

Resumen de los resultados de un ensayo clínico

Estudio para determinar si el gantenerumab funciona en personas con enfermedad de Alzheimer precoz y si puede administrarlo un cuidador una vez a la semana en el domicilio (GRADUATION)

Véase al final del resumen el título completo del estudio.

Acerca de este resumen

Contenido del resumen

1. Información general sobre este estudio
2. ¿Quién participó en este estudio?
3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?
4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?
5. ¿Cuáles fueron las posibles reacciones adversas?
6. ¿Cómo ha ayudado este estudio a la investigación?
7. ¿Está previsto realizar otros estudios?
8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Este documento es el resumen de los resultados de un ensayo clínico (denominado «estudio» en este documento), redactado para:

- El público en general y
- Las personas que participaron en el estudio (participantes).

El estudio GRADUATION comenzó en noviembre de 2020 y se interrumpió prematuramente en marzo de 2023.

Este resumen del estudio se redactó después de la finalización del estudio y representa los resultados finales del estudio, que se han analizado íntegramente.

Ningún estudio individual puede darnos toda la información sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Se necesita la participación de muchas personas en muchos estudios para averiguar todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de los obtenidos en otros estudios con el mismo medicamento.

Esto significa que no debe tomar decisiones basadas en este resumen; hable siempre con su médico antes de tomar decisiones relacionadas con su tratamiento.

Glosario

- Proteína amiloide = tipo de proteína que se encuentra en mayores cantidades en el cerebro de las personas con enfermedad de Alzheimer. Estas proteínas pueden unirse para formar placas («placas de amiloide») que pueden dañar el cerebro.
- ARIA-E = acumulación de líquido o edema en el cerebro observada en los estudios de imagen cerebrales, que puede cursar con o sin síntomas.
- ARIA-H = hemorragia cerebral observada en los estudios de imagen cerebrales, que puede cursar con o sin síntomas.
- Cuidador = familiar, amigo o ayudante remunerado que cuida regularmente a una persona que padece una enfermedad.
- Enfermedad de Alzheimer precoz = deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer o demencia leve debida a la enfermedad de Alzheimer
- Deterioro cognitivo leve = pequeñas alteraciones de la memoria, el razonamiento y la resolución de problemas, pero estas alteraciones aún no afectan significativamente a las actividades cotidianas de la persona.
- Demencia leve por enfermedad de Alzheimer = fase de la enfermedad en la que las personas siguen funcionando de forma independiente, pero presentan cambios importantes en la memoria, el razonamiento y la resolución de problemas que afectan a sus actividades cotidianas.
- Estudio abierto = estudio en el que los investigadores y los participantes conocen el tratamiento que están recibiendo los participantes.
- PET = tomografía por emisión de positrones; tipo de exploración cerebral que crea una imagen tridimensional del interior del cuerpo.

Gracias a las personas que participaron en este estudio

Las personas que participaron en este estudio, así como sus familias y cuidadores, han ayudado a los investigadores a responder a preguntas importantes sobre la enfermedad de Alzheimer y el medicamento experimental estudiado, el gantenerumab, por ejemplo, si el gantenerumab funciona y resulta seguro para las personas que padecen enfermedad de Alzheimer precoz.

Información fundamental sobre este estudio

- El estudio (conocido como GRADUATION) se llevó a cabo para determinar cómo afecta un medicamento llamado gantenerumab a la cantidad de proteína amiloide anormal en el cerebro cuando se administra en inyección bajo la piel a personas con enfermedad de Alzheimer precoz una vez a la semana durante un máximo de dos años. También se quería averiguar si el gantenerumab era seguro y si los cuidadores eran capaces de administrarlo en el domicilio.
- En el estudio GRADUATION participó un total de 192 personas de entre 50 y 90 años con enfermedad de Alzheimer precoz de ocho países.
- La cantidad de proteína amiloide anormal en el cerebro se midió con un método de exploración cerebral llamado “PET”.
- El principal resultado del estudio GRADUATION fue que en los participantes tratados con gantenerumab se observó una disminución de la cantidad de proteína amiloide anormal en el cerebro.
- En total, 86 de los 192 participantes (44,8 %) que recibieron gantenerumab presentaron una posible reacción adversa. La mayoría de las posibles reacciones adversas fueron bien toleradas (lo que significa que fueron de intensidad leve o moderada) y los tipos de posibles reacciones adversas que presentaron los participantes fueron similares a los observados en

estudios anteriores de gantenerumab. En total, 4 de los 192 participantes (2,1 %) que recibieron gantenerumab presentaron una posible reacción adversa grave.

