si los participantes recibían el placebo o el crenezumab, como a cara o cruz. La elección al azar de los medicamentos del estudio que toman las personas hace más probable que los tipos de personas de ambos grupos (p. ej., edad, raza) sean una mezcla similar. Aparte de los medicamentos exactos que se analizan en cada grupo, el resto de los aspectos de la asistencia fueron los mismos entre los grupos.

En este estudio se analizaron los resultados de los participantes que tomaron placebo y se compararon con los resultados de los participantes que tomaron crenezumab.

Este estudio también fue «doble ciego», es decir, ni los participantes ni los médicos de la investigación supieron quién recibió placebo o quién crenezumab. El objetivo fue asegurarse de que los resultados del estudio no se vieron influenciados de modo alguno.

¿Cuándo y dónde se llevó a cabo el estudio CREAD?

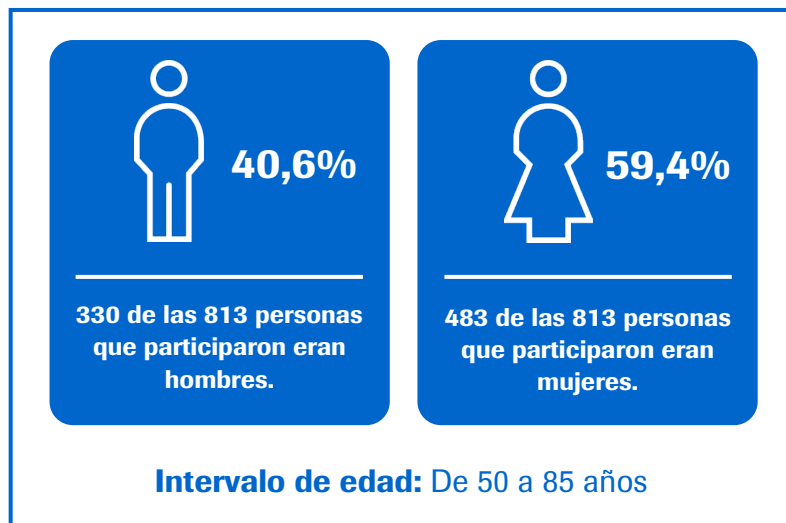
El estudio CREAD comenzó en marzo de 2016 y finalizó en mayo de 2019. Se llevó a cabo en 260 centros de estudio de 30 países de Asia, Europa y Norteamérica. En el mapa siguiente se muestran los países incluidos.



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

2. ¿Quién participó en el estudio CREAD?

Un total de 813 adultos con enfermedad de Alzheimer incipiente 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 diagnóstico de enfermedad de Alzheimer incipiente (también conocida como enfermedad de Alzheimer prodrómica o leve)
- tenían niveles altos de amiloide en el cerebro, confirmado por una de las siguientes pruebas:
 - un análisis del líquido cefalorraquídeo recogido mediante una aguja introducida entre dos huesos vertebrales de la zona lumbar de la espalda.
 - una exploración cerebral.
- estaban en contacto frecuente con un compañero del estudio comprometido que pudiera proporcionar información sobre el progreso de la persona

Las personas no podían participar en el estudio si:

- tenían otras enfermedades causadas por una función anómala del cerebro, la columna vertebral o los nervios.
- tenían otras enfermedades como cánceres, así como enfermedades cardíacas, hepáticas, inmunitarias y metabólicas.

3. ¿Qué sucedió durante el estudio CREAD?

