

Sammenfatning af kliniske forsøgsresultater

Et forsøg for at finde ud af, om en ny medicin (semorinemab) er effektiv og sikker for mennesker med Alzheimers sygdom

Se slutningen af sammenfatningen for forsøgets fulde titel.

Om denne sammenfatning

Dette er en sammenfatning af resultaterne af et klinisk forsøg (kaldet et "forsøg" i dette dokument).

Denne sammenfatning er skrevet til:

- Medlemmer af offentligheden
- Personer, som deltog i forsøget

Denne sammenfatning er baseret på information, der kendes i skrivende stund.

Forsøget startede i oktober 2017, og den anden del af forsøget (ikke-blindet forlængelse) blev stoppet tidligt – i maj 2021 – fordi den medicin, der blev undersøgt, ikke virkede så godt som forventet.

Intet enkelt forsøg kan fortælle os alt om risici og fordele ved en medicin. Der er brug for mange mennesker i mange forsøg at finde ud af alt, hvad vi har brug for at vide. Resultaterne fra dette forsøg kan være forskellige fra andre forsøg med den samme medicin.

- **Det betyder, at du ikke bør træffe beslutninger baseret på denne sammenfatning.**
- **Tal altid med din læge, før du træffer nogen beslutninger om din behandling.**

Sammenfatningens indhold

1. Generelle oplysninger om dette forsøg
2. Hvem deltog i dette forsøg?
3. Hvad skete der under forsøget?
4. Hvad var resultaterne af forsøget?
5. Hvad var bivirkningerne?
6. Hvordan har dette forsøg hjulpet forskningen?
7. Er der planer om andre forsøg?
8. Hvor kan jeg finde flere oplysninger?

Tak til dem, der deltog i dette forsøg

De personer, som deltog i forsøget, har hjulpet forskerne med at besvare vigtige spørgsmål om tidlig Alzheimers sygdom og den medicin, som blev undersøgt – "semorinemab".

Vigtige oplysninger om dette forsøg

- Dette forsøg blev udført for at finde ud af, om en ny medicin var effektivt for personer med tidlig Alzheimers sygdom.
- I dette forsøg fik deltagere enten den medicin, der blev undersøgt (semorinemab) eller en placebo – det blev tilfældigt besluttet, hvilken behandling hver deltager fik.
- Dette forsøg omfattede 457 personer i 13 lande.
- Det vigtigste resultat var, at semorinemab ikke var effektivt for personer med tidlig Alzheimers sygdom.
- To personer (0,6 %) ud af 311, som fik semorinemab, havde en alvorlig bivirkning, sammenlignet med ingen (0 %) af de 130, som fik placebo.
- Tidlige resultater viste, at semorinemab ikke virkede så godt som forventet for personer med tidlig Alzheimers sygdom. Som følge heraf blev den anden del af forsøget (ikke-blindet forlængelse) stoppet tidligt.

1. Generelle oplysninger om dette forsøg

Hvorfor blev dette forsøg udført?

Alzheimers sygdom er den mest almindelige årsag til demens. Den påvirker omkring 4,5 millioner mennesker i USA og 26,6 millioner mennesker over hele verden.

Personer med Alzheimers sygdom oplever ændringer i hjernecellerne. Der dannes “**plaques**” (belægninger) mellem cellerne og “**tangles**” (sammenfiltringer) inden i cellerne.

Plaques er klæbrige klynger af proteinfragmenter, der ophobes mellem nervecellerne. De indeholder et protein kaldet “**beta-amyloid**”. Tangles er snoede proteinstrengene inden i cellerne. Tangles indeholder et protein kaldet “**tau**”.

Hos raske mennesker holder tau-proteinet strengene lige (parallelle), men hos mennesker med Alzheimers sygdom kollapser tau’et og er sammenfiltret. Når der dannes sammenfiltringer, forstyrrer det den jævne strøm af forsyninger inden i cellerne og forårsager celledød.

De **forskellige stadier af Alzheimers sygdom** diagnosticeres ud fra, hvor godt patienten fungerer og hans/hendes evne til at ræsonnere, dvs. funktionel og kognitiv forværring. Tilgængelig medicin kan forbedre symptomerne på Alzheimers sygdom for nogle mennesker, men det forsinker ikke sygdommens udvikling.

Semorinemab er en ny medicin. Det er et antistof mod tau. Semorinemab binder sig til alle seks former (isoformer) tau, der findes uden for cellen. Det kan stoppe eller bremse spredningen fra celle til celle af de toksiske virkninger af tau.

