

Resultados de estudo clínico – Resumo

Um estudo para analisar a eficácia e a segurança do crenezumabe em pessoas com doença de Alzheimer precoce (CREAD2)

Sobre este resumo

Este é um resumo dos resultados de um ensaio clínico (chamado de “estudo” neste documento) escrito para:

- Pessoas do público geral
- Pessoas que participaram do estudo.

Este estudo começou em março de 2017 e terminou em junho de 2019. Este resumo foi escrito após o término do estudo e representa os resultados finais do estudo que foram totalmente analisados.

Nenhum estudo isolado pode identificar todos os riscos e benefícios de um tratamento investigacional (também conhecido como medicamento de estudo). É necessário um grande número de pessoas em muitos estudos para descobrir tudo o que precisamos saber. Os resultados de um estudo podem ser diferentes dos de outros estudos.

- **Isso significa que você não deve tomar decisões com base neste resumo – sempre converse com o seu médico antes de tomar qualquer decisão sobre o seu tratamento.**

Índice deste resumo

1. Informações gerais sobre o estudo
2. Quem participou do estudo CREAD2?
3. O que aconteceu durante o estudo CREAD2?
4. Quais foram os resultados do estudo CREAD2?
5. Quais foram os efeitos colaterais no estudo CREAD2?
6. Como o estudo CREAD2 ajudou a pesquisa?
7. Há planos para outros estudos de crenezumabe?
8. Onde posso encontrar mais informações?

Glossário

- ARIA = anormalidades de imagem relacionadas à amiloide; uma classe de efeito colateral que às vezes ocorre em pessoas que recebem medicamentos de estudo semelhantes ao crenezumabe e é evidente em um exame de imagem do cérebro
- CDR-SB = soma das caixas da escala de avaliação clínica da demência; um teste para entender a gravidade de um sintoma de demência do paciente

Agradecemos às pessoas que participaram do estudo

As pessoas que participaram deste estudo, seus familiares e acompanhantes do estudo ajudaram os médicos pesquisadores a responder a questões importantes sobre a doença de Alzheimer e o crenezumabe, como, por exemplo, se o crenezumabe é eficaz e bem tolerado no tratamento de pessoas com doença de Alzheimer.

Principais informações sobre o estudo

- O estudo (conhecido como estudo CREAD2) teve o desenho idêntico ao de outro estudo chamado CREAD e comparou o medicamento de estudo, chamado crenezumabe, com um placebo (um tratamento simulado que parecia com o crenezumabe, mas não continha o medicamento) em pessoas com doença de Alzheimer precoce (de doença de Alzheimer prodrômica a doença de Alzheimer leve).
- O estudo CREAD2 foi realizado para verificar se o medicamento de estudo chamado crenezumabe foi eficaz e bem tolerado. Os médicos pesquisadores compararam o medicamento de estudo com um placebo em pessoas com doença de Alzheimer precoce.
- Participou do estudo CREAD2 um total de 806 pessoas, com idades entre 50 e 85 anos, de 27 países, que tinham doença de Alzheimer precoce.
- Das 806 pessoas que participaram do estudo CREAD2, 399 foram escolhidas aleatoriamente para receber um placebo e 407 foram escolhidas aleatoriamente para receber crenezumabe.
- O estudo CREAD2 foi interrompido antes do planejado porque uma análise dos resultados do estudo idêntico CREAD (que estava mais próximo da conclusão) mostrou que o crenezumabe não foi eficaz (improvável que ajudasse pessoas com doença de Alzheimer leve ou prodrômica).
- Por esse motivo, os estudos CREAD e CREAD2 foram interrompidos antecipadamente (junto com a extensão aberta CREAD, um estudo no qual todos receberam crenezumabe e nenhum participante recebeu placebo).
 - No momento em que o estudo CREAD2 foi interrompido, nenhum participante havia completado o estudo.
- Quando os resultados do estudo CREAD2 foram analisados, não houve diferença entre a capacidade de memória e de raciocínio de pessoas que receberam um placebo em comparação com as que receberam crenezumabe.

- Menos de 1% das pessoas (3 de 398 pessoas) que receberam placebo e menos de 1% das pessoas (3 em 404 pessoas) que receberam crenezumabe tiveram um efeito colateral grave, considerado relacionado ao estudo. A maioria dos efeitos colaterais foi bem tolerada (o que significa que eles eram de gravidade leve a moderada) e foi semelhante aos observados em estudos anteriores de crenezumabe.