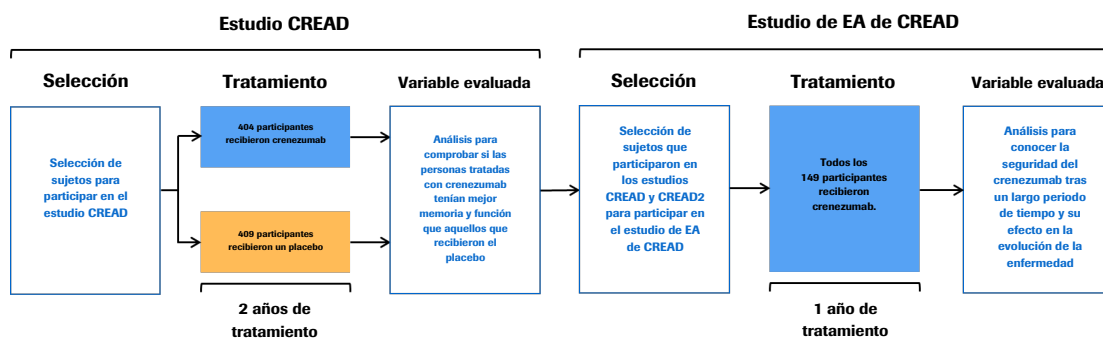
Estudio CREAD

Durante el estudio CREAD, las personas se separaron de forma aleatoria en 2 grupos y se les administró placebo o crenezumab. Ningún participante del estudio ni los médicos de la investigación implicados supieron qué grupo estaban recibiendo el placebo y cuál el crenezumab. El objetivo fue asegurarse de que las personas participantes en el estudio y los médicos de la investigación implicados no pudieran influir en los resultados del estudio.

Estudio de EA de CREAD

A las personas que completaron el estudio CREAD se las invitó a participar en el estudio de EA de CREAD y todos los que participaron en el estudio de EA de CREAD recibieron crenezumab. El estudio se realizó para comprobar si el crenezumab seguiría siendo seguro después de un periodo de tiempo más prolongado y para ver de qué manera afecta el crenezumab a la evolución de la enfermedad de Alzheimer. Tanto los participantes como los médicos de la investigación implicados en el estudio de EA de CREAD sabían que todos los participantes recibían crenezumab en esta parte del estudio. Los datos del estudio de EA de CREAD no se publicaron porque el número de participantes del estudio de EA de CREAD era demasiado pequeño cuando se suspendió de manera prematura.

El estudio CREAD se suspendió de manera prematura en enero de 2019 antes de que ninguna persona participante en el estudio alcanzara los 2 años de tratamiento. El estudio se suspendió después de un análisis de los datos que se habían recogido, llamado análisis intermedio, que demostró que era improbable que el crenezumab proporcionara ningún beneficio a las personas con enfermedad de Alzheimer incluso si todas completaran los 2 años de tratamiento.



4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio CREAD?

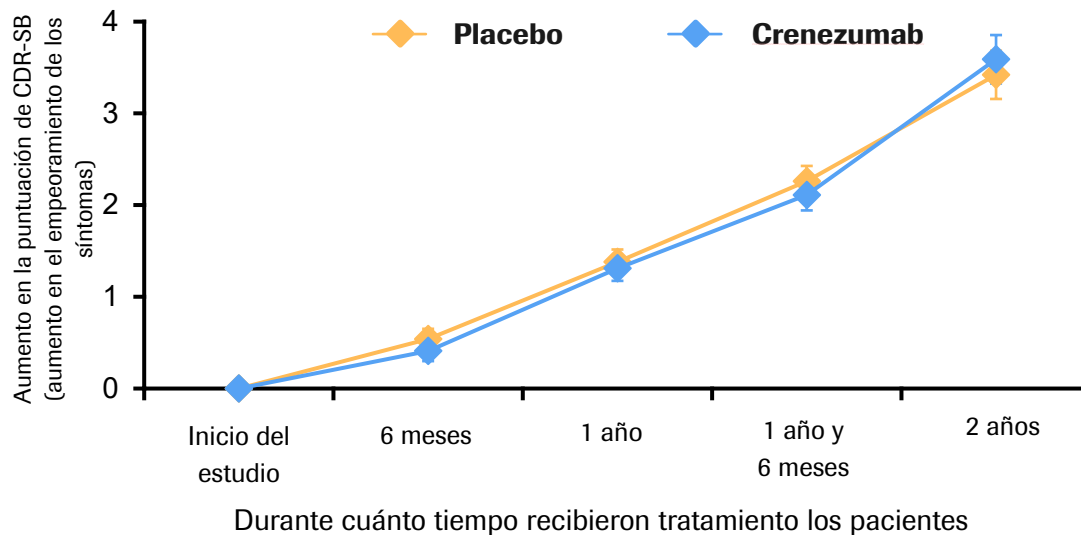
Pregunta: ¿De qué manera afecta el crenezumab a los síntomas de la enfermedad de Alzheimer incipiente cuando se administra durante un máximo de 2 años?