Dette forsøg blev udført for at finde ud af, om semorinemab kan bruges til at behandle sygdomme, der er relateret til tau, såsom Alzheimers sygdom. Deltagere i forsøget havde tidlig (“prodromal” eller “mild”) Alzheimers sygdom.

Hvad var forsøgsmedicinen?

Dette forsøg undersøgte 2 behandlinger og kemikalie med radioaktiv mærkning:

- **Semorinemab** er en ny medicin, som kan være nyttig til behandling af mennesker med Alzheimers sygdom. Det er et antistof, der binder sig til tau-proteinet uden for cellerne – semorinemab kan muligvis forhindre disse tau-proteiner i at forårsage tangles (sammenfiltringer) inden i cellerne.
- Nogle deltagere fik behandling med “**placebo**”. Placeboen lignede semorinemab, men indeholdt ingen rigtig medicin. Ved at sammenligne virkningerne af semorinemab med placebo kunne forskerne finde ud af, hvilken virkning den rigtige medicin havde.
- Deltagere fik foretaget hjernescanninger – kaldet “positron-emissions-tomografi” eller “PET”-scanninger. De fik et kemikalie med radioaktiv mærkning – [¹⁸F]GTP1 – før hjernescanningen. [¹⁸F]GTP1-mærket binder til tau’et og blev brugt til at måle mængden og placeringen af tau-sammenfiltringer i PET-scanningerne.

Hvad ønskede forskerne at finde ud af?

De vigtigste spørgsmål, som forskerne ønskede at besvare, var:

1. Var der nogen forbedring i tidlige symptomer på Alzheimers sygdom for personer, der fik behandling med semorinemab, sammenlignet med dem, der fik placebo?
2. Var semorinemab sikker og tolerabel sammenlignet med placebo?

Hvilken type forsøg var dette?

Der er flere måder at beskrive dette forsøg på.

- **Fase 2-forsøg**
Fase 2-forsøg udføres for at finde ud af, om forsøgsmedicinerne er effektive for personer med specifikke sygdomme. Det betyder også, at semorinemab tidligere er blevet testet og fundet at være sikker til brug hos raske frivillige – i et tidligere fase 1-forsøg.
- **Randomiseret forsøg**
En computer besluttede tilfældigt, hvem blev tilmeldt hvilken medicingruppe og hvem blev tilmeldt placebogruppen. Forskere og deltagere havde ingen indflydelse på dette.
- **Dobbeltblindet forsøg**
Forskerne og deltagerne i forsøget vidste ikke, hvem der fik forsøgsmedicinen, og hvem der fik placebo. Det gjorde dette til et dobbeltblindet forsøg.
- **Placebokontrolleret forsøg**
Nogle deltagere fik den rigtige medicin, mens andre fik placebo. Dette blev gjort, så alle fik en behandling, og den reelle effekt af medicinen kunne sammenlignes med placebo.
- **Parallelgruppeforsøg**
Et parallelgruppeforsøg sammenligner to eller flere behandlinger. Deltagere tildeles tilfældigt til behandlingsgrupper. Når forsøget er afsluttet, sammenlignes resultaterne for de forskellige behandlingsgrupper.

Hvornår og hvor fandt forsøget sted?

Forsøget startede i oktober 2017 og stoppede tidligt, fordi semorinemab ikke virkede så godt som forventet ved tidlig Alzheimers sygdom. Denne sammenfatning præsenterer resultaterne af forsøget, indtil det blev stoppet i maj 2021.

Forsøget fandt sted på 97 forsøgscentre – i 13 lande:

- Australien (4 forsøgscentre)
- Belgien (3 forsøgscentre)
- Canada (6 forsøgscentre)
- Danmark (2 forsøgscentre)
- Frankrig (8 forsøgscentre)
- Tyskland (5 forsøgscentre)
- Storbritannien (2 forsøgscentre)
- Italien (4 forsøgscentre)
- Holland (2 forsøgscentre)
- Polen (10 forsøgscentre)
- Spanien (12 forsøgscentre)
- Sverige (2 forsøgscentre)
- USA (37 forsøgscentre)

2. Hvem deltog i dette forsøg?

Fire hundrede og syvoghalvtreds personer med tidlig Alzheimers sygdom deltog i dette forsøg.

- De var mellem 50 og 81 år.
- Halvdelen af personerne i forsøget var over 71 år, og halvdelen var yngre (medianalder = 71 år).
- Der var 253 kvinder og 204 mænd, som deltog i forsøget.

