

Resultados del estudio PASADENA: tratamiento con prasinezumab para la enfermedad de Parkinson en fase inicial durante 2 años

Consulte el final del resumen para ver el título completo del estudio.

Acerca de este resumen

Este resumen ofrece los resultados de un ensayo clínico (denominado "estudio" en este documento) y está redactado para:

- personas no especializadas y
- participantes del estudio.

Este resumen se basa en la información de la que se disponía en el momento de su redacción.

El estudio comenzó en junio de 2017 y este resumen incluye los resultados completos que se recopilaron hasta septiembre 2021. Este estudio aún sigue en curso en el momento de redactar este resumen; en él se presentan los resultados completos correspondientes a las partes uno y dos. El resumen se actualizará cuando finalice el estudio.

Ningún estudio puede decirnos todo acerca de los riesgos y los beneficios de un medicamento. Se necesitan muchas personas y muchos estudios para descubrir todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de otros estudios con el mismo medicamento.

- **Esto significa que no debe tomar decisiones basadas en este resumen: consúltelo siempre con su médico antes de tomar decisiones sobre su tratamiento.**

Contenido del resumen

1. Información esencial sobre este estudio
2. Información general sobre este estudio
3. ¿Quiénes participaron en este estudio?
4. ¿En qué consistió el estudio?
5. ¿Qué resultados se obtuvieron?
6. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?
7. ¿Cómo ha contribuido este estudio a la investigación?
8. ¿Está previsto hacer otros estudios? ¿Dónde puedo encontrar más información?

Glosario

Véase el final del resumen

Damos las gracias a quienes participaron en este estudio

Las personas que participaron han ayudado a los investigadores a responder preguntas importantes sobre la [enfermedad de Parkinson \(EP\)](#) y el medicamento investigado, el "prasinezumab".

Resumen

El propósito de este estudio ha sido averiguar si el medicamento en investigación, "prasinezumab", se toleraba bien y si podía disminuir la velocidad del empeoramiento de la enfermedad de Parkinson (EP) en su fase inicial.

Recibir prasinezumab durante un año no ralentizó el empeoramiento general de la enfermedad; sin embargo, este estudio demostró que el prasinezumab obtuvo una buena tolerancia y redujo el empeoramiento de los signos motores (relacionados con el movimiento) en participantes con EP en fase inicial. También se demostró que los signos motores de la EP progresaron de forma más lenta cuando los participantes del estudio recibieron tratamiento con prasinezumab durante 2 años frente a cuando lo recibieron durante solo 1 año. En función de estos resultados, Roche ha iniciado un nuevo estudio llamado PADOVA, para continuar investigando el potencial del prasinezumab a la hora de ralentizar el empeoramiento de la EP.

1. Información principal sobre este estudio

¿De qué trata este resumen?

Se trata de un resumen en lenguaje sencillo de un artículo publicado originalmente en el New England Journal of Medicine (consulte aquí el artículo: [Pagano G, et al. 2022](#)). Se habla de los resultados del ensayo clínico (estudio) PASADENA, el cual se dividió en tres partes y analizó el potencial de un nuevo tratamiento llamado prasinezumab a la hora de disminuir la velocidad a la que empeora la enfermedad de Parkinson (EP).

En la actualidad, no existen tratamientos en el mercado que ralenticen la progresión de la EP o que detengan la muerte de las células cerebrales. El prasinezumab se ha diseñado para atacar una proteína en el cerebro denominada alfa-sinucleína. Se cree que, en la EP, la alfa-sinucleína no se forma correctamente y se aglutina, lo que daña las células cerebrales. El tratamiento con prasinezumab puede impedir la formación de tales aglutinaciones y, por lo tanto, reducir la velocidad a la que las células cerebrales se dañan o mueren.

¿Qué sucedió durante el estudio PASADENA?

En el estudio PASADENA, los investigadores quisieron averiguar si el tratamiento con una dosis baja o alta de prasinezumab podía disminuir la velocidad a la que empeoraba la EP en comparación con el **placebo**. En total, 316 participantes con EP en fase inicial se dividieron en tres grupos: un grupo que recibió una dosis alta de prasinezumab, un grupo que recibió una dosis baja de prasinezumab y un grupo que recibió placebo.

El estudio PASADENA se divide en tres partes: Parte 1: 52 semanas (1 año) de tratamiento, parte 2: 104 semanas (2 años) de tratamiento y parte 3: 5 años de tratamiento. A fecha de agosto de 2022, la parte 3 del estudio aún se encuentra en curso. En este resumen se muestran a continuación los resultados de las partes 1 y 2.

Durante el transcurso del estudio, se evaluó a los participantes periódicamente para averiguar si había un empeoramiento en sus movimientos (signos y síntomas motores) y otros síntomas (síntomas no motores).

¿Qué resultados se obtuvieron?

Después de 1 año de tratamiento, los investigadores no pudieron observar una diferencia **estadísticamente significativa** entre los participantes que tomaron prasinezumab y aquellos que tomaron placebo al observar los síntomas e incapacidades generales (motores y no motores). Sin embargo, al observar solamente los signos motores, se comprobó que aquellos que tomaban prasinezumab empeoraron menos que el grupo de placebo.

Tras 2 años de tratamiento, los investigadores descubrieron que los participantes que habían tomado prasinezumab (dosis baja o alta) durante 2 años seguían teniendo un empeoramiento más lento de los signos motores en comparación con aquellos que estaban tomando placebo durante 52 semanas y luego comenzaron a tomar prasinezumab. La ralentización del empeoramiento fue similar entre quienes recibieron dosis bajas o altas de prasinezumab.

¿Qué significan los resultados del estudio?

El resultado principal de este estudio fue que el prasinezumab no ralentizó la progresión general de la EP, sino que obtuvo una buena tolerancia y ralentizó el empeoramiento de los signos motores en participantes con EP en fase inicial.

La parte 3 de este estudio está en curso y se realizarán otros análisis para conocer el efecto del prasinezumab en personas con EP en fase inicial. En función de los resultados del estudio PASADENA, en un nuevo estudio llamado PADOVA, Roche está realizando más investigaciones sobre el potencial del prasinezumab para reducir el empeoramiento de la EP.

¿Quién ha financiado este estudio?

Este estudio lo han financiado F. Hoffmann-la Roche Ltd y Prothena Biosciences Ltd, que son las primeras empresas en utilizar esta molécula específica para el tratamiento de la progresión de la EP.

Gracias a todos los participantes y a sus familiares y amigos que participaron en este estudio

Las personas que participaron en este estudio han ayudado a los investigadores a responder preguntas importantes sobre la EP y el prasinezumab.

El tratamiento con prasinezumab y su administración están en fase de investigación y aún no ha recibido la autorización normativa en ningún país. No se han establecido la eficacia ni la seguridad. La presente información no debe interpretarse como una recomendación de uso. Este resumen informa de los resultados de un solo estudio. Los resultados de este estudio pueden diferir de los de otras investigaciones. Los profesionales de la salud deben tomar decisiones de tratamiento basadas en todos los datos disponibles, no en los resultados de un solo estudio. El estudio descrito aún se encuentra en curso; por lo tanto, los resultados finales de este programa de desarrollo pueden diferir de los resultados descritos en este resumen.

2. Información general sobre este estudio

¿Cuál era el objetivo de este estudio?

Se estima que la EP afecta a más de 10 millones de personas en todo el mundo ([Parkinson's Foundation](#)). En la actualidad, no existen tratamientos que prevengan o retrasen el empeoramiento de esta enfermedad.

Los tratamientos actuales contra la EP ayudan a controlar los efectos tempranos de la enfermedad sobre la función motora, principalmente con medicamentos que reemplazan la **dopamina**, una sustancia química del cerebro que falta en personas con EP debido a la pérdida de células cerebrales. Sin embargo, a pesar del alivio de los síntomas que causan los tratamientos actuales, esto no neutraliza, ralentiza ni detiene la muerte de las células cerebrales, por lo que, a medida que la enfermedad empeora, estos medicamentos se vuelven menos efectivos para controlar los síntomas.

Los investigadores están probando nuevos medicamentos que pueden prevenir la muerte de las células cerebrales para detener o disminuir la velocidad a la que empeora la EP. El prasinezumab es uno de estos medicamentos.

¿Cuál fue el medicamento en estudio?

El fármaco que se está investigando en este estudio es el prasinezumab. Se trata de un anticuerpo que se ha diseñado para unirse a la alfa-sinucleína y ralentizar la progresión de la EP.