1. Informações gerais sobre o estudo

Por que os estudos CREAD foram realizados?

Estudos mostraram que pessoas com doença de Alzheimer têm níveis anormais de proteína amiloide, que se reúne formando pequenos aglomerados (oligômeros) e agrupamentos (placas amiloides) no cérebro.

Os estudos CREAD e CREAD2 foram realizados para testar se o medicamento de estudo, chamado crenezumabe, seria bem tolerado e eficaz em retardar o acúmulo de amiloide no cérebro e a progressão dos sintomas.

Qual foi o medicamento de estudo?

O medicamento de estudo chamado crenezumabe foi testado no CREAD2.

O crenezumabe foi comparado com um placebo:

- O placebo se parecia com o crenezumabe; no entanto, não continha nenhum medicamento ativo.
- As pessoas que receberam placebo foram consideradas como “grupo-controle”, para ajudar a entender melhor se os efeitos observados em pessoas que receberam crenezumabe foram devidos ao crenezumabe e improváveis de ser por acaso.

O que os médicos pesquisadores queriam descobrir no CREAD2?

Estudos anteriores sugeriram que o crenezumabe era melhor no tratamento de pessoas com doença de Alzheimer precoce (de doença de Alzheimer prodrômica a doença de Alzheimer leve) do que pessoas com doença mais avançada.

As principais perguntas a que os médicos pesquisadores queriam responder eram:

1. Como o crenezumabe afeta os sintomas de pessoas com doença de Alzheimer precoce quando administrado todos os meses por dois anos?
2. Quais são os efeitos colaterais do crenezumabe quando administrado a pessoas com doença de Alzheimer precoce todos os meses por dois anos?

Que tipo de estudo foi esse?

Este estudo foi um estudo de “Fase 3”. Isso significa que o crenezumabe foi testado em um número menor de pessoas com doença de Alzheimer antes deste estudo. Neste estudo, um número maior de pessoas com doença de Alzheimer tomou um placebo ou crenezumabe – isso foi feito para descobrir como o crenezumabe afeta os sintomas de pessoas com doença de Alzheimer e os efeitos colaterais do crenezumabe. Este estudo foi realizado para ajudar a compreender se o crenezumabe deve ser aprovado para administração pelos médicos a pessoas com doença de Alzheimer precoce.

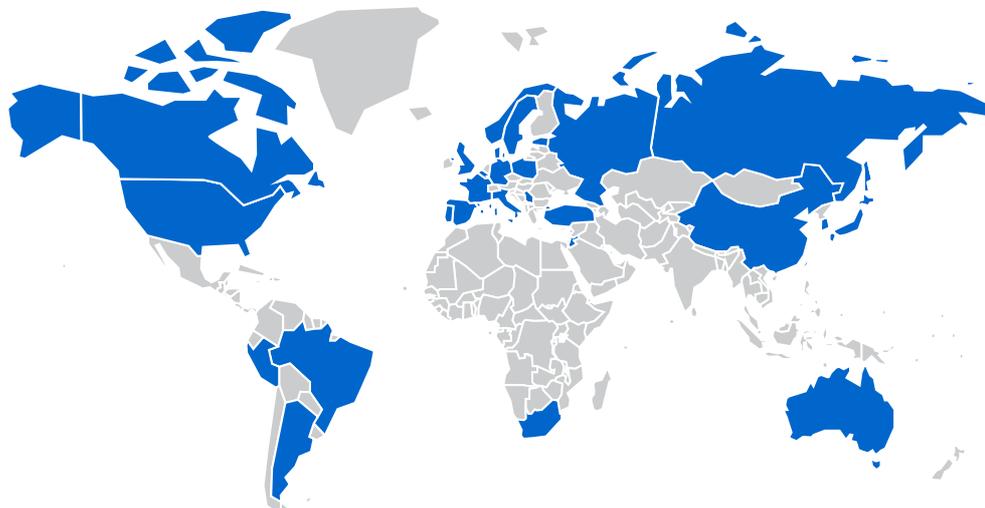
O estudo foi “randomizado”. Isso significa que foi decidido por acaso se os participantes receberiam o placebo ou o crenezumabe – como jogar cara ou coroa. A escolha aleatória dos medicamentos de estudo que as pessoas receberão aumenta a probabilidade de os tipos de pessoas em ambos os grupos (por exemplo, idade, raça) serem uma mistura semelhante. Além dos medicamentos exatos testados em cada grupo, todos os outros aspectos do cuidado foram os mesmos entre os grupos.