Deltagerne i dette forsøg blev tilmeldt 4 behandlingsgrupper:

| | Placebo | Semorinemab 1.500 mg | Semorinemab 4.500 mg | Semorinemab 8.100 mg |
|---|---------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Antal deltagere i forsøget | 135 | 94 | 136 | 92 |
| Antal kvinder | 75 | 51 | 79 | 48 |
| Antal mænd | 60 | 43 | 57 | 44 |
| Yngste alder (år) | 50 | 51 | 50 | 51 |
| Ældste alder (år) | 81 | 81 | 81 | 80 |
| Mest almindelige alder (median år) | 71 | 71 | 71 | 71 |

Personer kunne deltage i forsøget, hvis:

- De var mellem 50 og 80 år.
- De opfyldte de medicinske kriterier for “mild Alzheimers sygdom” eller “prodromal Alzheimers sygdom”.
- De testede positiv for Alzheimers sygdom ved en hjernescanning (PET-scanning) eller en “spinalvæskeundersøgelse”. Spinalvæskeundersøgelsen bruger væske udtaget fra rygsøjlen til at se efter proteiner forbundet med Alzheimers sygdom.
- Hukommelsestest indikerede dårlig hukommelsesfunktion.

Personer kunne ikke deltage i forsøget, hvis:

- De ikke kunne tolerere billeddiagnostiske procedurer (MR-scanning).
- De ikke kunne tolerere begge disse procedurer – PET-scanning og spinalvæskeundersøgelse.
- De ikke opfyldte højde/vægt-forholdet (kropsmasseindeks over 40).
- De havde været indlagt for nylig – inden forsøget startede.
- De havde en planlagt procedure eller operation, som kunne påvirke forsøget.
- De for nylig fik en blodtransfusion eller havde en blodtransfusion planlagt i den nærmeste fremtid.
- De havde en anamnese med visse former for kræft, infektioner eller immunproblemer.
- De havde andre typer hjerne- eller psykiske lidelser.

3. Hvad skete der under forsøget?

Der var to behandlingsfaser: ét dobbeltblindet forsøg efterfulgt af én ikke-blindet forlængelse.

Dobbeltblindet forsøg: 457 personer blev udvalgt tilfældigt til at få 1 af 4 behandlinger.

- En computer valgte tilfældigt behandlingen for hver person.
- I hver runde blev 3 personer tilmeldt placebo-gruppen, 2 personer blev tilmeldt semorinemab 1.500 mg-gruppen, 3 personer blev tilmeldt semorinemab 4.500 mg-gruppen og 2 personer blev tilmeldt semorinemab 8.100 mg-gruppen.
- Computerprogrammet afbalancerede (stratificerede) de 4 grupper, så den samme andel personer i hver gruppe havde:
 - Det samme sygdomsniveau (mild Alzheimers sygdom eller prodromal Alzheimers sygdom).
 - Det samme niveau af genetisk risiko (tilstedeværelse af *APOE*-genet forbundet med Alzheimers sygdom).
- Deltagere fik deres behandling gennem et drop (intravenøst).
 - For de første 3 doser blev de behandlet 1 gang hver 2. uge.
 - Fra den 4. dosis blev de behandlet én gang hver 4. uge.
- Deltagere blev behandlet i 68 uger. De kunne få i alt 19 doser.

- Alle deltagere blev tilset af en læge 12 uger efter deres sidste behandling. Nogle deltagere deltog i en anden behandlingsfase, og deres sidste lægebesøg fandt sted meget senere.

Ikke-blindet forlængelsesforsøg (open-label extension, OLE): 360 personer, som gennemførte det dobbeltblindede forsøg, indgik i en anden behandlingsfase – OLE-forsøget.

- Alle fik den samme behandling (semorinemab 4.500 mg, 1 gang hver 4. uge intravenøst) i OLE-forsøget.
- Deltagere kunne blive behandlet i op til 96 uger i OLE-fasen.
- Alle deltagere blev tilset af en læge 12 uger efter deres sidste behandling.

Personer, som gav resultater om, hvorvidt behandlingen virkede:

- De fik mindst én dosis af behandlingen og fik foretaget mindst én måling af deres sygdom efter behandlingen. Testen “Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes” (CDR-SB) blev brugt til at måle, om de oplevede nogen forbedringer. Testen målte, hvor godt en person var i stand til at huske, behandle oplysninger og udføre sine daglige aktiviteter.

Personer, der gav resultater om, hvorvidt behandlingen var sikker:

- De fik mindst én dosis semorinemab, placebo eller [¹⁸F]GTP1.