- En total, 130 de 148 cuidadores (88 %) consideraron que la administración de gantenerumab en el domicilio era fácil o muy fácil. Un número igualmente elevado de cuidadores consideró que la administración de gantenerumab en el domicilio era cómoda o se sintieron seguros o satisfechos al hacerlo.

1. Información general sobre este estudio

¿Por qué se llevó a cabo este estudio?

Los estudios han demostrado que las personas con enfermedad de Alzheimer tienen concentraciones anormales de proteína amiloide, que se agrupa formando pequeños agregados (oligómeros) y grumos (placas de amiloide) en el cerebro.

La enfermedad de Alzheimer progresa en etapas, pero cada persona la experimenta de manera diferente. Los síntomas varían desde un deterioro cognitivo leve o demencia leve por enfermedad de Alzheimer en las etapas iniciales hasta una demencia que afecta gravemente a la vida diaria en las etapas avanzadas de la enfermedad.

El estudio GRADUATION se realizó para comprobar si el medicamento del estudio, llamado gantenerumab, podría eliminar cantidades significativas de proteína amiloide en personas con enfermedad de Alzheimer precoz al administrarlo una vez a la semana (en los otros estudios principales de gantenerumab, llamados GRADUATE I y II, se administró cada dos semanas).

¿Cuáles fueron los medicamentos del estudio?

En el estudio GRADUATION se probó un medicamento llamado «gantenerumab».

- El gantenerumab es un tipo de anticuerpo monoclonal, lo que significa que es un medicamento que ayuda al sistema inmunitario a reconocer específicamente y eliminar la proteína amiloide nociva que se ha relacionado con la enfermedad de Alzheimer.
- El gantenerumab se administró a los participantes mediante inyección en su domicilio o en un centro del estudio, algo que corrió a cargo de un médico o enfermero o del cuidador del participante.

¿Qué querían averiguar los investigadores?

- Según estudios anteriores, el gantenerumab era eficaz para reducir la cantidad de proteína amiloide anormal en el cerebro.
- Los investigadores realizaron este estudio para comprobar si el gantenerumab administrado una vez a la semana a personas con enfermedad de Alzheimer precoz era eficaz para reducir la cantidad de proteína amiloide en el cerebro durante un período de dos años. (El estudio se diseñó originalmente para que tuviera una duración de dos años, pero se interrumpió prematuramente).
- También querían averiguar en qué medida era seguro el gantenerumab, para lo cual determinaron cuántos participantes tratados con gantenerumab presentaron posibles reacciones adversas, así como su gravedad.
- Además, querían saber si era viable que un cuidador administrara el gantenerumab en el domicilio y su grado de confianza al hacerlo.

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

1. ¿Afecta el gantenerumab a la cantidad de proteína amiloide anormal que hay en el cerebro cuando se administra a personas con enfermedad de Alzheimer precoz durante un máximo de dos años?
2. ¿Resulta seguro administrar gantenerumab una vez a la semana y es seguro y viable que lo administre un cuidador en el domicilio sin la presencia de un médico o enfermero?

¿Qué tipo de estudio era?

Se trató de un estudio de «fase 2», lo que significa que el gantenerumab ya se había evaluado en otros estudios en el pasado con un menor número de participantes con enfermedad de Alzheimer antes de iniciar este estudio.

En este estudio, los participantes con enfermedad de Alzheimer precoz recibieron gantenerumab una vez a la semana en un centro del estudio o en su domicilio; con ello se pretendía averiguar cómo afectaba una dosis semanal de gantenerumab a la cantidad de proteína amiloide anormal en el cerebro. Este estudio se llevó a cabo para ayudar a saber si el gantenerumab podía administrarse una vez a la semana como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer precoz, en caso de que fuera eficaz y seguro en otros estudios principales (GRADUATE I y II).