Los médicos de la investigación utilizaron una prueba llamada de suma de casillas de la valoración clínica de la demencia (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes, CDR-SB) para medir el cambio en los síntomas de los participantes a lo largo de 2 años.

El CDR es un cuestionario que analiza los síntomas de seis categorías (memoria; orientación; criterio y resolución de problemas; asuntos sociales; hogar y aficiones; y cuidado personal). Cada dominio se puntúa en una escala de 0 (ausencia de síntomas) a 3 (síntomas intensos). Las puntuaciones se suman para dar un total máximo de 18 y las puntuaciones más altas indican peores síntomas.

La figura siguiente muestra los cambios en la puntuación de la CDR-SB en personas tratadas con placebo o crenezumab a lo largo de dos años, hasta la finalización del estudio en enero de 2019.

No hubo diferencias en el cambio en la puntuación de CDR-SB entre los grupos de placebo y de crenezumab durante hasta 2 años. Todos los participantes del estudio experimentaron un empeoramiento similar de los síntomas.



Los médicos de la investigación también utilizaron algunas otras pruebas combinadas con información que proporcionaron los cuidadores acerca de las habilidades de memoria y

pensamiento de los participantes del estudio (cuestionarios cumplimentados durante las visitas al centro) para evaluar sus síntomas. Los ejemplos de estas pruebas incluyeron 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 más pequeños de personas para ver si había alguna diferencia.

Incluso cuando se analizaron otras pruebas o estos grupos de personas más pequeños, no hubo diferencias entre los grupos de placebo y de crenezumab a lo largo del tiempo. Por ejemplo, no importaba si una persona tenía enfermedad de Alzheimer prodrómica o leve al inicio, ya que los resultados fueron los mismos.

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

En el estudio CREAD se investigó la seguridad del crenezumab mediante el registro del número de efectos secundarios (o «acontecimientos adversos») y, especialmente, el número de efectos secundarios graves que las personas experimentaron durante el estudio.

Los efectos secundarios o «acontecimientos adversos» son problemas médicos indeseados (como dolor de cabeza) que pueden producirse en pacientes que reciben los medicamentos del estudio o placebo. Se describen en este resumen porque el médico de la investigación considera que los efectos secundarios estuvieron relacionados con los tratamientos del estudio (el tratamiento del estudio es el placebo o el crenezumab) en el estudio.

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

Los efectos secundarios pueden ser de leves a muy graves y pueden ser diferentes de una persona a otra. Los efectos secundarios graves son efectos secundarios potencialmente mortales o que 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. Se trata de aquellos que se producen durante el periodo del estudio y que los médicos de la investigación consideran que pueden haber estado relacionados con el tratamiento recibido.

Es importante ser consciente de que los efectos secundarios aquí descritos son de este estudio único. Por tanto, los efectos secundarios aquí mostrados 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 es potencialmente mortal, requiere atención hospitalaria o provoca problemas duraderos.

Durante este estudio, de todos los participantes que recibieron al menos 1 dosis dentro 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.

En la tabla siguiente se muestran todos los efectos secundarios graves que los médicos de la investigación consideraron relacionados con el tratamiento del estudio en los grupos tanto de placebo como de crenezumab. Algunas personas experimentaron más de un efecto secundario, lo que significa que se incluyen en más de una fila de la tabla.

Efectos secundarios graves relacionados con el tratamiento del estudio

Efectos secundarios graves notificados en este estudio	Personas que tomaron placebo (405 personas en total)	Personas que tomaron crenezumab (404 personas en total)
Neumonía	Menos del 1 % (1 de las 405 personas de este grupo de tratamiento)	Menos del 1 % (2 de las 404 personas de este grupo de tratamiento)
Reacción alérgica intensa	Menos del 1 % (1 de 405)	0 % (0 de 404)
Hemorragia de la superficie del cerebro	Menos del 1 % (1 de 405)	0 % (0 de 404)
Falta de riego sanguíneo 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)
Hipotensión arterial	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)