Este estudo analisou os resultados dos participantes que receberam um placebo e os comparou com os resultados dos participantes que receberam crenezumabe.

Este estudo também foi “duplo-cego”. Isso significa que nem os participantes nem os médicos pesquisadores sabiam quem recebeu placebo ou crenezumabe. Isso foi feito para garantir que os resultados do estudo não fossem influenciados de alguma forma.

Quando e onde foi realizado o estudo CREAD2?

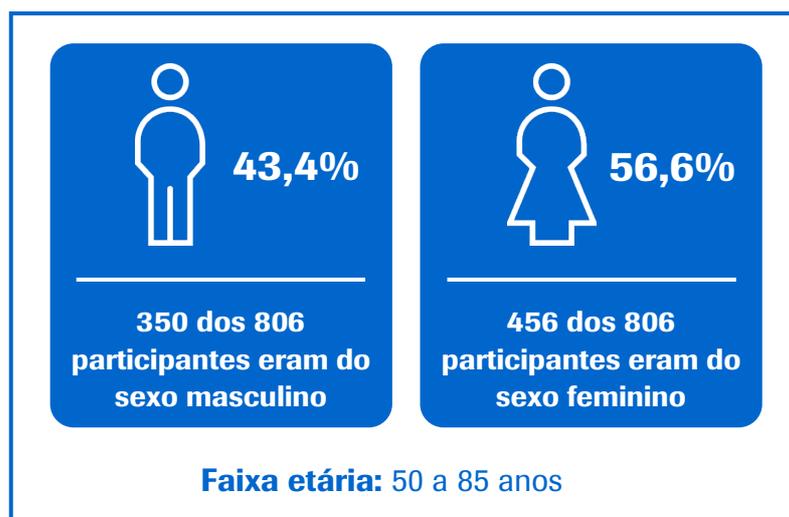
O CREAD2 começou em março de 2017 e terminou em junho de 2019. Foi realizado em 209 centros de estudo em 27 países na África, Ásia, Europa, América do Norte e América do Sul. O mapa a seguir mostra os países que foram incluídos.



Argentina	Estônia	Noruega	Espanha
Austrália	França	Peru	Suécia
Bélgica	Alemanha	Polônia	Taiwan
Brasil	Israel	Portugal	Turquia
Canadá	Itália	Rússia	Reino Unido
China	Japão	Sérvia	Estados Unidos da Améri
Dinamarca	República da Coreia	África do Sul	

2. Quem participou do estudo CREAD2?

Participou do estudo CREAD2 um total de 806 adultos com doença de Alzheimer precoce.



As pessoas poderiam participar do estudo se:

- tivessem entre 50 e 85 anos de idade no início do estudo
- tivessem perda de memória e recebessem diagnóstico de doença de Alzheimer precoce (também conhecida como doença de Alzheimer prodrômica ou leve)
- tivessem níveis elevados de amiloide no cérebro, confirmados por um dos seguintes testes:
 - uma análise do líquido cefalorraquidiano coletado com uma agulha inserida entre duas vértebras lombares
 - um exame de imagem do cérebro
- tivessem contato frequente com um acompanhante do estudo comprometido que pudesse fornecer informações sobre o progresso da pessoa