La alfa-sinucleína es una proteína que está presente naturalmente en el cerebro. Normalmente, se encuentra en el interior de las células cerebrales, en los extremos de las células donde se liberan los mensajeros químicos para permitir la comunicación entre las células. Los científicos aún no entienden completamente el papel de la alfa-sinucleína, pero se cree que está involucrada en la liberación de dopamina y, por lo tanto, puede ser importante en el control del movimiento.

Normalmente, la alfa-sinucleína tiene forma de espiral; sin embargo, en la EP, la proteína no se forma correctamente y se aglutina. Estas aglutinaciones se encuentran en los cerebros de los pacientes con EP cuando se examinan durante la autopsia. Pueden ser tóxicas y causar la muerte de las células cerebrales. A veces, las aglutinaciones pueden salir de la célula en la que se produjeron e introducirse en las células cerebrales próximas. Cuando esto sucede, las células próximas mueren y la EP empeora.

El prasinezumab es un anticuerpo que se une a estas aglutinaciones tóxicas de la alfa-sinucleína y puede impedir que estas dañen las células cerebrales. Esto puede ayudar a ralentizar el empeoramiento de la EP.

El prasinezumab es un fármaco inyectable: es una solución líquida que se inyecta en una vena (lo que se conoce como inyección **intravenosa** o i.v.).

¿En qué consiste el estudio PASADENA?

PASADENA es un acrónimo del título inglés: The **Phase II trial of Anti alpha-Synuclein Antibody in Early Parkinson's disease** (Ensayo en fase II para evaluar los anticuerpos anti alfa-sinucleína en la fase inicial de la enfermedad de Parkinson).

PASADENA es un ensayo clínico (es decir, un estudio) que comenzó en 2017 y se encuentra en curso. Su propósito es evaluar si un nuevo medicamento, llamado prasinezumab, podría ralentizar la velocidad a la que empeora la EP.

El estudio PASADENA consta de tres partes (consulte las figuras 1 y 2):

● **Parte 1**

Al inicio del estudio, 316 participantes con EP en fase inicial se dividieron en **tres grupos** y recibieron seguimiento durante 52 semanas (1 año):

- **Grupo 1. Placebo:** 105 participantes recibieron un placebo (es decir, un principio no activo). El placebo tiene el mismo aspecto que el medicamento del estudio, pero no contiene ningún principio activo.
- **Grupo 2. Dosis baja de prasinezumab:** 105 participantes recibieron una dosis de 1500 mg de prasinezumab (nos referimos a ellos como grupo de estudio de dosis baja).
- **Grupo 3. Dosis alta de prasinezumab:** 106 participantes recibieron una dosis de 4500 mg de prasinezumab (nos referimos a ellos como grupo de estudio de dosis alta).

La parte 1 del estudio se llevó a cabo entre junio de 2017 y noviembre de 2019. Esta parte del estudio se completó después de que todos los participantes recibieran prasinezumab o placebo durante 52 semanas y acudieran a su visita de 1 año.

● **Parte 2**

La segunda parte del estudio también tuvo una duración de 52 semanas (1 año). En total, 309 participantes de la parte 1 continuaron en la parte 2 de este estudio.

Los participantes que recibieron placebo en la parte 1 se unieron al grupo de estudio de dosis baja (1500 mg) o de dosis alta (4500 mg) de prasinezumab en la parte 2. Este grupo se denomina **grupo de inicio tardío**, ya que recibió prasinezumab, solamente después de finalizar la parte 1.

Todos los participantes que recibieron prasinezumab (en dosis altas o bajas) desde el comienzo del estudio pertenecen al **grupo de inicio temprano**.

La parte 2 se dividió en dos grupos de estudio:

- **Dosis baja de prasinezumab:** 152 participantes recibieron una dosis baja (1500 mg) de prasinezumab; de ellos, 100 participantes ya habían recibido una dosis baja de prasinezumab en la parte 1 y 52 participantes habían recibido el placebo en la parte 1.
- **Dosis alta de prasinezumab:** 157 participantes recibieron una dosis alta (4500 mg) de prasinezumab; de ellos, 104 participantes ya habían recibido una dosis alta de prasinezumab durante la parte 1 y 53 participantes habían recibido placebo en la parte 1.

La parte 2 del estudio se completó en noviembre de 2020, después de que todos los participantes de la parte 2 acudieran a la visita del segundo año (104 semanas).

● **Parte 3**

La parte 3 es una extensión de 5 años (260 semanas) del estudio en la que todos los participantes reciben una dosis baja de prasinezumab (1500 mg). Comenzó en agosto de 2020 y terminará en septiembre de 2026. El propósito de esta parte del estudio es evaluar si el prasinezumab es capaz de retrasar la progresión de la EP y cómo se tolera a largo plazo.

Figura 1. Diseño del estudio PASADENA

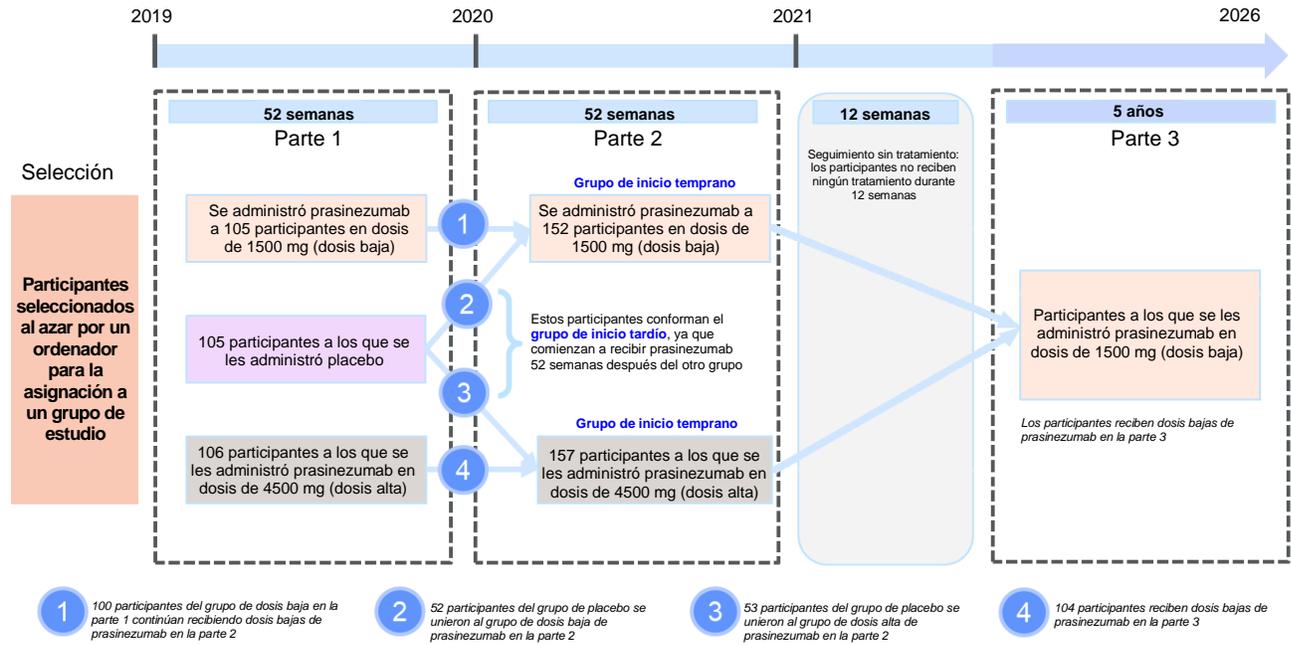
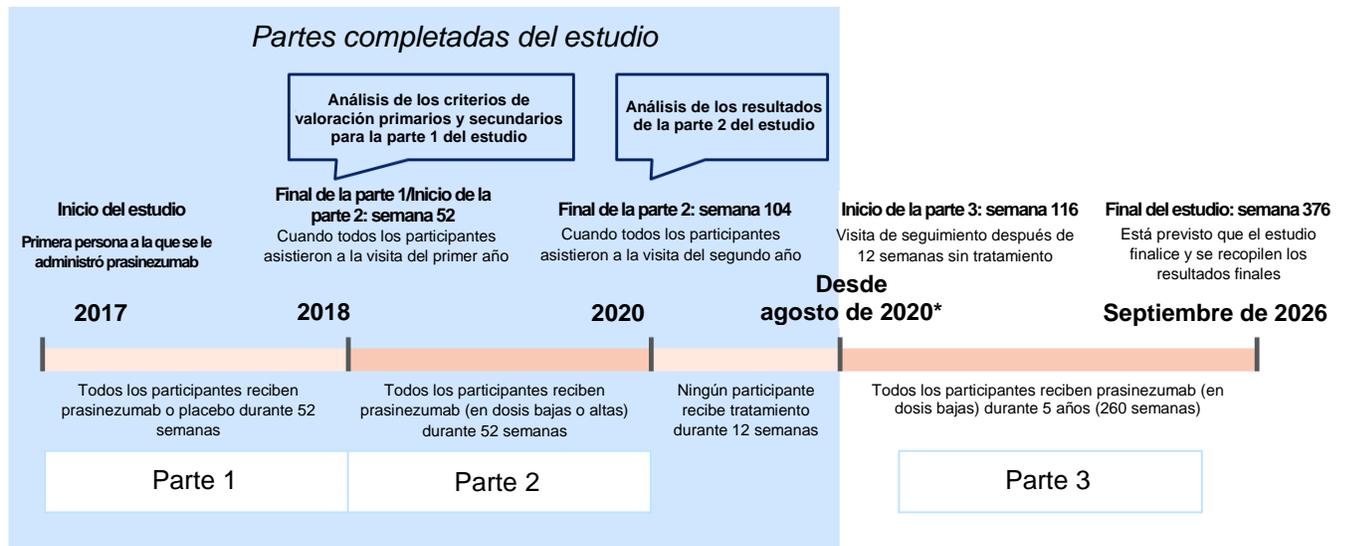