El estudio fue un «estudio de un solo grupo», lo que significa que todos los participantes recibieron gantenerumab.

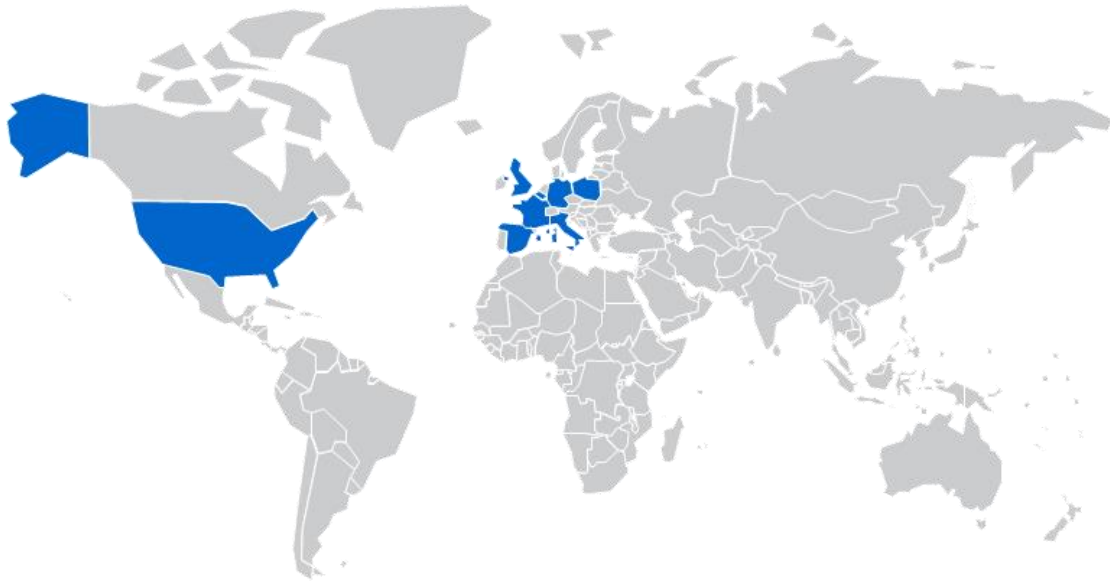
También fue un estudio «abierto», lo que significa que tanto los médicos del estudio como los participantes sabían qué tratamiento estaban recibiendo los participantes, en este caso, gantenerumab.

¿Cuándo y dónde tuvo lugar el estudio?

El estudio GRADUATION comenzó en noviembre de 2020 y se interrumpió prematuramente en marzo de 2023 porque el gantenerumab no funcionó tan bien como cabía esperar según los otros estudios principales, denominados GRADUATE I y II. Este resumen se redactó una vez concluido el estudio.

Se llevó a cabo en 33 centros de 8 países de Europa y Norteamérica.

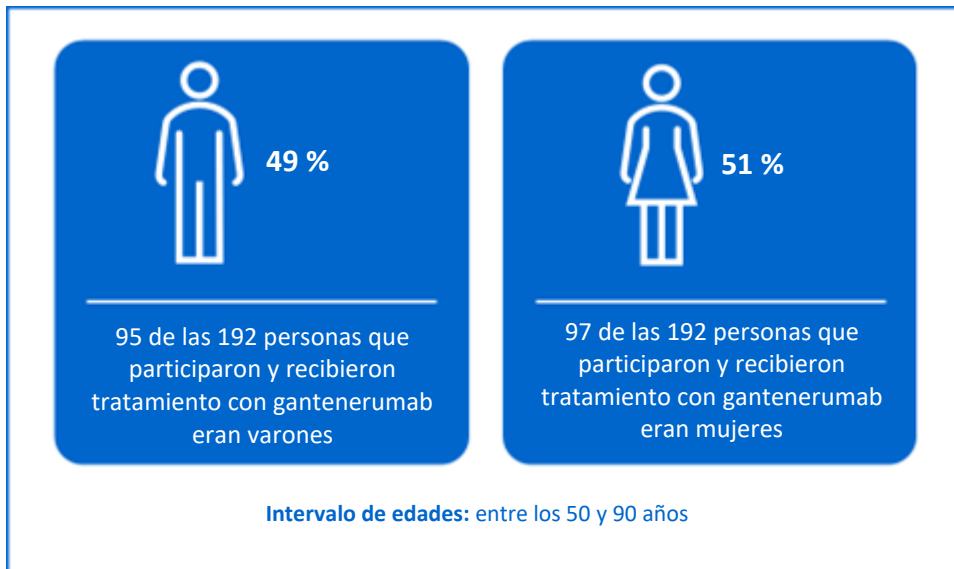
El mapa siguiente indica los países donde se llevó a cabo alguna de las partes de este estudio. Los países fueron los siguientes:



