

## Samenvatting van resultaten van klinische studie

### Een studie om te weten te komen of een nieuw geneesmiddel (semorinemab) doeltreffend en veilig is voor mensen met de ziekte van Alzheimer

Zie het einde van de samenvatting voor de volledige titel van de studie.

#### Over deze samenvatting

Dit is een samenvatting van de resultaten van een klinische studie (in dit document een “studie” genoemd).

Deze samenvatting is geschreven voor:

- leden van het publiek;
- mensen die aan de studie hebben deelgenomen.

Deze samenvatting is gebaseerd op informatie die op het moment van schrijven bekend is.

De studie begon in oktober 2017 en het tweede deel van de studie (open-label uitbreiding) werd vroegtijdig – in mei 2021 – stopgezet omdat het onderzochte geneesmiddel niet zo goed werkte als verwacht.

Geen enkele afzonderlijke studie kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel. Er zijn veel mensen in veel studies nodig om alles te weten te komen wat we moeten weten. De resultaten van deze studie kunnen verschillen van andere studies met hetzelfde geneesmiddel.

- **Dit betekent dat u geen beslissingen mag nemen op basis van deze ene samenvatting.**
- **Praat altijd met uw arts voordat u beslissingen neemt over uw behandeling.**

#### Inhoud van de samenvatting

1. Algemene informatie over deze studie
2. Wie heeft aan deze studie deelgenomen?
3. Wat gebeurde er tijdens de studie?
4. Wat waren de resultaten van de studie?
5. Wat waren de bijwerkingen?
6. Hoe heeft deze studie bijgedragen aan onderzoek?
7. Zijn er plannen voor andere studies?
8. Waar kan ik meer informatie vinden?

#### Hartelijk dank aan de mensen die aan deze studie hebben deelgenomen

De deelnemers hebben onderzoekers geholpen om belangrijke vragen te beantwoorden over de vroege ziekte van Alzheimer en over het onderzochte geneesmiddel “semorinemab”.

## Belangrijke informatie over deze studie

- Deze studie werd uitgevoerd om te weten te komen of een nieuw geneesmiddel doeltreffend was voor mensen met vroege ziekte van Alzheimer.
- In deze studie kregen mensen ofwel het onderzochte geneesmiddel (semorinemab) of een placebo – er werd per toeval bepaald welke behandeling elke persoon kreeg.
- Aan deze studie namen 457 mensen deel in 13 landen.
- De belangrijkste bevinding was dat semorinemab niet doeltreffend was voor mensen met vroege ziekte van Alzheimer.
- Twee (0,6%) van de 311 mensen die semorinemab kregen, hadden een ernstige bijwerking, vergeleken met geen (0%) van de 130 mensen die placebo kregen.
- Uit vroege resultaten bleek dat semorinemab niet zo goed werkte als verwacht voor mensen met vroege ziekte van Alzheimer. Als gevolg daarvan werd het tweede deel van de studie (open-label uitbreiding) vroegtijdig stopgezet.

## 1. Algemene informatie over deze studie

### Waarom werd deze studie uitgevoerd?

De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende oorzaak van dementie. Ongeveer 4,5 miljoen mensen in de Verenigde Staten en 26,6 miljoen mensen over de hele wereld worden erdoor getroffen.

Mensen met de ziekte van Alzheimer ondergaan veranderingen in de hersencellen. Tussen cellen vormen zich “**plaques**” en binnen cellen vormen zich “**knopen**”.

Plaques zijn kleverige clusters van eiwitfragmenten die zich tussen zenuwcellen ophopen. Ze bevatten een eiwit genaamd “**bèta-amyloïd**”. Knopen zijn gedraaide eiwitstrengen in cellen. De knopen bevatten een eiwit genaamd “**tau**”.

Bij gezonde mensen houdt het tau-eiwit de strengen recht (parallel), maar bij mensen met de ziekte van Alzheimer klapt tau in elkaar en raakt verstrengeld. Wanneer er zich knopen vormen, verstoort dit de vlotte doorstroming van de toevoer binnen de cellen, en dit veroorzaakt celdood.

De **verschillende stadia van de ziekte van Alzheimer** worden gediagnosticeerd op basis van hoe goed de patiënt functioneert en zijn/haar redeneervermogen – functionele en cognitieve achteruitgang. Beschikbare geneesmiddelen kunnen voor sommige mensen de symptomen van de ziekte van Alzheimer verbeteren, maar vertragen de progressie van de ziekte niet.