Oplysninger om behandlingsgrupperne:

| | Placebo | Semorinemab 1.500 mg | Semorinemab 4.500 mg | Semorinemab 8.100 mg |
|---|---------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Personer, der blev tilmeldt gruppen | 135 | 94 | 136 | 92 |
| Personer, der gav resultater om, hvorvidt medicinen virkede | 126 | 86 | 126 | 84 |
| Personer, der gav resultater om, hvorvidt medicinen var sikker | 130 | 89 | 132 | 90 |

4. Hvad var resultaterne af forsøget?

Spørgsmål 1: Var der nogen forbedring i symptomerne på Alzheimers sygdom hos personer, som fik behandling med semorinemab sammenlignet med dem, som fik placebo?

Tidlige resultater viste, at semorinemab ikke virkede så godt som forventet ved tidlig Alzheimers sygdom. Som følge heraf blev forsøgets OLE-fase stoppet af sponsor i maj 2021.

Spørgsmål 2: Var semorinemab sikker og tolerabel sammenlignet med placebo?

Semorinemab var tilstrækkeligt sikker og tolerabel for deltagere ved alle de testede doser.

Dette afsnit viser kun de vigtigste resultater fra dette forsøg. Du kan finde oplysninger om alle andre resultater på webstederne i slutningen af denne sammenfatning (se afsnit 8).

5. Hvad var bivirkningerne?

Bivirkninger er helbredsproblemer (såsom svimmelhed), der forekom under forsøget.

- De er beskrevet i denne sammenfatning, fordi forsøgslægen mener, at bivirkningerne muligvis var relateret til behandlingerne i forsøget.
- Ikke alle personer i dette forsøg havde alle bivirkningerne.
- Bivirkninger kan være milde til meget alvorlige og kan være forskellige fra person til person.
- Det er vigtigt at være opmærksom på, at de bivirkninger, der rapporteres her, er fra dette ene forsøg. Derfor kan de bivirkninger, der er vist her, være forskellige fra dem, der ses i andre forsøg, eller dem, der angives på medicinens indlægsseddel.
- Alvorlige og almindelige bivirkninger er anført i de følgende afsnit.

Alvorlige bivirkninger

En bivirkning anses for at være "alvorlig", hvis den er livstruende, kræver hospitalsbehandling eller forårsager varige problemer.

Under forsøgets dobbeltblindede fase:

- To ud af 311 personer, som blev behandlet med semorinemab, havde en alvorlig bivirkning, som mentes at kunne være forårsaget af forsøgsbehandlingen. Begge personer var i behandlingsgruppen, som fik 4.500 mg. De alvorlige bivirkninger var:
 - Én person havde en langsommere puls (bradykardi).
 - Én person var meget trist (svær depression).
- Ingen af de 130 personer, som blev behandlet med placebo, havde en alvorlig bivirkning, som mentes at kunne være forårsaget af behandlingen.

Under forsøgets OLE-fase:

- Ingen af de 360 deltagere havde en alvorlig bivirkning, som mentes at kunne være forårsaget af behandlingerne (semorinemab eller placebo).

Dødsfald:

Fem personer døde, mens de deltog i forsøget. Ingen af dødsfaldene mentes at være relateret til forsøgsbehandlingerne.

- Fire personer døde under forsøgets dobbeltblindede fase på grund af:
 - COVID-19-infektion.
 - Eutanasi – personen valgte at afslutte sit liv med hjælp fra sundhedsfagligt personale i en del af verden, hvor dette er lovligt.
 - Trafikulykke.
 - Pludselig død.
- Én person døde under forsøgets OLE-fase. Dødsårsagen var:
 - Bakteorieinfektion i blodet – stafylokokbakteriæmi.

Ophør af behandling på grund af bivirkninger:

Under forsøget besluttede nogle deltagere at holde op med at tage deres medicin på grund af bivirkninger:

- I semorinemab-behandlingsgrupperne stoppede 14 ud af 311 personer (4,5 %) deres behandling.
- I placebobehandlingsgruppen stoppede 8 ud af 130 personer (6,2 %) deres behandling.

Mest almindelige bivirkninger

Dobbeltblindet behandlingsfase:

I løbet af den dobbeltblindede behandlingsfase havde 71 personer en bivirkning, som ikke blev betragtet som alvorlig, men som mentes at kunne være forårsaget af forsøgsbehandlingen. Dette inkluderede:

- Seksten deltagere (12,3 %), som fik placebobehandlinger.
- Femoghalvtreds deltagere (17,7 %), som fik semorinemab-behandlinger.

Mange af bivirkningerne blev kun set hos én person, men vi vil anføre de mest almindelige bivirkninger – dem, der blev set hos to eller flere personer i forsøget.