Figura 2. Plazos del estudio PASADENA



*Algunos participantes comenzaron la parte 3 a partir de agosto de 2020, antes que otros participantes completaran la parte 2 en noviembre de 2020. Esto se debe a que las personas que se incorporan al ensayo comienzan sus tratamientos en momentos ligeramente diferentes del año.

¿Qué tipo de estudio es?

El estudio PASADENA es un estudio en fase II. Antes de este estudio en fase II, se ha evaluado el prasinezumab en tres estudios de fase I:

- Dos estudios de fase I en voluntarios sanos para asegurarse de que el prasinezumab se puede administrar de manera segura en seres humanos.
- Un estudio de fase I con participantes que padecen EP en fase inicial para asegurarse de que el prasinezumab se puede administrar de manera segura en esta población.

Se **aleatorizó** a los participantes del estudio PASADENA. Esto significa que se decidió al azar a quién se administraría el prasinezumab y a quién se administraría el placebo, como lanzar una moneda al aire. Al elegir al azar la asignación para recibir placebo o el fármaco, es más probable que los tipos de personas en ambos grupos (por ejemplo, sexo, edad, etnia) sean similares. Además de los medicamentos que se analizaron en cada grupo, todos los demás aspectos de la atención sanitaria fueron los mismos entre los grupos.

Se trata de un estudio con enmascaramiento doble. Esto significa que ni las personas que participaron en el estudio ni los investigadores (neurólogos) sabían si los participantes recibían prasinezumab o placebo.

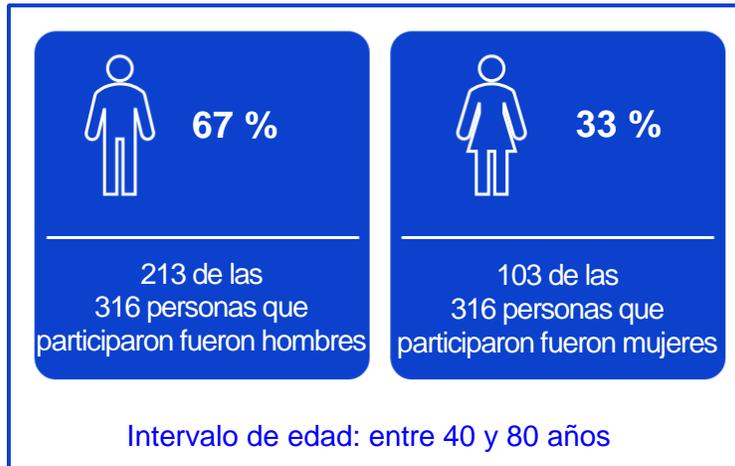
El **placebo** tiene exactamente el mismo aspecto que el medicamento del estudio, pero no contiene ningún principio activo. El placebo se utiliza para que los participantes y el investigador (neurólogo) no sepan quién está recibiendo el principio activo. La razón es que, a veces, saber que está recibiendo un tratamiento que puede ayudarlo a experimentar pequeñas mejoras en la enfermedad afecta a los resultados del estudio.

En investigación, el "enmascaramiento" se realiza para que cualquier efecto observado en el medicamento del estudio sea real y no exagerado por las expectativas del participante o del investigador en cuanto al efecto. Esto es particularmente importante cuando los efectos del medicamento se evalúan mediante pruebas y exámenes que se completan según el criterio fundamentado de un investigador.

*Para obtener más información sobre los estudios clínicos, consulte: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn#WhatIs>.

3. ¿Quiénes participaron en este estudio?

Al comienzo, este estudio incluyó a 316 participantes (**parte 1** del estudio). Doscientos trece participantes (67 %) fueron hombres y 103 participantes (33 %) fueron mujeres. Todos tenían entre 40 y 80 años. De estas 316 personas, 309 continuaron en la **parte 2**.



Las personas eran aptas para participar en el estudio si cumplían lo siguiente:



 Padecer EP sin causa conocida ni sospechada, con bradicinesia más otro síntoma de EP, como temblor o rigidez	 Tener un peso corporal de entre 45 kg y 100 kg y un IMC de entre 19 y 34
 Haber sido diagnosticado de EP no más de 2 años antes de la selección	 Tener entre 40 y 80 años
 Haberse sometido a una prueba DAT-SPECT cerebral coherente con la EP	 No haber tomado medicamentos sustitutivos de la dopamina y no haber estado previsto que los necesitaran durante la parte 1 (52 semanas) del estudio

Las personas **no** eran aptas para participar en el estudio si cumplían lo siguiente:



 Padecer síndrome de Parkinson con una causa conocida o sospechada	 Tener una puntuación de la prueba MMSE de 25 o menor
 Tener genes conocidos por aumentar el riesgo de aparición de EP (<i>Parkin, PINK1, DJ1</i>)	 Haber recibido un tratamiento anterior con una vacuna en investigación relacionada con la EP
 Tener antecedentes de bloqueo de la marcha relacionados con la EP	 Haber participado previamente en un ensayo clínico que investigaba un dispositivo farmacológico, un procedimiento quirúrgico o un tratamiento con células madre en la EP
 Tener signos de anomalía cerebral (ya sea antecedentes de algún problema o algo detectado durante la selección)	 Padecer una enfermedad cardiovascular significativa
 Haber recibido un diagnóstico de enfermedad cerebral o de la médula espinal que no fuera EP: antecedentes o lesiones repetidas de la cabeza, epilepsia o trastornos convulsivos que no fueran convulsiones febriles en la infancia	 Haber vivido en una residencia de personas mayores o en un centro tutelado
 Haber tenido (en el plazo de un periodo predeterminado) o tener una de las siguientes afecciones: enfermedad autoinmunitaria, cáncer, adicción al alcohol o a las drogas o diagnóstico psiquiátrico	 Tener antecedentes de caídas
	 En el plazo de un periodo predeterminado, haber recibido cualquiera de los siguientes tratamientos: <ul style="list-style-type: none">• Inhibidores de la COMT• Amantadina• Anticolinérgicos

IMC: índice de masa corporal; **COMT**: catecol O-metiltransferasa; **DAT-SPECT**: tomografía del transportador de dopamina; **MMSE**: minexamen cognoscitivo; EP: enfermedad de Parkinson.

Con estos criterios, fue posible asegurarse de que las personas que participaron en el estudio fueran lo más similares posible y se pudo excluir otros medicamentos o afecciones médicas que habrían dificultado la comparación de los resultados.

Para obtener más información sobre quién era apto o no para participar en el estudio PASADENA, consulte la siguiente página web: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03100149>.

¿Dónde se llevó a cabo el estudio?

El estudio se llevó a cabo en 57 hospitales de Austria, Francia, Alemania, España y los EE. UU.



4. ¿En qué consistió el estudio?

¿Cómo se evaluaron los efectos del prasinezumab sobre la EP en este estudio?

Para comprender los resultados del estudio PASADENA, primero es importante conocer las características de la EP y los signos y síntomas que se deben medir para determinar si la enfermedad está progresando. Dicho conocimiento nos permitirá evaluar con precisión si el medicamento en investigación tiene un efecto en la progresión de la EP.

¿Cuáles son los síntomas más frecuentes de la EP?

La EP es una afección cerebral lenta y a largo plazo que empeora con el tiempo. Aparece con la muerte de las células cerebrales que producen la dopamina química. La dopamina es un "mensajero" químico fundamental en el cerebro, que contribuye a nuestra capacidad de procesar información.