**Semorinemab** is een nieuw geneesmiddel. Het is een antilichaam tegen tau. Semorinemab bindt zich aan alle zes vormen (isovormen) van tau die buiten de cel worden aangetroffen. Het kan de verspreiding van cel tot cel van de toxische effecten van tau stoppen of vertragen.

Deze studie werd uitgevoerd om te weten te komen of semorinemab gebruikt zou kunnen worden voor de behandeling van ziekten die verband houden met tau, zoals de ziekte van Alzheimer. Mensen die deelnamen aan de studie hadden vroege (“prodromale” of “lichte”) ziekte van Alzheimer.

## Wat waren de studiegenesmiddelen?

---

Deze studie keek naar 2 behandelingen en een radioactief gelabelde chemische stof:

- **Semorinemab** is een nieuw geneesmiddel dat nuttig zou kunnen zijn voor de behandeling van mensen met de ziekte van Alzheimer. Het is een antilichaam dat zich aan tau-eiwit buiten cellen bindt. Semorinemab kan voorkomen dat deze tau-eiwitten knopen in cellen veroorzaken.
- Sommige mensen kregen een behandeling met een “**placebo**”. De placebo leek op semorinemab, maar bevatte geen echt geneesmiddel. Door de effecten van semorinemab te vergelijken met de placebo, konden onderzoekers het werkelijke effect van het geneesmiddel achterhalen.
- Er werden hersenscans uitgevoerd: zogenaamde “positronemissietomografie”-scans of “PET”-scans. Vóór de hersenscan kregen mensen een radioactief gelabelde chemische stof - [<sup>18</sup>F]GTP1. Het [<sup>18</sup>F]GTP1-label bindt zich aan tau en werd gebruikt om de hoeveelheid en locatie van tau-knopen in de PET-scans te meten.

## Wat wilden onderzoekers te weten komen?

---

**De belangrijkste vragen die onderzoekers wilden beantwoorden, waren:**

1. Was er enige verbetering in de symptomen van vroege ziekte van Alzheimer voor mensen die behandeling met semorinemab kregen in vergelijking met degenen die placebo kregen?
2. Was semorinemab veilig en verdraagbaar in vergelijking met placebo?

## Wat voor soort studie was dit?

---

Er zijn verschillende manieren om deze studie te beschrijven.

- **Fase 2-studie**  
Fase 2-studies worden uitgevoerd om te weten te komen of de studiegenesmiddelen doeltreffend zijn voor mensen met bepaalde ziekten. Het betekent ook dat semorinemab eerder getest werd en veilig bevonden werd voor gebruik bij gezonde vrijwilligers – in een eerdere fase 1-studie.
- **Gerandomiseerde studie**  
Een computer bepaalde willekeurig wie in de geneesmiddelengroep terecht kwam en wie in de placebogroep. Onderzoekers en mensen hadden hier geen controle over.
- **Dubbelblinde studie**  
De onderzoekers en mensen in de studie wisten niet wie het studiegenesmiddel kreeg en wie de placebo kreeg. Daardoor was dit een dubbelblinde studie.
- **Placebogecontroleerde studie**  
Sommige mensen kregen het echte geneesmiddel terwijl anderen een placebo kregen. Dit werd gedaan zodat iedereen een behandeling kreeg en het echte effect van het geneesmiddel vergeleken kon worden met de placebo.
- **Studie met parallelle groepen**  
In een studie met parallelle groepen worden twee of meer behandelingen vergeleken. Mensen worden willekeurig aan behandelingsgroepen toegewezen. Na afloop van de studie worden de resultaten voor de verschillende behandelingsgroepen vergeleken.

## Wanneer en waar vond de studie plaats?

De studie begon in oktober 2017 en stopte vroegtijdig omdat semorinemab niet zo goed werkte als verwacht bij vroege ziekte van Alzheimer. Deze samenvatting bevat de resultaten van de studie tot de stopzetting ervan in mei 2021.

De studie vond plaats in 97 onderzoekscentra in 13 landen:

- Australië (4 onderzoekscentra)
- België (3 onderzoekscentra)
- Canada (6 onderzoekscentra)
- Denemarken (2 onderzoekscentra)
- Frankrijk (8 onderzoekscentra)
- Duitsland (5 onderzoekscentra)
- Groot-Brittannië (2 onderzoekscentra)
- Italië (4 onderzoekscentra)
- Nederland (2 onderzoekscentra)
- Polen (10 onderzoekscentra)
- Spanje (12 onderzoekscentra)
- Zweden (2 onderzoekscentra)
- Verenigde Staten (37 onderzoekscentra)

## 2. Wie heeft aan deze studie deelgenomen?

Vierhonderdzevenenvijftig mensen met vroege ziekte van Alzheimer namen deel aan deze studie.