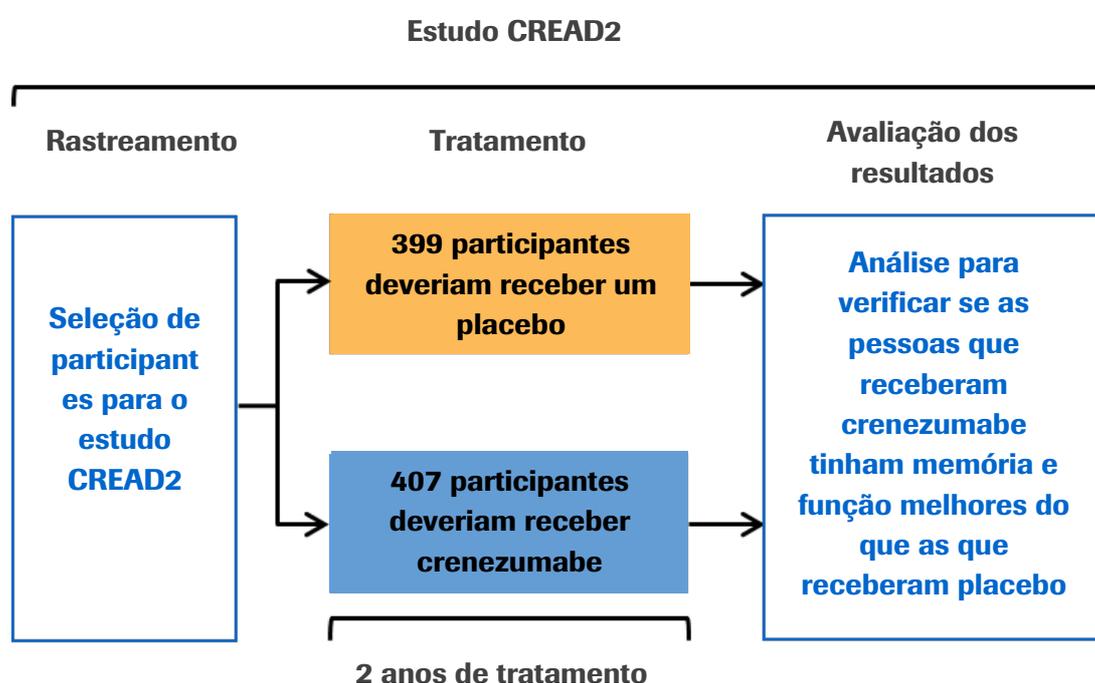
As pessoas não poderiam participar do estudo se:

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

3. O que aconteceu durante o estudo CREAD2?

Durante o estudo CREAD2, as pessoas foram divididas aleatoriamente em dois grupos e receberam um placebo ou o crenezumabe. Nem as pessoas que participaram do estudo nem os médicos pesquisadores envolvidos sabiam qual grupo estava recebendo placebo e qual grupo estava recebendo crenezumabe. Isso foi feito para garantir que os participantes do estudo e os médicos pesquisadores envolvidos não influenciassem os resultados do estudo.

O estudo CREAD, que era idêntico ao estudo CREAD2, foi interrompido precocemente após uma análise dos resultados coletados no meio do estudo (chamada de análise interina) mostrar que é improvável que o crenezumabe forneça qualquer benefício a pessoas com doença de Alzheimer, mesmo que todas completassem dois anos de tratamento. Por esta razão, os participantes do estudo CREAD2 pararam de receber o tratamento no início de janeiro de 2019 e as avaliações finais terminaram em junho de 2019, antes de todos os participantes do estudo completarem dois anos de tratamento.



4. Quais foram os resultados do estudo CREAD2?

Pergunta: Como o crenezumabe afeta os sintomas da doença de Alzheimer precoce quando administrado por até 1 ano e 6 meses?

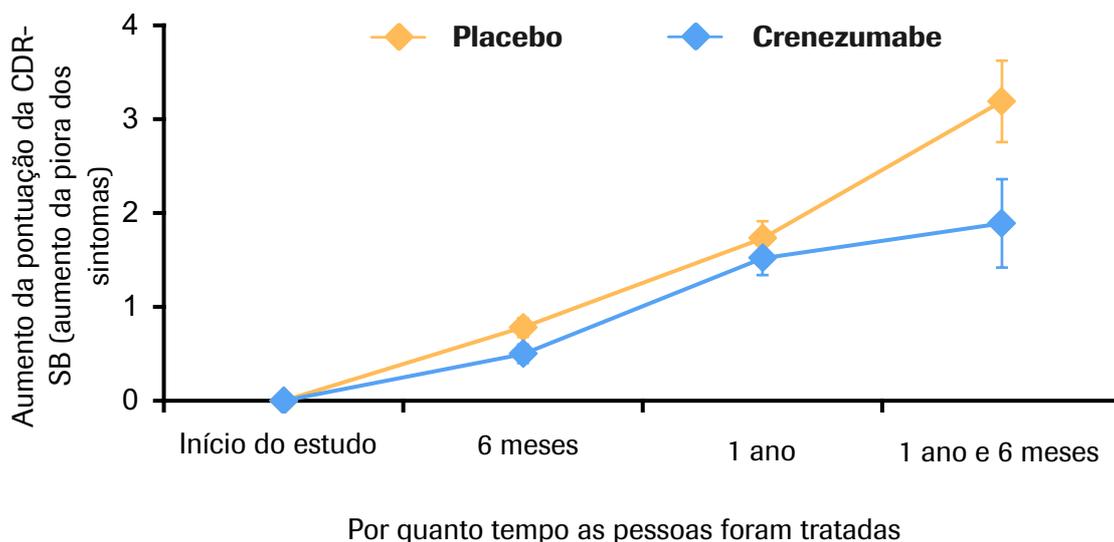
Os médicos pesquisadores usaram um teste chamado soma das caixas da escala de avaliação clínica da demência (CDR-SB) para avaliar a mudança nos sintomas dos