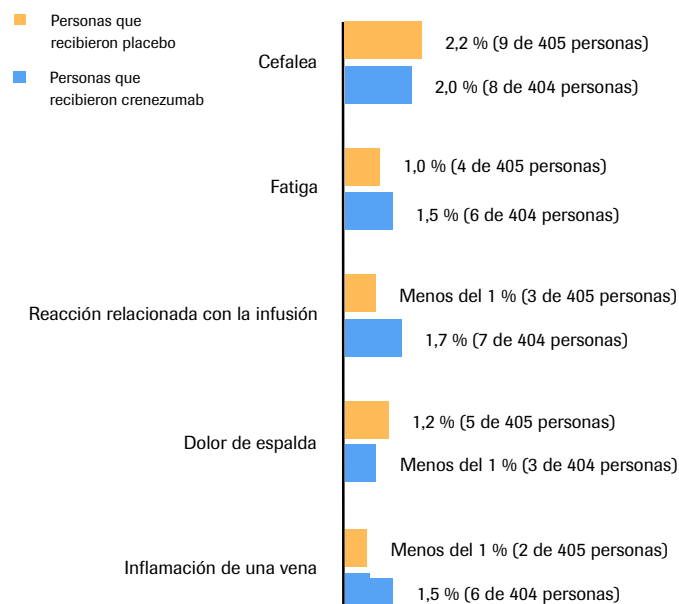
Un total de 13 personas falleció durante el estudio. Los médicos de la investigación consideraron que todas las muertes producidas se debieron a causas distintas del tratamiento con el fármaco del estudio.

Efectos secundarios más frecuentes relacionados con el tratamiento del estudio

Durante este estudio, de todos los participantes que recibieron al menos 1 dosis dentro de los grupos de placebo o crenezumab, 72 (17,8 %) participantes experimentaron un efecto secundario considerado relacionado con el tratamiento del estudio en el grupo de placebo en comparación con 78 (19,3 %) participantes del grupo de crenezumab.

Los efectos secundarios más frecuentes considerados relacionados con el tratamiento del estudio según los médicos de la investigación se muestran en el siguiente gráfico. Se trata de los 4 efectos secundarios más frecuentes entre los grupos tanto de placebo como de crenezumab que experimentaron 5 o más personas. Algunas personas tuvieron más de un efecto secundario, lo que significa que se incluyen en más de una fila del gráfico.

Efectos secundarios más frecuentes relacionados con el tratamiento del estudio



Otros efectos secundarios

En el estudio se demostró que el crenezumab fue bien tolerado en la dosis estudiada. Todos los tipos de efectos secundarios notificados durante este estudio fueron similares a los descritos en otros estudios de crenezumab (por ejemplo, cefaleas y caídas).

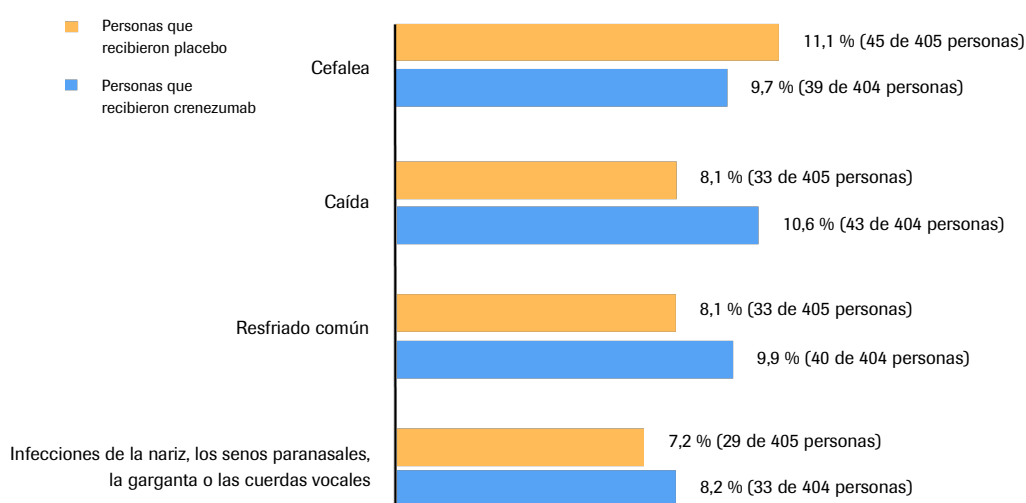
La mayoría de los efectos secundarios fueron de leves a moderados (como cefaleas o resfriados comunes), lo que significa que fueron fáciles de tratar en caso necesario, y las personas se recuperaron rápidamente.