Disse er de almindelige bivirkninger set under den dobbeltblindede behandlingsfase:

| | Placebobehandling (130 personer) | Semorinemab- behandling (311 personer) |
|--|---|---|
| Bivirkning: | Personer med bivirkninger: | Personer med bivirkninger: |
| Reaktion på intravenøs infusion | 3 (2,3 %) | 25 (8,0 %) |
| Hovedpine | 1 (0,8 %) | 3 (2,3 %) |
| Aflejring af "hæmosiderin" i hjernen | 1 (0,8 %) | 2 (0,6 %) |
| Svimmelhed | 1 (0,8 %) | 2 (0,6 %) |
| Unormal blodprøve (forhøjet leverfunktionsprøve) | 1 (0,8 %) | 1 (0,3 %) |
| Forhøjet blodtryk | 1 (0,8 %) | 1 (0,3 %) |
| Træthedsfornemmelse | 1 (0,8 %) | 1 (0,3 %) |
| Lille blødning i hjernen (cerebellær mikrohæmoragi) | 1 (0,8 %) | 1 (0,3 %) |

OLE-behandlingsfase:

Ud af de 360 deltagere havde 11 en bivirkning (3,1 %) i OLE-behandlingsfasen. Den mest almindelige bivirkning var reaktion på den intravenøse infusion set hos 5 personer (1,4 %). De andre bivirkninger var ikke almindelige og blev kun set hos én person hver.

Andre bivirkninger

Du kan finde oplysninger om andre bivirkninger (ikke vist i ovenstående afsnit) på de websteder, der er anført i slutningen af denne sammenfatning – se afsnit 8.

6. Hvordan har dette forsøg hjulpet forskningen?

Oplysningerne, der præsenteres her, er fra et enkelt forsøg med 457 personer med tidlig Alzheimers sygdom. Disse resultater hjalp forskere med at lære mere om tidlig Alzheimers sygdom og semorinemab.

Intet enkelt forsøg kan fortælle os alt om risici og fordele ved en medicin. Det kræver mange mennesker i mange forsøg at finde ud af alt, hvad vi har brug for at vide. Resultaterne fra dette forsøg kan være forskellige fra andre forsøg med det samme medicin.

- **Det betyder, at du ikke bør træffe beslutninger baseret på denne sammenfatning.**
- **Tal altid med din læge, før du træffer nogen beslutninger om din behandling.**

7. Er der planer om andre forsøg?

Da denne sammenfatning blev skrevet, var et andet forsøg igangværende, der undersøgte semorinemab ved mere fremskreden Alzheimers sygdom.

8. Hvor kan jeg finde flere oplysninger?

Du kan finde flere oplysninger om dette forsøg på nedenstående websteder:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03289143>

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001800-31>

<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/a-study-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-ro7105705-in-pati.html>

Hvis du gerne vil vide mere om resultaterne af dette forsøg:

Den fulde titel på den relevante videnskabelige artikel er: "Et fase 2-, randomiseret forsøg af semorinemab i prodromal-til-mild Alzheimers sygdom".

Forfatterne til den videnskabelige artikel er: Edmond Teng, Paul T. Manser, Karen Pickthorn, Flavia Brunstein, Mira Blendstrup og andre.

Hvem kan jeg kontakte, hvis jeg har spørgsmål om dette forsøg?

Hvis du har yderligere spørgsmål, efter du har læst denne sammenfatning:

- Besøg ForPatients-plattformen og udfyld kontaktformularen – <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- Kontakt en repræsentant på det lokale Roche-kontor.

Hvis du deltog i dette forsøg og har spørgsmål om resultaterne:

- Tal med forsøgslægen eller -personalet på forsøgshospitalet eller klinikken.

Hvis du har spørgsmål om din egen behandling:

- Tal med den læge, der er ansvarlig for din behandling.

Hvem organiserede og betalte for dette forsøg?

Dette forsøg blev organiseret og betalt af Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA. Genentech er en del af F. Hoffmann-La Roche Ltd. med hovedkvarter i Basel, Schweiz.

Forsøgets fulde titel og andre identificerende oplysninger

Forsøgets fulde titel er:

"Et fase II-, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe-, effekt- og sikkerhedsforsøg med MTAU9937A hos patienter med prodromal til mild Alzheimers sygdom".

- Protokolnummeret for dette forsøg er GN39763.
- ClinicalTrials.gov-identifikatoren for dette forsøg er NCT03289143.
- EudraCT-nummeret for dette forsøg er 2017-001800-31.