El cerebro también la necesita para controlar el movimiento: cuando las células cerebrales comienzan a morir, las personas con EP no pueden producir suficiente dopamina para controlar adecuadamente sus movimientos y comienzan a mostrar síntomas relacionados con la función motora, como **temblor en**

reposo, rigidez o **bradicinesia** (lentitud del movimiento y amplitud reducida [rango o extensión del movimiento] o velocidad del movimiento).

La disminución en los niveles de dopamina también causa una serie de síntomas que no están relacionados con el movimiento (también denominados "síntomas no motores"), como estreñimiento, problemas del sueño y problemas cognitivos (por ejemplo, cambios en el pensamiento, la comprensión, el recuerdo y la resolución de problemas; demencia; alucinaciones visuales; ansiedad, depresión o fatiga). Estos síntomas suelen ser sutiles y pueden comenzar a aparecer muchos años antes de que se observen cambios en la movilidad.

La EP se desarrolla muy lentamente y muchos de los síntomas, estén o no relacionados con el movimiento, no resultan evidentes hasta que la enfermedad está bien avanzada, lo que los hace difíciles de medir.

Con el tiempo, a medida que mueren más y más células productoras de dopamina, empeoran los síntomas de la EP y los enfermos necesitan recibir tratamiento sustitutivo con dopamina (también conocido como tratamiento sintomático) para ayudar a aliviar sus síntomas.

¿Cómo se puede medir el empeoramiento de la EP?

No existe una prueba específica para diagnosticar o evaluar el empeoramiento de la EP con el tiempo. Los neurólogos evalúan los signos y síntomas de la EP mediante exámenes neurológicos y físicos.

Cuestionario MDS-UPDRS

La escala **MDS-UPDRS** (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale [Escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento]) es un cuestionario elaborado por neurólogos que tienen experiencia en la EP, cuya finalidad es evaluar el impacto de la enfermedad y varios aspectos de la EP, incluidos los síntomas y signos motores y no motores, las complicaciones motoras, y el efecto de la enfermedad en la vida diaria.

El cuestionario MDS-UPDRS es la herramienta principal utilizada por los neurólogos para medir la gravedad y la progresión de la EP.

Consta de 50 preguntas divididas en **cuatro apartados (figura 3)**:

- **Parte I. Experiencias no motoras en la vida diaria:** Este apartado lo rellenan personas con EP. Deben responder preguntas relacionadas con sus experiencias no motoras de la vida diaria durante los últimos 7 días (p. ej., problemas del sueño y estado de ánimo, dolor, etc.). Se divide en dos subapartados:
 - **Parte Ia.** Incluye preguntas a las personas con EP sobre ejemplos de comportamientos que podrían ser síntomas de su enfermedad, como síntomas cognitivos (capacidad para

procesar información y problemas con la memoria), síntomas del estado de ánimo (depresión y ansiedad), comportamiento impulsivo (apuestas, comportamientos adictivos o repetitivos) y alucinaciones (ver, escuchar u oler cosas que no existen). El investigador establece una puntuación de 0 a 4 según las respuestas de la persona.

- **Parte Ib.** Este apartado del cuestionario incluye preguntas sobre ejemplos de síntomas físicos de la EP, tales como dolor, problemas de vejiga, estreñimiento, aturdimiento y fatiga. El investigador establece una puntuación de 0 a 4 según las respuestas de la persona.
- **Parte II. Experiencias motoras en la vida diaria:** Este apartado es un cuestionario rellenado por personas con EP. Las preguntas se relacionan con experiencias motoras de la vida diaria durante los últimos 7 días con personas capaces de informar problemas relacionados con la función motora, como hablar, comer (masticar y tragar), utilizar un cuchillo y un tenedor, vestirse, lavar, escribir y hacer movimientos diarios, como darse la vuelta en la cama, levantarse de una silla y caminar o mantener el equilibrio. En función de las respuestas, el investigador da una puntuación de 0 a 4.
- **Parte III. Examen motor:** Se trata de un examen físico realizado por el neurólogo para evaluar la función motora (llamado signos motores de la EP). El examen consiste en "evaluar lo que ve" y lo realiza el neurólogo, quien analiza el habla, la expresión facial, la rigidez, la bradicinesia y el temblor en reposo de la persona.
- **Parte IV. Complicaciones motoras:** La evaluación de las complicaciones motoras se utiliza para evaluar a las personas en fases de la enfermedad avanzadas. Esta evaluación se realiza cuando a las personas se les administran medicamentos para controlar los síntomas de la EP (tratamiento sustitutivo con dopamina).

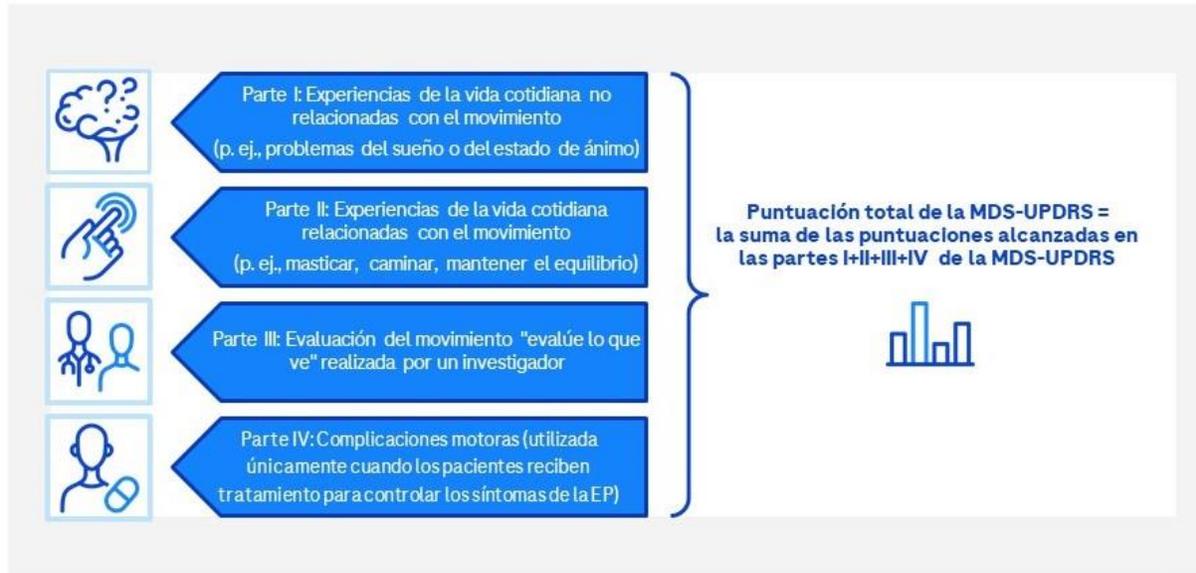
La puntuación total de la MDS-UPDRS para cada participante del estudio es la suma de las subpuntuaciones disponibles obtenidas en las partes I, II y III y la parte IV de la MDS-UPDRS. Una puntuación más alta significa que los síntomas y la progresión de la enfermedad son peores.

*Para obtener más información sobre la escala de evaluación MDS-UPDRS, consulte:

https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/Rating-Scales/MDS-UPDRS_English_FINAL_Updated_August2019.pdf.

Figura 3. La MDS-UPDRS se utiliza para evaluar los signos y síntomas de la EP y su empeoramiento con el tiempo. En el estudio PASADENA, se ha recopilado información sobre las partes I, II, III y IV de la MDS-

UPDRS desde el inicio del estudio. La parte IV de la MDS-UPDRS se ha estudiado únicamente cuando los participantes han empezado con el tratamiento sustitutivo con dopamina en las fases avanzadas de la EP.



14

MDS-UPDRS: escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento.

¿Cómo se evaluaron los efectos del prasinezumab sobre la EP en este estudio?

Se solicitó a los participantes del estudio que rellenaran el cuestionario MDS-UPDRS cada 8 semanas. Esto permitió a los investigadores calcular el cambio en la puntuación total de la MDS-UPDRS con el paso del tiempo como una manera de evaluar si los síntomas y signos de la EP empeoraron durante el transcurso del estudio y también averiguar si empeoraron más o menos en el grupo tratado con prasinezumab en comparación con el grupo que recibió el placebo.

La pregunta principal (también conocida como criterio de valoración principal) que los investigadores deseaban responder en la parte 1 de este estudio fue la siguiente:

Pregunta 1:

¿El tratamiento de un año (52 semanas) con prasinezumab ralentiza el empeoramiento de la progresión general de la EP?

Esta pregunta se respondió comparando, después de un año, la puntuación total de la MDS-UPDRS (la suma de las puntuaciones de las partes I+II+III de la MDS-UPDRS) entre los grupos de estudio (grupos de placebo y de dosis baja y alta de prasinezumab).