- Ze waren tussen 50 en 81 jaar oud.
- De helft van de mensen in de studie was meer dan 71 jaar oud en de andere helft was jonger dan deze leeftijd (mediane leeftijd = 71 jaar oud).
- Er namen 253 vrouwen en 204 mannen deel aan de studie.

De mensen in deze studie sloten zich aan bij 4 behandelingsgroepen:

	Placebo	Semorinemab 1500 mg	Semorinemab 4500 mg	Semorinemab 8100 mg
<b>Aantal mensen dat aan de studie deelnam</b>	135	94	136	92
<b>Aantal vrouwen</b>	75	51	79	48
<b>Aantal mannen</b>	60	43	57	44
<b>Jongste leeftijd (jaar)</b>	50	51	50	51
<b>Oudste leeftijd (jaar)</b>	81	81	81	80
<b>Meest voorkomende leeftijd (mediaan jaar)</b>	71	71	71	71

**Mensen konden aan de studie deelnemen als:**

- ze tussen 50 en 80 jaar oud waren;
- ze voldeden aan de medische criteria voor “lichte ziekte van Alzheimer” of “prodromale ziekte van Alzheimer”;
- ze positief testten op de ziekte van Alzheimer door middel van een hersenscan (PET-scan) of “CSF-test”; De CSF-test (test op cerebrospinaal vocht) gebruikt vocht dat uit de ruggengraat afgenomen wordt om te zoeken naar eiwitten die verband houden met de ziekte van Alzheimer;
- geheugentests op een slechte geheugenfunctie duiden.

**Mensen konden niet aan de studie deelnemen als:**

- ze beeldvormingsprocedures (magnetische resonantiebeeldvorming – MRI) niet konden verdragen;
- ze deze beide procedures niet konden verdragen: PET-scan en CSF-test;
- ze niet voldeden aan de verhouding lengte-gewicht (body mass index groter dan 40);
- ze onlangs in het ziekenhuis waren opgenomen – voordat de studie begon;
- ze een geplande procedure of operatie hadden die de studie zou verstoren;
- ze onlangs een bloedtransfusie hadden gekregen of er een voor de nabije toekomst gepland hadden;
- ze een voorgeschiedenis hadden van bepaalde soorten kanker, infecties of immuniteitsproblemen;
- ze andere soorten hersen- of psychische stoornissen hadden.

### 3. Wat gebeurde er tijdens de studie?

Er waren twee behandelingsfasen, een dubbelblinde studie gevolgd door een open-label uitbreiding.

**Dubbelblinde studie:** 457 mensen werden willekeurig geselecteerd voor een van de 4 behandelingen.

- Een computer koos de behandeling voor elke persoon willekeurig.
- In elke ronde sloten 3 mensen zich aan bij de placebogroep, 2 mensen sloten zich aan bij semorinemab 1500 mg, 3 mensen sloten zich aan bij semorinemab 4500 mg, en 2 mensen sloten zich aan bij semorinemab 8100 mg.
- Het computerprogramma bracht de 4 groepen met elkaar in evenwicht (stratificatie) zodat hetzelfde percentage mensen in elke groep het volgende had:
  - hetzelfde ziekteniveau (milde of prodromale ziekte van Alzheimer);
  - dezelfde mate van genetisch risico (aanwezigheid van het *APOE*-gen geassocieerd met de ziekte van Alzheimer).

- Mensen kregen hun behandeling via een IV-infusie (intraveneus).
  - Voor de eerste 3 doses werden ze eenmaal per twee weken behandeld.
  - Vanaf de vierde dosis werden ze eenmaal om de 4 weken behandeld.
- De mensen werden gedurende 68 weken behandeld. Ze konden in totaal 19 doses krijgen.
- Een arts zag iedereen 12 weken na zijn of haar laatste behandeling. Sommige mensen sloten zich aan bij een tweede behandelingsfase, en hun laatste doktersbezoek volgde veel later.

**Open-label uitbreidingsstudie (OLE-studie):** 360 mensen die de dubbelblinde studie hadden voltooid, sloten zich aan bij een tweede behandelingsfase: de OLE-studie.