participantes ao longo de dois anos. No entanto, nenhum participante chegou a dois anos de tratamento porque o CREAD2 foi interrompido antecipadamente.

A CDR é um questionário que analisa os sintomas em seis categorias (memória; orientação; julgamento e resolução de problemas; assuntos comunitários; casa e hobbies; e cuidados pessoais). Cada domínio é pontuado em uma escala de 0 (sem sintomas) a 3 (sintomas graves). As pontuações são somadas, chegando a um total máximo de 18, com pontuações mais altas indicando sintomas piores.

A figura abaixo mostra as mudanças da pontuação CDR-SB em pessoas tratadas com placebo ou crenezumabe por até 1 ano e 6 meses, até a interrupção do estudo em janeiro de 2019.

Não houve diferença na mudança da pontuação da CDR-SB entre os grupos de placebo e de crenezumabe por até 1 ano e 6 meses. Todos que participaram do estudo apresentaram um agravamento semelhante dos sintomas.



Embora o gráfico faça parecer que houve um benefício do crenezumabe em relação ao placebo em 1 ano e 6 meses, os resultados não são confiáveis porque nenhum participante chegou ao fim do estudo. O número de pessoas tratadas com crenezumabe que chegaram a 1 ano e 6 meses no CREAD2 foi baixo (12 pessoas). Os resultados do estudo CREAD (que estava mais adiantado quando foi interrompido) também forneceu evidências suficientes de que o crenezumabe não estava beneficiando pessoas com doença de Alzheimer precoce.

Os médicos pesquisadores também usaram uma série de outros testes combinados com informações fornecidas por acompanhantes do estudo sobre a capacidade de memória e de raciocínio das pessoas no estudo CREAD2 (questionários preenchidos durante as consultas clínicas) para avaliar seus sintomas. Exemplos desses testes incluíam a escala de avaliação da doença de Alzheimer e a escala das atividades da vida diária. Os médicos pesquisadores também analisaram subgrupos menores de pessoas para verificar a possibilidade de maior eficácia do crenezumabe nelas.

Mesmo analisando outros testes ou esses grupos menores de pessoas, não houve diferenças entre os grupos placebo e crenezumabe ao longo do tempo. Por exemplo, não fez diferença se uma pessoa tinha Alzheimer prodrômico ou leve no início do estudo; os resultados foram os mesmos.

5. Quais foram os efeitos colaterais no estudo CREAD2?

O estudo CREAD2 investigou a segurança do crenezumabe ao registrar o número de efeitos colaterais (ou “eventos adversos”), e, particularmente, o número de efeitos colaterais graves, que as pessoas tiveram durante o estudo.

Efeitos colaterais ou “eventos adversos” são problemas clínicos indesejados (como cefaleia) que podem suceder aos participantes que recebem os medicamentos de estudo ou placebo. Eles são descritos neste resumo porque o médico pesquisador acredita que os efeitos colaterais estavam relacionados aos tratamentos de estudo (um placebo ou o crenezumabe) no estudo.

Nem todas as pessoas neste estudo tiveram todos os efeitos colaterais.

Os efeitos colaterais podem ser leves a muito graves e podem ser diferentes de pessoa para pessoa. Efeitos colaterais graves são efeitos colaterais que ameaçam a vida ou requerem tratamento imediato ou internação hospitalar.