Se consideró que un participante que presentó un aumento de al menos 5 puntos en su puntuación total de la MDS-UPDRS presentó un empeoramiento de los síntomas.

Otras preguntas importantes (conocidas como criterios de valoración secundarios y exploratorios) que los investigadores deseaban responder en la parte 1 de este estudio fueron las siguientes:

Pregunta 2:

¿El tratamiento de un año (52 semanas) con prasinezumab ralentiza la progresión de algunos síntomas y signos específicos de la EP?

Esta pregunta se respondió comparando los cambios de puntuación en los apartados individuales de la MDS-UPDRS:

- **Síntomas no relacionados con la función motora:** comparando las puntuaciones de la parte Ia y Ib de la MDS-UPDRS entre los tres grupos del estudio (placebo y dosis baja y alta de prasinezumab).
- **Síntomas relacionados con la función motora:** comparando las puntuaciones de la parte II de la MDS-UPDRS entre los grupos del estudio.
- **Signos clínicos de la EP observados por el neurólogo:** comparando las puntuaciones de la parte III de la MDS-UPDRS entre los grupos del estudio.

Pregunta 3:

¿Cuánto tiempo pasa antes de que los síntomas y signos empeoren?

El empeoramiento de los síntomas y la progresión de la EP se refleja mediante un cambio (al menos 5 puntos) en la puntuación total de la MDS-UPDRS (suma de las puntuaciones de la parte Ia, Ib, II y III de la MDS-UPDRS).

Pregunta 4:

¿Cuánto tiempo tardaron los participantes en comenzar el tratamiento sustitutivo con dopamina?

Los neurólogos recetan tratamientos sustitutivos con dopamina cuando se ve afectada la calidad de vida y es necesario un medicamento para aliviar los síntomas relacionados con la función motora. El tiempo hasta iniciar el tratamiento sustitutivo con dopamina es una manera de medir la progresión de la enfermedad.

Las preguntas que los investigadores deseaban responder en la parte 2 (en la semana 104) del estudio fueron las siguientes:

Pregunta 5:

¿Hubo alguna diferencia en la progresión general de la enfermedad entre los siguientes grupos?

- Los participantes que tomaron prasinezumab durante 2 años (grupo de estudio de inicio temprano: participantes que recibieron prasinezumab en la parte 1 y 2 del estudio).
- Los participantes que tomaron prasinezumab durante 1 año (grupo de estudio de inicio tardío: participantes que recibieron placebo en la parte 1 y prasinezumab en la parte 2).

Esta pregunta se responde mediante la comparación, después de 2 años, del cambio en la puntuación total de la MDS-UPDRS (partes I+II+III) entre los grupos de inicio temprano y tardío.

Pregunta 6:

¿Hubo alguna diferencia en los signos motores de la EP evaluados por el neurólogo entre los siguientes grupos?

- Los participantes que tomaron prasinezumab durante 2 años (grupo de estudio de inicio temprano: participantes que recibieron prasinezumab en la parte 1 y 2 del estudio).
- Los participantes que tomaron prasinezumab durante 1 año (grupo de estudio de inicio tardío: participantes que recibieron placebo en la parte 1 y prasinezumab en la parte 2).

Esta pregunta se responde mediante la comparación, después de 2 años, de la puntuación de la parte III de la MDS-UPDRS entre los grupos de inicio temprano y tardío.

5. ¿Qué resultados se obtuvieron?

Para concluir si el prasinezumab puede retrasar el empeoramiento de los síntomas y signos de la EP, es importante saber si los resultados observados en el estudio se deben realmente al efecto del prasinezumab y no a la suerte o al azar.

Los investigadores lo hacen determinando si los resultados son **estadísticamente significativos**. Cuando un hallazgo es estadísticamente significativo, significa que los investigadores están seguros de que el resultado observado es real y no se debe al azar.

Si se determina que un resultado no es estadísticamente significativo, no es posible concluir si el fármaco tiene un efecto real sobre los síntomas, ya que cualquier cambio observado podría deberse al azar.

¿Cuáles fueron los resultados del estudio después de un año (parte 1 de PASADENA)?

Pregunta 1:

¿Hubo alguna diferencia en general en la forma en que cambiaron los síntomas y signos de la EP en los participantes después de 52 semanas de recibir tratamiento con prasinezumab o placebo?

Después de 52 semanas (1 año), no hubo diferencias generales en la puntuación total de la MDS-UPDRS (suma de las partes I+II+III) entre los participantes que tomaron prasinezumab (dosis alta o baja) y los que tomaron placebo.

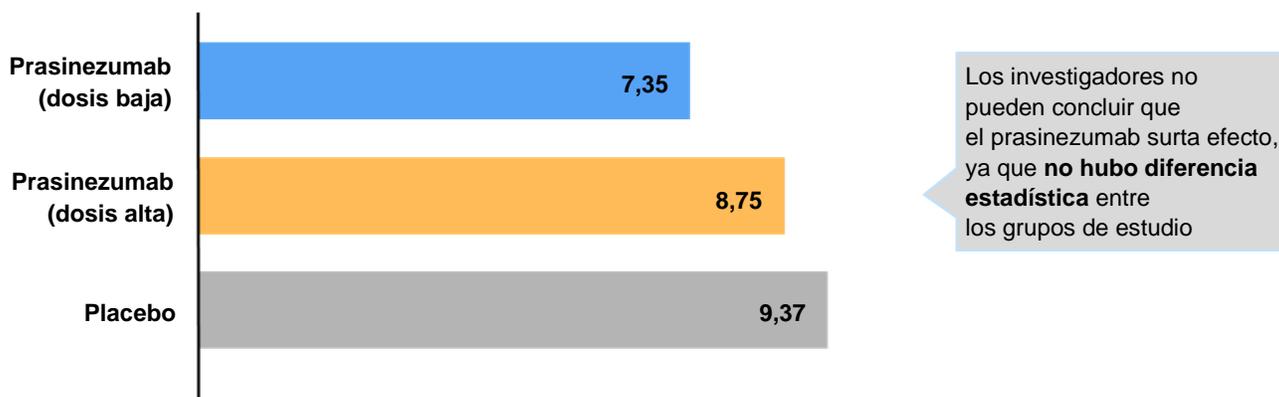
Esto significa que, en comparación con sus síntomas y signos al inicio del estudio (lo que se denomina nivel inicial), los participantes que recibieron dosis altas de prasinezumab, dosis bajas de prasinezumab o placebo tuvieron un empeoramiento similar de los síntomas y signos generales relacionados con la EP (la combinación de síntomas no relacionados con la función motora, síntomas relacionados con la función motora y signos clínicos de la enfermedad examinados por un neurólogo).

Los investigadores pudieron concluir que el prasinezumab (en dosis bajas o altas) no ralentizó la progresión general de la EP cuando se administró a participantes con EP en la fase inicial durante 1 año.

Se observó una pequeña diferencia en la puntuación total media (promedio) de la MDS-UPDRS entre los grupos de estudio (figura 4), pero **careció de importancia estadística**. Esto significa que el resultado no muestra una diferencia real en los síntomas generales de la EP entre los grupos de estudio.

Figura 4. Parte 1 del estudio PASADENA (52 semanas). Puntuación media total de la MDS-UPDRS (suma de las puntuaciones de las partes I+II+III)

Cambio medio con respecto al valor inicial en la puntuación total de la MDS-UPDRS tras 52 semanas



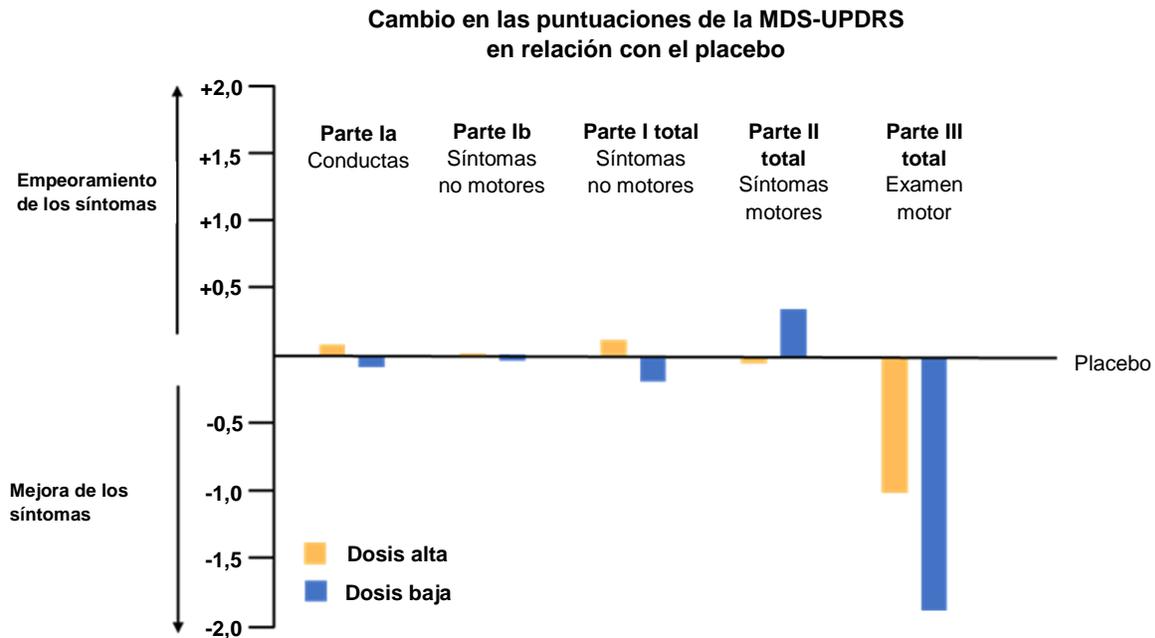
Las puntuaciones más altas indican un aumento del empeoramiento en comparación con el inicio del estudio. MDS-UPDRS: escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento.