- Bélgica
- Francia
- Alemania
- Italia
- Polonia
- España
- Reino Unido
- Estados Unidos

2. ¿Quién participó en este estudio?

En el estudio GRADUATION participaron 192 adultos con enfermedad de Alzheimer precoz. De ellos, 164 recibieron gantenerumab durante al menos un año antes de que se interrumpiera el estudio (28 no lo recibieron durante al menos un año antes de que se interrumpiera el estudio).



En el estudio pudieron participar personas que:

- Tuvieran entre 50 y 90 años de edad al comienzo del estudio.
- Tuvieran pérdida de memoria y hubieran sido diagnosticadas de enfermedad de Alzheimer precoz, incluidas personas con deterioro cognitivo leve por enfermedad de Alzheimer (también conocida como enfermedad de Alzheimer prodrómica) o demencia leve por enfermedad de Alzheimer (también conocida como enfermedad de Alzheimer leve).
- Tuvieran una cantidad elevada de amiloide en el cerebro, confirmada mediante un estudio de imagen cerebral.
- Estuvieran en contacto frecuente con un acompañante para el estudio que pudiera facilitar información sobre la evolución del participante.

En el estudio no pudieron participar personas que:

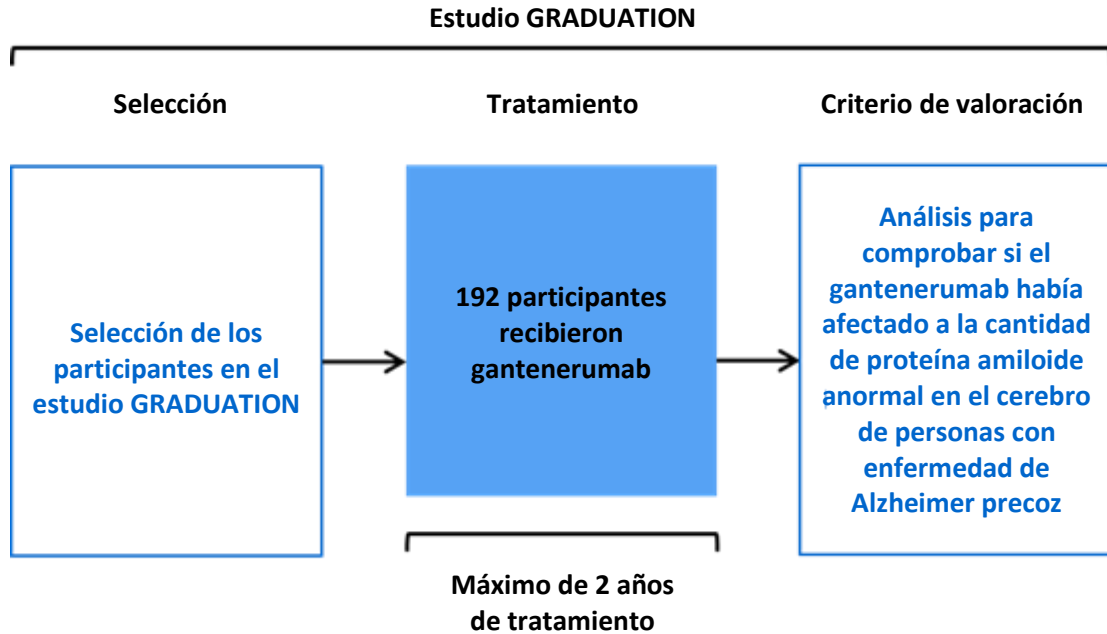
- Tuvieran otras enfermedades causadas por una función anormal del cerebro.
- Tuvieran otras enfermedades, como cáncer, enfermedades cardíacas, hepáticas, inmunitarias y metabólicas, que no estuvieran bien controladas.