Os efeitos colaterais e os efeitos colaterais graves não estão necessariamente relacionados ao uso de um tratamento específico.

Em alguns casos, os efeitos colaterais podem estar relacionados ao tratamento de estudo. São aqueles que ocorrem durante o período de estudo e que os médicos pesquisadores acreditam que podem estar relacionados com o tratamento recebido.

É importante salientar que os efeitos colaterais relatados aqui são deste único estudo. Portanto, os efeitos colaterais mostrados aqui podem ser diferentes daqueles observados em outros estudos.

Efeitos colaterais graves relacionados ao tratamento de estudo

Um efeito colateral será considerado “grave” se for fatal, precisar de cuidados hospitalares ou causar problemas duradouros.

Durante este estudo, o mesmo número de pessoas nos grupos placebo e crenezumabe apresentou pelo menos um efeito colateral grave que foi considerado relacionado ao tratamento de estudo pelos médicos pesquisadores. De todos os participantes que receberam pelo menos 1 dose como parte dos grupos placebo ou crenezumabe, 3 (menos de 1%) participantes apresentaram um efeito colateral grave no grupo placebo em comparação com 3 (menos de 1%) participantes no grupo crenezumabe.

A tabela abaixo mostra todos os efeitos colaterais graves considerados relacionados ao tratamento de estudo pelos médicos pesquisadores nos grupos placebo e crenezumabe. Algumas pessoas tiveram mais de um efeito colateral. Isso significa que elas estão incluídas em mais de uma linha na tabela.

Efeitos colaterais graves relacionados ao tratamento de estudo

Efeitos colaterais graves relatados neste estudo	Pessoas que receberam placebo (total de 398 pessoas)	Pessoas que receberam crenezumabe (total de 404 pessoas)
Uma conexão anormal entre uma artéria e uma veia	Menos de 1% (1 de 398 pessoas neste grupo de tratamento)	0% (0 de 404 pessoas neste grupo de tratamento)
Infecção pulmonar	0% (0 de 398)	Menos de 1% (1 de 404)
Desidratação	0% (0 de 398)	Menos de 1% (1 de 404)
Fratura do quadril	Menos de 1% (1 de 398)	0% (0 de 404)
Pressão arterial baixa	0% (0 de 398)	Menos de 1% (1 de 404)
Formação de cicatriz nos pulmões	Menos de 1% (1 de 398)	0% (0 de 404)
Acúmulo de pus espesso no fígado	0% (0 de 398)	Menos de 1% (1 de 404)
Infecção e edema dos pulmões causados pelo vírus da gripe	0% (0 de 398)	Menos de 1% (1 de 404)
Um tipo incomum de AVC	Menos de 1% (1 de 398)	0% (0 de 404)

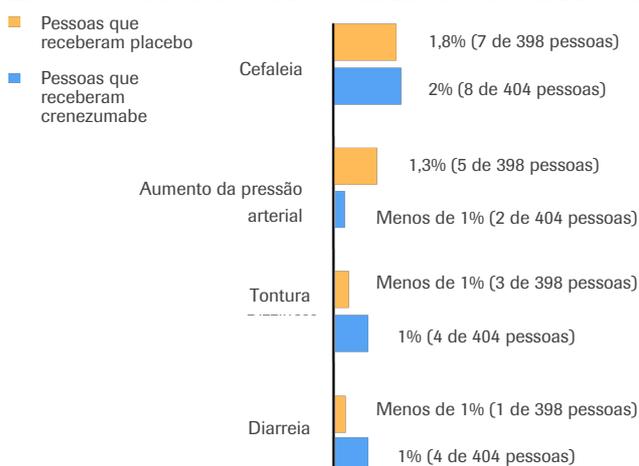
Um total de 6 pessoas foram a óbito durante o estudo. Todos os óbitos foram relatados no grupo placebo e, portanto, nenhum óbito foi considerado relacionado com o medicamento de estudo, crenezumabe.

Efeitos colaterais mais comuns relacionados ao tratamento de estudo

Durante este estudo, o mesmo número de participantes nos grupos placebo e crenezumabe apresentou um efeito colateral não grave que foi considerado relacionado ao tratamento de estudo por médicos pesquisadores. De todos os participantes que receberam pelo menos 1 dose como parte dos grupos placebo ou crenezumabe, 52 (13,1%) participantes apresentaram um efeito colateral que foi considerado relacionado ao tratamento de estudo no grupo placebo em comparação com 52 (12,9%) participantes no grupo crenezumabe.