Pregunta 2:

¿El tratamiento de un año (52 semanas) con prasinezumab ralentiza la progresión de algunos síntomas y signos específicos de la EP?

Sí, los participantes que recibieron prasinezumab durante un año tuvieron un examen motor más favorable que los participantes que recibieron placebo (figuras 5 y 6).

Figura 5. Parte 1 del estudio PASADENA (52 semanas). Secciones individuales de la MDS-UPDRS



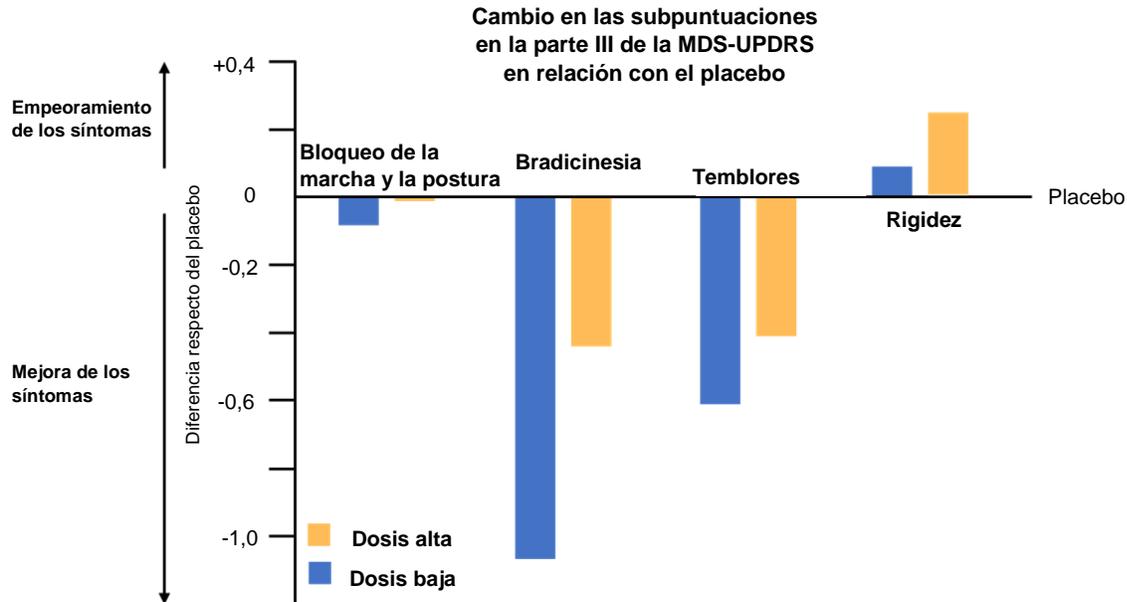
No hubo diferencias significativas entre los grupos de dosis alta y baja de prasinezumab. MDS-UPDRS: escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento.

No hubo diferencias significativas entre la dosis baja y la dosis alta de prasinezumab, ya que ambas dosis demostraron tener efectos similares. Aunque parece haber algunas pequeñas diferencias en las barras que se muestran en la figura 5, las diferencias entre los grupos de dosis baja y alta no fueron significativas y, por lo tanto, los investigadores pueden concluir que ambas dosis tuvieron un efecto similar.

Al observar los detalles del examen motor (la subpuntuación de la parte III de la MDS-UPDRS), los participantes que recibieron prasinezumab (dosis alta y baja) mostraron una mejora en la bradicinesia y en el temblor en reposo en comparación con los participantes que recibieron placebo (figura 6). No se observaron diferencias entre los grupos de dosis baja y alta de prasinezumab.

Es importante destacar que la bradicinesia es, a menudo, el primer signo motor que aparece en las personas con EP, y que este tiende a empeorar a una velocidad más rápida que otros signos motores.

Figura 6. Parte 1 del estudio PASADENA (52 semanas). Subpuntuaciones en la parte III de la MDS-UPDRS



No hubo diferencias significativas entre los grupos de dosis alta y baja de pramipexumab. Ambos grupos de dosis mostraron una mejoría similar en la bradicinesia y el temblor en comparación con el placebo. MDS-UPDRS: escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento.

Los investigadores pudieron concluir que un año de tratamiento con pramipexumab ralentizaba la progresión de los signos motores y, en especial, la progresión de la bradicinesia en participantes con EP en fase inicial.

Pregunta 3:

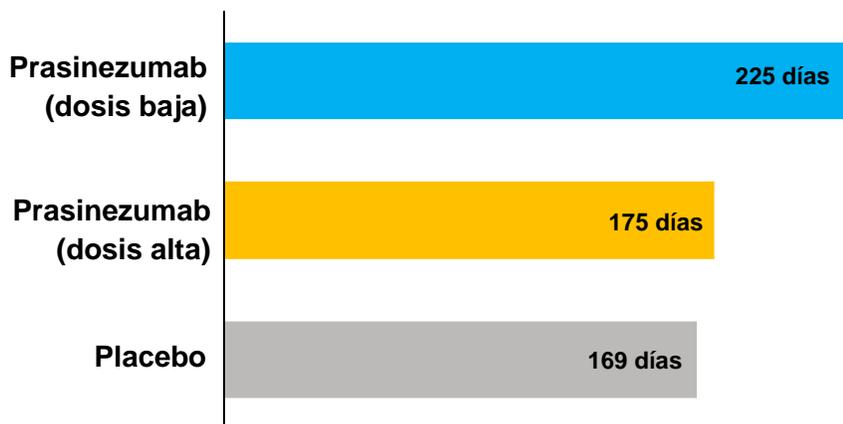
¿Cuánto tiempo pasa antes de que los síntomas empeoren?

Para responder a esta pregunta, los investigadores analizaron el tiempo que pasó hasta que un participante mostrara un aumento de al menos 5 puntos en la puntuación total de la MDS-UPDRS (partes I+II+III).

Los participantes que recibieron la dosis baja de pramipexumab tuvieron el mayor tiempo (225 días en promedio) hasta que empeoraron los síntomas (figura 7).

Figura 7. Parte 1 del estudio PASADENA (52 semanas). Tiempo promedio hasta el empeoramiento de los síntomas de la EP (cambio de más de 5 puntos en la puntuación total de la MDS-UPDRS [partes I+II+III]).

En promedio, ¿cuánto tiempo tardaron en empeorar los síntomas de la EP?



Una mayor duración indica una progresión más lenta.

MDS-UPDRS: escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento; EP: enfermedad de Parkinson.

Pregunta 4:

**¿Cuánto tiempo tardaron los participantes en comenzar el tratamiento sustitutivo con dopamina?
¿Aumentó el tiempo de administración del prasinézumab antes de que los participantes necesitaran iniciar el tratamiento sustitutivo con dopamina?**

Las personas necesitan comenzar un tratamiento sustitutivo con dopamina cuando sus síntomas han empeorado hasta un punto en que necesitan tomar medicamentos a diario para ayudar a controlar sus movimientos. El tiempo hasta iniciar el tratamiento sustitutivo con dopamina es una manera de medir la progresión de la enfermedad.