3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?

Estudio GRADUATION

Durante el estudio GRADUATION, los participantes recibieron gantenerumab en una sola inyección una vez a la semana. La frecuencia de administración de gantenerumab se aumentó lentamente de una vez cada cuatro semanas a una vez a la semana durante un período aproximado de 36 semanas. Este aumento lento de la frecuencia de administración se hizo para reducir las posibilidades de que los participantes sufrieran reacciones adversas. Antes de cada aumento de la frecuencia de administración, los participantes se sometieron a comprobaciones de seguridad para asegurarse de que no estuvieran sufriendo reacciones adversas por el medicamento que estaban recibiendo.

El estudio se interrumpió prematuramente porque el gantenerumab no fue tan eficaz como cabía esperar según los estudios GRADUATE I y II. Una vez que los participantes acabaron de recibir el medicamento del estudio, se les pidió que acudieran al centro del estudio para realizar más visitas con el fin de comprobar su estado general de salud. El diagrama de flujo del estudio muestra todas las etapas previstas en el estudio. La mayoría de los participantes recibieron gantenerumab durante un año o más.



4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

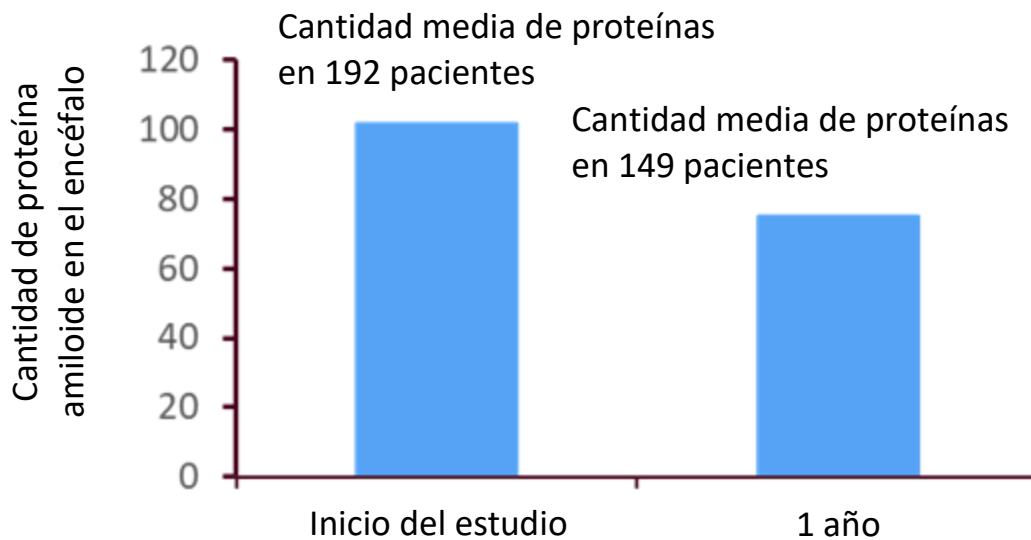
Pregunta 1. ¿Afecta el gantenerumab a la cantidad de proteína amiloide anormal que hay en el cerebro cuando se administra a personas con enfermedad de Alzheimer precoz durante un máximo de dos años?

Algunos tratamientos similares al gantenerumab actúan reduciendo la cantidad de proteína amiloide anormal en el cerebro de las personas con enfermedad de Alzheimer.