Os efeitos colaterais mais comuns considerados relacionados ao tratamento de estudo pelos médicos pesquisadores são mostrados no gráfico a seguir. Estes são os 4 efeitos colaterais mais comuns em ambos os grupos, placebo e crenezumabe, que ocorreram em 5 ou mais pessoas. Algumas pessoas apresentaram mais de um efeito colateral. Isso significa que elas estão incluídas em mais de uma linha no gráfico.

Efeitos colaterais mais comuns relacionados ao tratamento de estudo



Outros efeitos colaterais

O estudo mostrou que o crenezumabe foi bem tolerado pelas pessoas na dose estudada. Nem todos os efeitos colaterais mencionados aqui eram necessariamente relacionados ao uso de um tratamento de estudo. Todos os tipos de efeitos colaterais relatados durante este estudo foram semelhantes aos relatados em outros estudos do crenezumabe (por exemplo, cefaleia e quedas).

A maioria dos efeitos colaterais foi leve ou moderada (como cefaleia ou resfriado comum), o que significa que foram fáceis de tratar, se necessário, e as pessoas se recuperaram rapidamente.

O número de pessoas que tiveram um ou mais efeitos colaterais foi semelhante nos grupos placebo e crenezumabe.

Das pessoas que receberam pelo menos 1 dose como parte dos grupos placebo ou crenezumabe, 291 de 398 pessoas (73,1%) que receberam placebo tiveram pelo menos 1 efeito colateral e 297 das 404 pessoas (73,5%) que receberam crenezumabe tiveram pelo menos 1 efeito colateral (consulte na tabela e no gráfico a seguir o número, os tipos e os efeitos colaterais mais comuns neste estudo). No total, 1.079 efeitos colaterais ocorreram em pessoas que receberam placebo e 974 efeitos colaterais ocorreram naquelas que receberam crenezumabe.

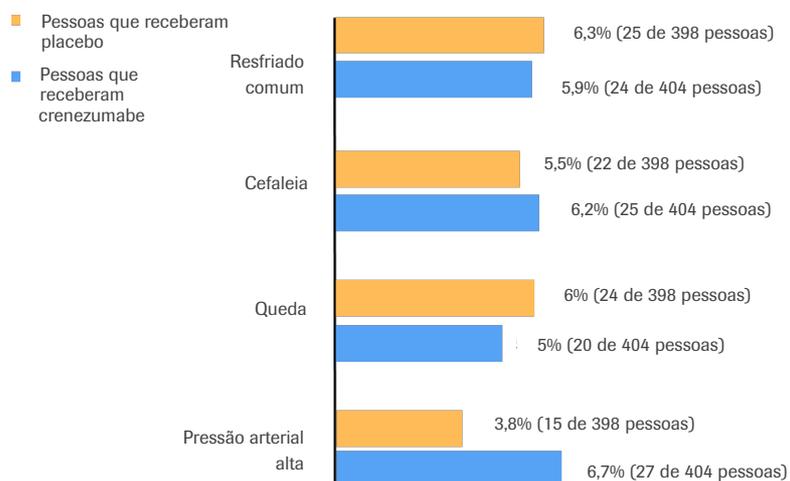
Número de pessoas que apresentaram efeitos colaterais neste estudo

	Pessoas que receberam placebo	Pessoas que receberam crenezumabe
Pelo menos 1 efeito colateral	73,1% (291 de 398 pessoas neste grupo de tratamento)	73,5% (297 de 404 pessoas neste grupo de tratamento)

CONFIDENCIAL

Efeitos colaterais graves	10,6% (42 de 398)	8,2% (33 de 404)
Efeitos colaterais considerados relacionados ao tratamento de estudo	13,1% (52 de 398)	12,9% (52 de 404)