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

En total, 337 de las 405 personas (83 %) que recibieron placebo presentaron al menos 1 efecto secundario y 347 de las 404 personas (86 %) que recibieron crenezumab presentaron al menos 1 efecto secundario (véanse la tabla y el gráfico siguientes para ver el número, los tipos de efectos secundarios y los efectos secundarios más frecuentes de este estudio). Se produjo un total de 1656 efectos secundarios en personas que recibieron placebo y 1892 efectos secundarios en los que recibieron crenezumab.

Número de personas con efectos secundarios en este estudio

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

Efectos secundarios más frecuentes de este estudio

Un total de 17 personas tratadas con placebo y 15 personas que recibieron crenezumab experimentaron efectos secundarios que provocaron la suspensión del tratamiento. Los efectos secundarios más frecuentes que provocaron que las personas suspendieran el tratamiento fueron agitación y pérdida del conocimiento. 1 persona que recibió placebo y 2 personas que recibieron crenezumab experimentaron agitación. 2 personas que recibieron placebo y ninguna persona que recibió crenezumab experimentaron pérdida del conocimiento. Otros efectos secundarios no se produjeron en más de una persona.

Las anomalías en estudios de imagen relacionadas con amiloides (Amyloid-related imaging abnormalities, ARIA) son una clase de efecto secundario que experimentan a veces las personas que reciben fármacos similares al crenezumab y que son visibles en el cerebro durante las exploraciones de RM. Los dos tipos de ARIA son ARIA-E, que es la acumulación de líquido en el cerebro, y ARIA-H, que consiste en un pequeño sangrado en el cerebro. Una persona tratada con placebo y 1 persona que recibió crenezumab

experimentaron un acontecimiento leve de ARIA-E que se resolvió en 1 mes. Se observó ARIA-H en 31 personas tratadas con placebo y en 39 personas que recibieron crenezumab.

Puede encontrar más información sobre otros efectos secundarios (que no se muestran en las secciones anteriores) en los sitios web indicados al final de este resumen (véase la sección 8).

6. ¿De qué manera ha contribuido el estudio CREAD a la investigación?

El crenezumab no tuvo beneficios cuando se administró cada mes durante un máximo de 2 años a personas con enfermedad de Alzheimer incipiente (de enfermedad de Alzheimer prodrómica a enfermedad de Alzheimer leve). A pesar de no haber beneficio con el tratamiento con crenezumab, esta información es importante para la comunidad de investigación y se suma a nuestros conocimientos sobre la enfermedad de Alzheimer y la función de los medicamentos del estudio como el crenezumab.

7. ¿Está previsto realizar otros estudios de crenezumab?

En un estudio sigue evaluándose la eficacia de crenezumab y su seguridad en personas con una mutación genética que causa enfermedad de Alzheimer de forma más temprana que otras formas de enfermedad de Alzheimer. Los participantes comenzaron en este ensayo antes de que apareciera cualquier síntoma. Puede consultar más información sobre este estudio en el sitio web ClinicalTrials.gov ([ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01998841](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01998841)). Sin embargo, este estudio sigue en curso, por lo que los resultados y la información sobre cómo se llevó a cabo este estudio no están aún disponibles.

En este momento no está previsto realizar otros estudios de crenezumab.

8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Puede encontrar más información sobre este estudio en los sitios web indicados 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 idéntico CREAD2, consulte el resumen de CREAD2 disponible en: <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 en el que se incluirán resultados más detallados de CREAD y CREAD2 se publicará en una revista científica.

¿Con quién puedo contactar si tengo preguntas acerca de este estudio?

Si tiene más preguntas después de leer este resumen:

- Visite la plataforma ForPatients y complimente 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 en su oficina local de Roche.

Si ha participado en el estudio CREAD y tiene cualquier pregunta sobre los resultados: hable con el médico o el personal de investigación del hospital o la clínica del estudio.

Si tiene preguntas sobre su tratamiento: hable con el médico responsable de su tratamiento.

¿Quién organizó y financió el estudio?

El estudio lo organizó y financió F. Hoffmann-La Roche Ltd, que tiene su sede en Basilea, Suiza.

Título completo del estudio y otra información identificativa.

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

El estudio se conoce como «CREAD».

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