Dado que el estudio se interrumpió de forma prematura, los resultados sólo permitieron examinar el efecto del gantenerumab sobre la cantidad de proteína amiloide anormal en el cerebro durante un máximo de un año, en lugar de los dos años previstos originalmente.

La cantidad de proteína amiloide anormal en el cerebro se midió utilizando un tipo de estudio de imagen cerebral llamado "PET".

Aunque se eliminó parte de la proteína amiloide del cerebro después de un año de tratamiento con gantenerumab, la mayoría de los participantes siguieron teniendo una cantidad considerable de proteína amiloide al final del estudio.



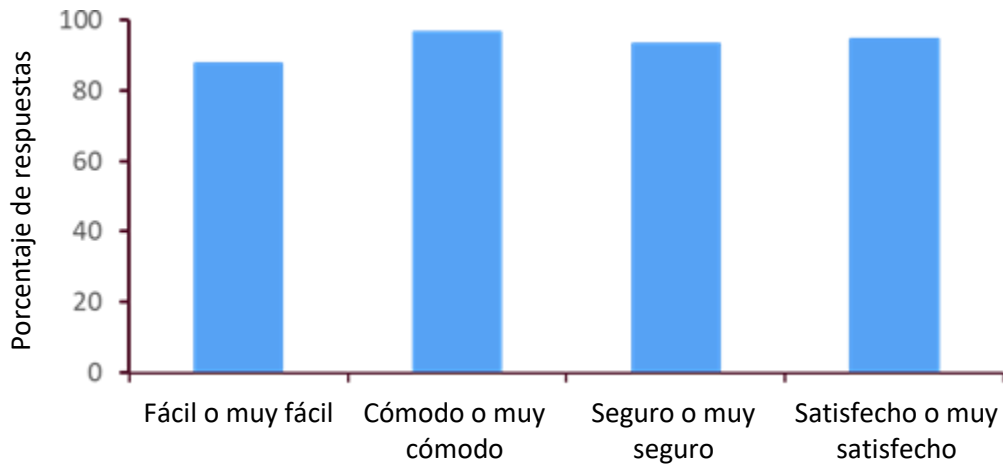
Nota: La cantidad de proteína amiloide que se muestra en esta figura es el promedio de los datos recogidos y se presenta en unas unidades llamadas centiloides.

Pregunta 2. ¿Resulta seguro administrar gantenerumab una vez a la semana y es seguro y viable que lo administre un cuidador en el domicilio sin la presencia de un médico o enfermero?

Otro tipo de información que recopilaron los investigadores fue la seguridad del gantenerumab y si podía administrarlo un cuidador en el domicilio durante un máximo de dos años, la duración del estudio GRADUATION.

La capacidad de administración domiciliar se midió mediante un cuestionario entregado a los cuidadores sobre su experiencia con la administración del medicamento a personas con enfermedad de Alzheimer precoz. Al cabo de un año, 148 cuidadores respondieron al cuestionario.

La mayoría de los cuidadores consideraron fácil y cómodo administrar el gantenerumab en el domicilio y se sintieron seguros y satisfechos al hacerlo.



- El estudio reveló que el gantenerumab fue bien tolerado en la dosis estudiada.
 - Según se ha descrito en otros estudios de gantenerumab, fue probable que los participantes en este estudio experimentaran anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA) después de recibir tratamiento con gantenerumab.
 - Las ARIA son anomalías cerebrales que se observan en ocasiones en las resonancias magnéticas de personas tratadas con gantenerumab o con fármacos similares y que pueden cursar con o sin síntomas.
 - Hay dos tipos de ARIA: 1) ARIA-E, que consiste en la acumulación de líquido o edema en el cerebro, y 2) ARIA-H, que es una pequeña hemorragia dentro del cerebro o en su superficie.
 - El medicamento del estudio se administró mediante inyección bajo la piel y en algunos participantes se notificaron reacciones en el lugar de la inyección, como enrojecimiento, erupción o hinchazón. Esto se denomina «reacción en el lugar de inyección».

Durante este estudio se notificaron otros tipos de posibles reacciones adversas (por ejemplo, dolor de cabeza y desorientación).