Efeitos colaterais mais comuns neste estudo



Um total de 13 pessoas que receberam placebo e 6 pessoas que receberam crenezumabe apresentaram efeitos colaterais que as fizeram interromper o tratamento. Os efeitos colaterais mais comuns que fizeram com que as pessoas interrompessem o tratamento foram agitação, frequência cardíaca anormal, queda e dor causada por um nervo irritado. Agitação foi observada em 2 pessoas que receberam placebo e em nenhum participante que recebeu crenezumabe. Frequência cardíaca anormal ocorreu em 1 pessoa que recebeu placebo e 1 pessoa que recebeu crenezumabe. Queda ocorreu em 2 pessoas que receberam placebo e nenhum participante que recebeu crenezumabe. Dor causada por um nervo irritado foi sentida por 1 pessoa que recebeu placebo e 1 pessoa que recebeu crenezumabe. Outros efeitos colaterais que fizeram as pessoas interromper o tratamento não ocorreram em mais do que 1 pessoa.

Anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (ARIA) são uma classe de efeito colateral que às vezes ocorre em pessoas que recebem medicamentos de estudo semelhantes ao crenezumabe e é evidente em um exame de imagem do cérebro. Os dois tipos de ARIA são ARIA-E, o acúmulo de líquido no cérebro, e ARIA-H, uma pequena hemorragia no cérebro. Nenhum participante que recebeu placebo e 1 pessoa que recebeu crenezumabe apresentou ARIA-E leve que se resolveu dentro de 1 mês. ARIA-H foi observada em 23 pessoas que receberam placebo e em 20 pessoas que receberam crenezumabe.

Você pode encontrar informações sobre outros efeitos colaterais (não mostrados nas seções anteriores) nos sites listados no final deste resumo – consulte a seção 8.

6. Como o estudo CREAD2 ajudou a pesquisa?

O crenezumabe não apresentou benefícios quando administrado mensalmente por até 1 ano e 6 meses a pessoas com doença de Alzheimer precoce (de doença de Alzheimer prodrômica a doença de Alzheimer prodrômica leve). Embora não tenha havido benefício do tratamento com crenezumabe, esta informação é importante para a comunidade de pesquisa e contribui para a nossa compreensão sobre a doença de Alzheimer e o papel de medicamentos como o crenezumabe.

7. Há planos para outros estudos de crenezumabe?

Um estudo continua testando a eficácia e a segurança do crenezumabe em pessoas com uma mutação genética que causa a doença de Alzheimer mais precocemente do que outras formas da doença de Alzheimer. As pessoas deste estudo iniciaram o estudo antes do início de quaisquer sintomas. Mais informações sobre este estudo estão disponíveis no site ClinicalTrials.gov ([Identificador do ClinicalTrials.gov: NCT01998841](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01998841)). No entanto, o estudo ainda está em andamento e, por isso, os resultados e as informações sobre como o estudo foi realizado ainda não estão disponíveis.

Nenhum outro estudo do crenezumabe está planejado neste momento.

8. Onde posso encontrar mais informações?

Você pode encontrar mais informações sobre este estudo nos sites listados a seguir:

- <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>

Para obter mais informações sobre o estudo CREAD, consulte o resumo do CREAD disponível aqui: <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/cread-study--a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-ev-21662.html>

O artigo científico completo relatando resultados mais detalhados do CREAD e do CREAD2 será publicado em uma revista científica.

Com quem posso entrar em contato se tiver dúvidas sobre este estudo?

Se você ainda tiver dúvidas após a leitura deste resumo:

- Visite a plataforma ForPatients e preencha o formulário de contato – <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/a-study-of-crenezumab-versus-placebo-to-evaluate-the-efficacy-an.html>
- Entre em contato com um representante no escritório local da Roche.

Se você participou do estudo CREAD2 e tem alguma dúvida sobre os resultados: converse com o médico pesquisador ou com a equipe do hospital ou clínica do estudo.

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

Quem organizou e financiou o estudo?

O estudo foi organizado e financiado pela F. Hoffmann-La Roche Ltd, que tem sede na Basileia, Suíça.

Título completo do estudo e outras informações de identificação

O título completo deste estudo é: “Estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de grupo paralelo, da eficácia e da segurança do crenezumabe em pacientes com doença de Alzheimer prodrômica a leve”.

O estudo é conhecido como “CREAD2”.

- O número do protocolo deste estudo é: BN29553.
- O identificador do ClinicalTrials.gov deste estudo é: NCT03114657.
- O número EudraCT deste estudo é: 2016-003288-20.