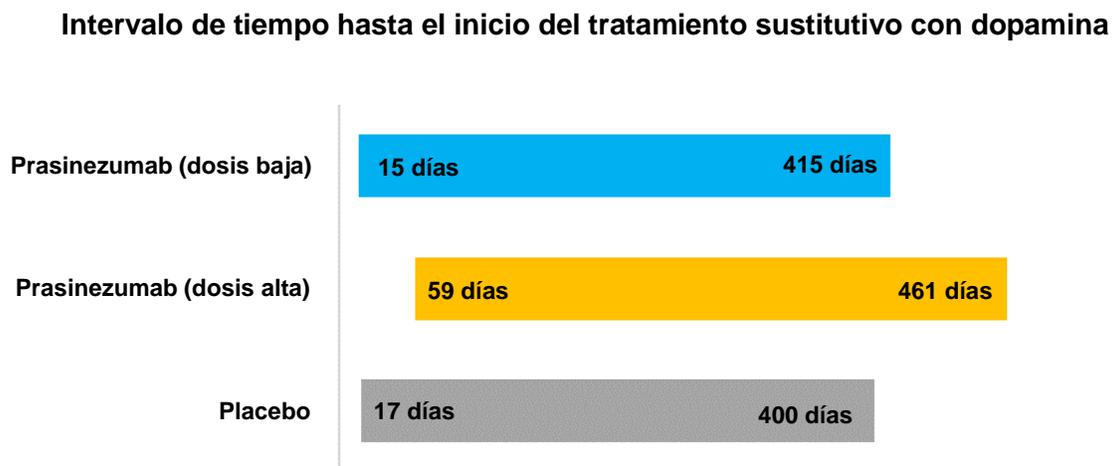
En la parte 1 del estudio, se necesitó recurrir a tratamiento sustitutivo con dopamina para:

- El 42 % de los participantes (44/105) en el grupo de dosis baja de prasinézumab.
- El 34 % de los participantes (36/106) en el grupo de dosis alta de prasinézumab.
- El 41 % de los participantes (43/105) en el grupo de placebo.

El intervalo (la diferencia entre los tiempos más cortos y más largos) respecto al tiempo hasta el inicio del tratamiento sustitutivo con dopamina fue similar en los tres grupos (figura 8).

El tratamiento con prasinézumab no influyó en el tiempo hasta el inicio del tratamiento sintomático dopaminérgico en comparación con el placebo.

Figura 8. Tiempo hasta el inicio del tratamiento sustitutivo con dopamina



Una mayor duración indica una progresión más lenta.

¿Cuáles fueron los resultados del estudio después de dos años (parte 2 de PASADENA)?

Pregunta 5:

¿Hubo alguna diferencia después de 2 años en la progresión general de la EP (cambio en la puntuación total de la MDS-UPDRS [partes I+II+III]) entre los siguientes grupos?

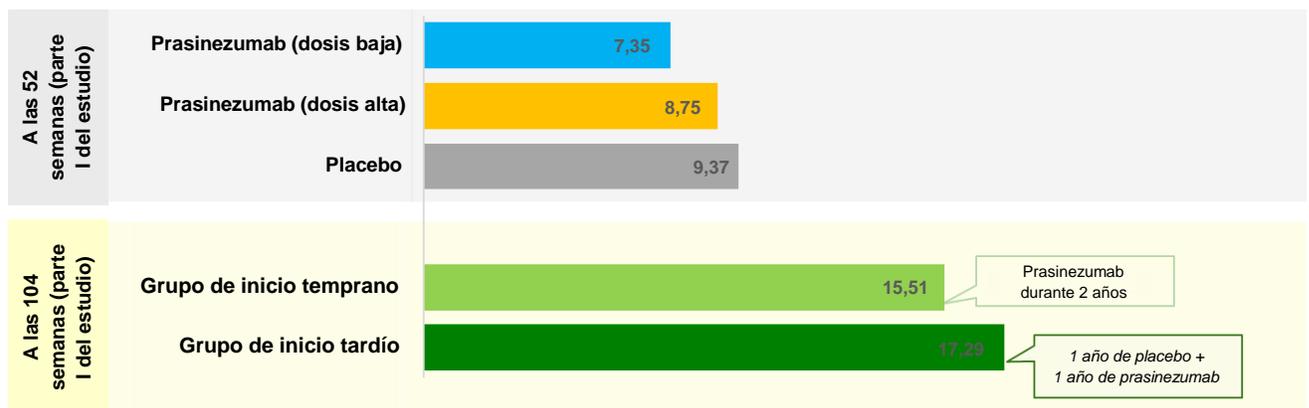
- El grupo de inicio temprano del estudio: participantes que recibieron prasinezumab durante 2 años.
- El grupo de inicio tardío del estudio: participantes que recibieron prasinezumab durante 1 año (quienes recibieron placebo en la parte 1).

Después de 104 semanas, no se observó ninguna diferencia significativa entre los grupos de inicio temprano y de inicio tardío en la puntuación total de la MDS-UPDRS (figura 9).

Esto significa que el tratamiento de 1 o 2 años con prasinezumab no marca ninguna diferencia en la progresión general de la EP.

Figura 9. Cambios medios desde el inicio en la puntuación total de la MDS-UPDRS (partes I+II+III) tras 52 y 104 semanas

Cambios medios desde el inicio en la puntuación total de la MDS-UPDRS (parte I + parte II + parte III) tras 52 y 104 semanas



Las puntuaciones más altas indican un aumento del empeoramiento en comparación con el inicio del estudio.

Pregunta 6:

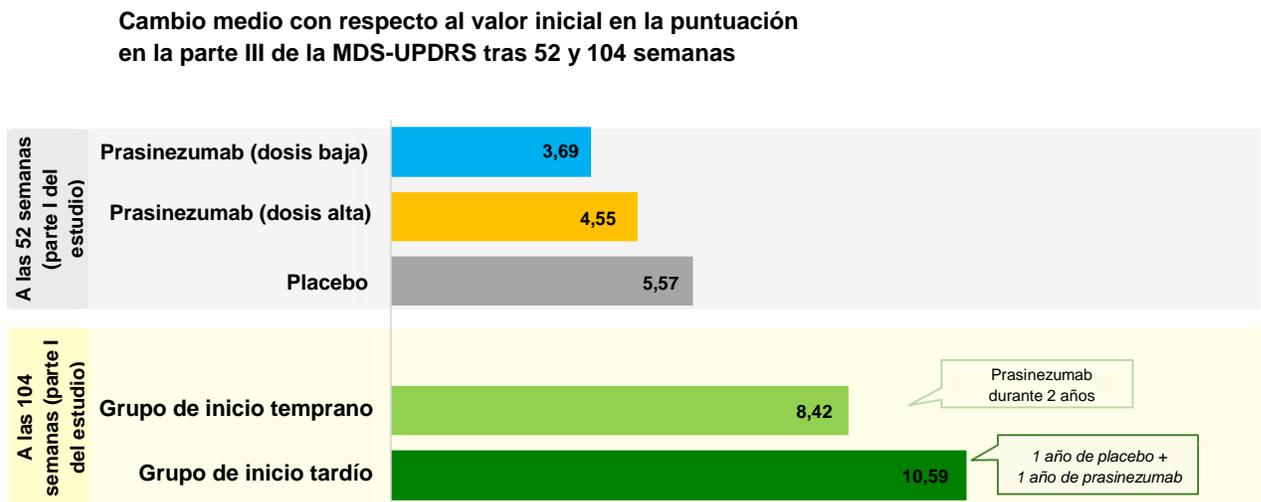
¿Hubo alguna diferencia en los signos motores de la EP evaluados por el neurólogo (cambios en la parte III de la MDS-UPDRS) entre los siguientes grupos?

- El grupo de inicio temprano del estudio: participantes que recibieron prasinezumab durante 2 años.
- El grupo de inicio tardío del estudio: participantes que recibieron prasinezumab durante 1 año (quienes recibieron placebo en la parte 1).

Sí, después de 104 semanas, el grupo de inicio temprano obtuvo una puntuación menor en la parte III de la MDS-UPDRS en comparación con el grupo de inicio tardío (figura 10).

Esto significa que los signos motores de la EP progresaron de forma más lenta cuando los participantes recibieron tratamiento con prasinezumab durante 2 años frente a cuando lo recibieron durante solo 1 año.

Figura 10. Cambio medio con respecto al valor inicial en la puntuación en la parte III de la MDS-UPDRS tras 52 y 104 semanas



Las puntuaciones más altas indican un aumento del empeoramiento en comparación con el inicio del estudio.

6. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?

¿Qué son los acontecimientos adversos?

Un **acontecimiento adverso** es un problema médico que ocurre durante un tratamiento. Los acontecimientos adversos pueden ser leves, moderados o graves. Pueden ser causados por el medicamento o por causas ajenas a este.

En un estudio, los acontecimientos adversos son los problemas físicos o psicológicos que los participantes presentan durante el estudio; estos se deben informar a los investigadores.