En el apartado siguiente (apartado 5) se recogen todos los detalles de las posibles reacciones adversas que presentaron los participantes durante el estudio GRADUATION.

En este apartado sólo se muestran los resultados más importantes de este estudio. En los sitios web indicados al final de este resumen puede encontrar más información sobre todos los demás resultados (consulte el apartado 8).

5. ¿Cuáles fueron las posibles reacciones adversas?

Se entiende por posibles reacciones adversas los problemas médicos (por ejemplo, dolor de cabeza) que se produjeron durante el estudio.

- Se describen en este resumen porque el médico del estudio consideró que estas posibles reacciones adversas estuvieron relacionadas con el tratamiento administrado en el estudio.
- No todos los participantes en este estudio presentaron todas las posibles reacciones adversas.
- Las posibles reacciones adversas pueden ser desde leves hasta muy graves y ser diferentes en cada persona.
- Es importante saber que las posibles reacciones adversas aquí descritas corresponden exclusivamente a este estudio. Por consiguiente, las posibles reacciones adversas indicadas podrían ser diferentes de las observadas en otros estudios.
- En los apartados siguientes se enumeran las posibles reacciones adversas graves y frecuentes.

Posibles reacciones adversas graves

Una posible reacción adversa se considera «grave» si pone la vida en peligro, requiere atención hospitalaria o causa problemas duraderos.

Durante el estudio GRADUATION, 4 de los 192 participantes (2,1 %) que recibieron gantenerumab presentaron al menos una posible reacción adversa grave que el médico del estudio consideró que podría haber estado relacionada con el tratamiento del estudio.

En la tabla siguiente se indican todas las posibles reacciones adversas graves que los médicos del estudio consideraron relacionadas con el tratamiento del estudio. Algunos participantes presentaron más de una posible reacción adversa grave, por lo que están incluidos en más de una fila de la tabla.

Posibles reacciones adversas graves que los médicos del estudio consideraron que podrían haber estado relacionadas con el tratamiento del estudio

Posibles reacciones adversas graves notificadas en este estudio	Proporción de participantes que presentaron esta reacción
ARIA-E	1,6 % (3 de 192)
ARIA-H	0,5 % (1 de 192)
Crisis parcial (cuando se ven afectadas las células nerviosas de una parte del cerebro)	0,5 % (1 de 192)
Crisis convulsiva (rigidez muscular, espasmos o sacudidas)	0,5 % (1 de 192)

Un participante falleció debido a una infección de las válvulas del corazón durante el estudio. Los médicos del estudio no consideraron que esta muerte fuera causada por el tratamiento con gantenerumab.

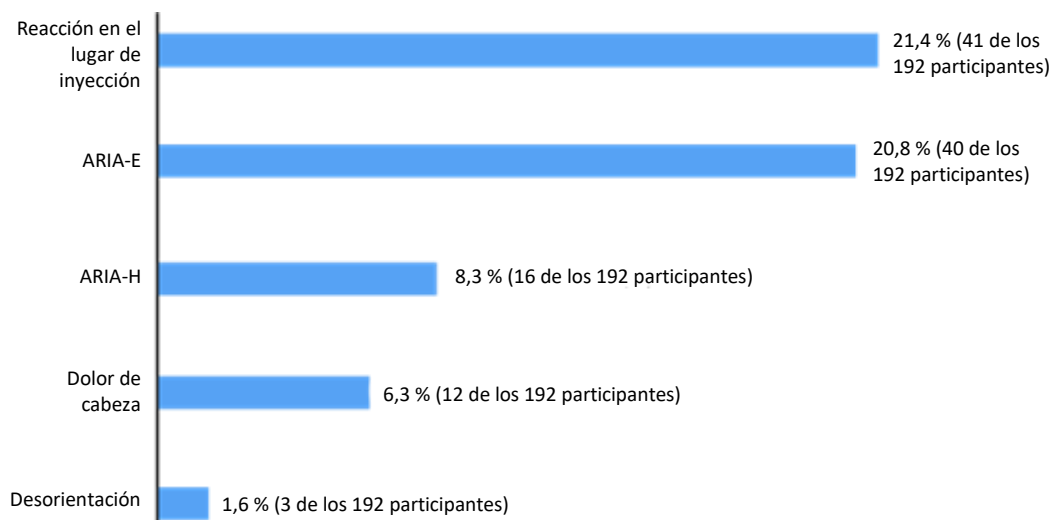
Durante el estudio, algunos participantes decidieron dejar de recibir el medicamento por posibles reacciones adversas:

- 10 de los 192 participantes (5,2 %) dejaron de recibirlo por ARIA-H.
- 2 de los 192 participantes (1,0 %) dejaron de recibirlo por ARIA-E.