- No todos los participantes de este estudio tuvieron todos los acontecimientos adversos.
- Es importante tener en cuenta que los acontecimientos adversos que aquí se presentan provienen de este único estudio. Por lo tanto, pueden ser diferentes de los observados en otros estudios.

Cuando un problema médico se debe al medicamento del estudio (es decir, debido al prasinezumab) o al placebo, se denomina **acontecimiento adverso o efecto secundario relacionado con el tratamiento**.

¿Qué son los acontecimientos adversos graves?

Un acontecimiento adverso se considera "grave" cuando es potencialmente mortal, requiere atención hospitalaria o causa problemas duraderos.

¿Qué acontecimientos adversos ocurrieron en este estudio?

En la parte 1 del estudio, los participantes que recibieron dosis bajas y altas de prasinezumab presentaron más acontecimientos adversos que los participantes que recibieron placebo (tabla 1).

Tabla 1. Descripción general de los acontecimientos adversos en la parte 1 del estudio

	Parte 1 del estudio (de la semana 1 a la semana 52)		
	Participantes asignados al placebo (105 personas)	Participantes asignados a la dosis baja de prasinezumab (105 personas)	Participantes asignados a la dosis alta de prasinezumab (106 personas)
Participantes con al menos un acontecimiento adverso	82,9 % (87 de 105)	93,3 % (98 de 105)	91,5 % (97 de 106)
Acontecimientos adversos graves	4,8 % (5 de 105)	6,7 % (7 de 105)	7,5 % (8 de 106)
Acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento	26,7 % (28 de 105)	24,8 % (16 de 105)	38,7 % (41 de 106)
Acontecimientos adversos que llevaron a la interrupción de la participación en el estudio	0	1 % (1 de 105)	0
Reacción relacionada con la inyección*	16,2 % (17 de 105)	19 % (20 de 105)	34 % (36 de 106)

* Las reacciones relacionadas con las inyecciones fueron náuseas y dolor de cabeza en el grupo de placebo y náuseas, dolor de cabeza e irritación cutánea en los grupos de prasinezumab (dosis alta y baja).

En la parte 1 del estudio, los acontecimientos adversos más comunes (presentados en más del 10 % de los participantes que recibieron placebo o prasinezumab) fueron reacciones relacionadas con la inyección, síntomas similares a la gripe, dolor de espalda y dolor de cabeza.

En la parte 2 del estudio, se produjeron más acontecimientos adversos graves en participantes que recibieron una dosis alta de prasinezumab durante 1 año (6 de cada 53 personas, lo que representa el 11,3 %) frente a los participantes que recibieron una dosis alta de prasinezumab durante 2 años (6 de cada 104 personas, lo que representa el 5,8 %) (véase la tabla 2).

Esta diferencia no se observó en las personas que recibieron una dosis baja de prasinezumab durante 1 o 2 años.

Al igual que en la parte 1, los acontecimientos adversos más comunes fueron las reacciones a la inyección y los síntomas similares a la gripe en todos los grupos.

Se retiraron dos participantes del estudio durante el transcurso de la parte 2, uno debido a la enfermedad y el otro por fallecimiento (suicidio).

Tabla 2. Descripción general de los acontecimientos adversos en la parte 2 del estudio

	Parte 2 del estudio (de la semana 52 a la semana 104)	
	Dosis baja de prasinezumab (152 personas)	Dosis alta de prasinezumab (157 personas)
Participantes con al menos un acontecimiento adverso	71,7 % (109 de 152)	81,5 % (128 de 157 personas)
Acontecimientos adversos graves	4,6 % (7 de 152)	7,6 % (12 de 157)
Acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento	10,5 % (16 de 152)	24,2 % (38 de 157)
Acontecimientos adversos que llevaron a la interrupción de la participación en el estudio	1,3 % (2 de 152)	1,3 % (2 de 157)
Reacción relacionada con la inyección	7,2 % (11 de 152)	21 % (33 de 157)

7. ¿Cómo ha contribuido este estudio a la investigación?

La conclusión principal de este estudio es que el prasinezumab no ralentizaba la progresión general de la EP y que tenía un perfil de seguridad favorable. Esto significa que, por lo general, el prasinezumab fue bien tolerado por los participantes con EP en la fase inicial.

Este estudio demostró que los participantes con EP en fase inicial que recibieron prasinezumab durante 1 año presentaron menos signos motores que el grupo de placebo. También demostró que los signos motores de la EP progresaron de forma más lenta cuando los participantes recibieron tratamiento con prasinezumab durante 2 años frente a cuando lo recibieron durante solo 1 año.

Ningún estudio puede decirnos todo acerca de los riesgos y los beneficios de un medicamento. Se necesitan muchas personas y muchos estudios para descubrir todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de otros estudios con el mismo medicamento.

Esto significa que no debe tomar decisiones basadas en este resumen: consúltelo siempre con su médico antes de tomar decisiones sobre su tratamiento.

8. ¿Está previsto hacer otros estudios?

En función de estos resultados, Roche ha iniciado un nuevo estudio llamado PADOVA para continuar con su investigación del prasinezumab en la EP.

9. ¿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/results/NCT03100149>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000087-15>
<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/pd/a-study-to-evaluate-the-efficacy-of-ro7046015-in-participants-wi.html>
- Artículo de revista sobre el diseño del estudio PASADENA:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.705407/full>
- Artículo de revista sobre los resultados de las partes 1 y 2 de PASADENA:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2202867>

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

Si tiene más preguntas después de leer este resumen:

- Visite la plataforma para pacientes en <https://forpatients.roche.com/> y rellene el formulario de contacto.

-
- Comuníquese con un representante de su oficina local de Roche.

Si participó en este estudio y tiene alguna pregunta sobre los resultados:

- Hable con el médico del estudio o con el personal en el hospital o la clínica del estudio.

Si tiene preguntas sobre su propio tratamiento:

- Hable con el médico a cargo de su tratamiento.

¿Quién ha organizado y financiado este estudio?

Este estudio lo coorganizaron y financiaron F. Hoffmann-la Roche Ltd (con sede central en Basilea, Suiza) y Prothena Biosciences Ltd (con sede central en Dublín, Irlanda).

Título completo del estudio y otra información de interés

El título completo de este estudio es el siguiente: "Estudio para evaluar la eficacia del prasinezumab (RO704615/PRX002) en participantes con enfermedad de Parkinson temprana (PASADENA)"

El estudio se conoce como "PASADENA".

- El número de protocolo para este estudio es el siguiente: BP39529.
- El identificador de ClinicalTrials.gov para este estudio es el siguiente: NCT03100149.
- El número de EudraCT para este estudio es el siguiente: 2017-000087-15.

Glosario

<ul style="list-style-type: none"> ● Acontecimiento adverso: problema físico o psicológico que surge al tomar un medicamento ● IMC: índice de masa corporal ● Bradicinesia: movimientos lentos ● COMT: catecol O-metiltransferasa ● DAT-SPECT: exploración que se utiliza para confirmar el diagnóstico de la EP mostrando cómo funciona la dopamina en el cerebro ● Inicio tardío: participantes en la parte 2 que tomaban placebo en la parte 1 y comenzaron a tomar prasinezumab al comienzo de la parte 2 ● Dopamina: sustancia química del cerebro utilizada para enviar mensajes entre células nerviosas ● Inicio temprano: participantes de la parte 2 del estudio que tomaron prasinezumab desde el inicio del estudio 	<ul style="list-style-type: none"> ● Episodios de bloqueo: cuando alguien no puede moverse temporalmente ● Intravenoso: en una vena ● MDS-UPRS: escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento https://www.movementdisorders.org/MDS/MDS-Rating-Scales/MDS-Unified-Parkinsons-Disease-Rating-Scale-MDS-UPDRS.htm ● MMSE: miniexamen cognoscitivo http://www.oxfordmedicaleducation.com/geriatrics/mini-mental-state-examination-mmse/ El MMSE es una prueba ampliamente utilizada de la función cerebral: evalúa la orientación, la atención, la memoria, el lenguaje y la conciencia espacial. ● EP: enfermedad de Parkinson ● Placebo: un "placebo" tiene el mismo aspecto que un medicamento, pero no contiene ningún principio activo ● Aleatorización: asignación al azar sobre qué participantes recibirán el placebo o el medicamento del estudio ● Temblor en reposo: agitación que ocurre cuando el cuerpo está quieto y relajado ● Rigidez: rigidez muscular ● Importancia estadística: cálculo utilizado para mostrar si una diferencia en los resultados es real o debido al azar ● Acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento: cuando un problema físico o psicológico que surge durante un estudio se debe al medicamento del estudio
--	--