La causa más frecuente para interrumpir el tratamiento fueron las ARIA-H. No todos los participantes con ARIA-H tuvieron que interrumpir el tratamiento.

Posibles reacciones adversas más frecuentes

En la figura siguiente se muestran las posibles reacciones adversas más frecuentes; se trata de las cinco posibles reacciones adversas más frecuentes entre los participantes que recibieron gantenerumab. Algunos participantes presentaron más de una posible reacción adversa, por lo que están incluidos en más de una barra de la figura.



En total, 44 participantes presentaron ARIA-E. Se observaron nuevas ARIA-H en 44 participantes. El gráfico anterior muestra únicamente los casos de ARIA-E y ARIA-H que los investigadores consideraron posibles reacciones adversas.

Otras posibles reacciones adversas

Puede encontrar información sobre otras posibles reacciones adversas (no indicadas en los apartados anteriores) en los sitios web que se citan al final de este resumen (consulte el apartado 8).

6. ¿Cómo ha ayudado este estudio a la investigación?

El gantenerumab, administrado una vez a la semana bajo la piel en el domicilio por parte de un cuidador a personas con enfermedad de Alzheimer precoz, fue bien tolerado, controlable y cómodo. Estos resultados ayudaron a los investigadores a conocer mejor cómo podría reducir posiblemente esta estrategia el número de veces que tendría que acudir un paciente al hospital para recibir tratamiento y a ofrecer opciones más flexibles para administrar un medicamento para tratar la enfermedad de Alzheimer.

La información que aquí se presenta procede de un único estudio realizado en 192 personas con enfermedad de Alzheimer precoz que se interrumpió de forma prematura.

Ningún estudio individual puede darnos toda la información sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Se necesita la participación de muchas personas en muchos estudios para averiguar todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de los obtenidos en otros estudios realizados con el mismo medicamento.

- **Esto significa que no debe tomar decisiones basadas en este resumen; hable siempre con su médico antes de tomar decisiones relacionadas con su tratamiento.**

7. ¿Está previsto realizar otros estudios?

Por el momento no está previsto realizar otros estudios con gantenerumab.

8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Puede encontrar más información sobre este estudio en los siguientes sitios web:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04592341>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001384-87/results>
- <https://forpatients.roche.com/>

Si desea obtener más información sobre los resultados de este estudio, está previsto publicar el artículo científico correspondiente en un futuro próximo.

¿A quién puedo dirigirme si tengo preguntas sobre este estudio?

Si después de leer este resumen aún le quedan preguntas:

- Visite la plataforma ForPatients y cumplimente el formulario de contacto: <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/a-study-to-evaluate-the-pharmacodynamic--pd--effects-of-20860.html>
- Póngase en contacto con un representante de la oficina local de Roche.

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

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

Si tiene preguntas sobre su propio tratamiento:

- Hable con el médico responsable de su tratamiento.

¿Quién ha organizado y financiado este estudio?

Este estudio ha sido organizado y financiado por F. Hoffmann-La Roche Ltd., con sede en Basilea, Suiza.

Título completo del estudio y otra información identificativa

El título completo de este estudio es: “Estudio para evaluar los efectos farmacodinámicos de la administración una vez a la semana de gantenerumab en participantes con enfermedad de Alzheimer precoz”.

El estudio se conoce como «GRADUATION».

- El código del protocolo correspondiente a este estudio es: WN29722.
- El identificador de este estudio en ClinicalTrials.gov es: NCT04592341.
- El número EudraCT de este estudio es: 2020-001384-87.