- In de OLE-studie kreeg iedereen dezelfde behandeling (semorinemab 4500 mg, eenmaal per 4 weken, via IV-infusie).
- Tijdens de OLE-fase konden mensen maximaal 96 weken worden behandeld.
- Een arts zag iedereen 12 weken na zijn of haar laatste behandeling.

**Mensen van wie de resultaten aangaven of de behandeling werkte:**

- Ze kregen ten minste één dosis van de behandeling en hadden ten minste één meting van hun ziekte na de behandeling. Om te meten of ze enige verbetering ondervonden, werd gebruik gemaakt van de test “Klinische beoordelingsschaal voor dementie - Som van de hokjes” (Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes, CDR-SB). In de test werd gemeten hoe goed een persoon in staat was om zich dingen te herinneren, informatie te verwerken en dagelijkse activiteiten uit te voeren.

**Mensen van wie de resultaten aangaven of de behandeling veilig was:**

- Deze mensen kregen ten minste één dosis semorinemab, placebo of [<sup>18</sup>F]GTP1.

Gegevens van de behandelingsgroepen:

	Placebo	Semorinemab 1500 mg	Semorinemab 4500 mg	Semorinemab 8100 mg
<b>Mensen die zich bij de groep aansloten</b>	135	94	136	92
<b>Mensen van wie de resultaten aangaven of het geneesmiddel werkte</b>	126	86	126	84
<b>Mensen van wie de resultaten aangaven of het geneesmiddel veilig was</b>	130	89	132	90

## 4. Wat waren de resultaten van de studie?

**Vraag 1:** Was er enige verbetering in de symptomen van de ziekte van Alzheimer voor mensen die behandeling met semorinemab kregen in vergelijking met degenen die placebo kregen?

Uit vroege resultaten bleek dat semorinemab niet zo goed werkte als verwacht bij vroege ziekte van Alzheimer. Als gevolg hiervan werd de OLE-fase van de studie in mei 2021 door de sponsor stopgezet.

**Vraag 2:** Was semorinemab veilig en verdraagbaar in vergelijking met placebo?

Semorinemab was bij alle geteste doses veilig genoeg en verdraagbaar voor mensen.

Dit gedeelte toont alleen de belangrijkste resultaten van deze studie. Aan het einde van deze samenvatting vindt u informatie over alle andere resultaten op de websites (zie rubriek 8).

## 5. Wat waren de bijwerkingen?

Bijwerkingen zijn medische problemen (zoals zich duizelig voelen) die tijdens de studie optraden.

- Ze worden in deze samenvatting beschreven omdat de studiearts van mening is dat de bijwerkingen mogelijk verband hielden met de behandelingen in de studie.
- Niet alle mensen in deze studie hadden alle bijwerkingen.
- Bijwerkingen kunnen licht tot zeer ernstig zijn en kunnen van persoon tot persoon verschillen.
- Het is belangrijk om te weten dat de hier gemelde bijwerkingen afkomstig zijn uit deze ene studie. Daarom kunnen de hier getoonde bijwerkingen verschillen van de bijwerkingen die in andere studies zijn waargenomen, of die op de bijsluiter staan.
- Ernstige en vaak voorkomende bijwerkingen worden in de volgende rubrieken vermeld.

### Ernstige bijwerkingen

Een bijwerking wordt als “ernstig” beschouwd als deze levensbedreigend is, ziekenhuiszorg vereist of blijvende problemen veroorzaakt.

Tijdens de dubbelblinde fase van de studie:

- Twee van de 311 mensen die werden behandeld met semorinemab hadden een ernstige bijwerking waarvan gedacht werd dat deze mogelijk veroorzaakt werd door de studiebehandeling. Beide personen zaten in de behandelingsgroep met 4500 mg. De ernstige bijwerkingen waren:
  - Eén persoon had last van vertraging van de hartslag (bradycardie).
  - Eén persoon voelde zich erg somber (ernstige depressie).

- Geen van de 130 mensen die met placebo werden behandeld, had ernstige bijwerkingen waarvan gedacht werd dat ze mogelijk veroorzaakt werden door de behandeling.

Tijdens de OLE-fase van de studie:

- Geen van de 360 mensen had ernstige bijwerkingen waarvan mogelijk gedacht werd dat ze veroorzaakt werden door de behandelingen (semorinemab of placebo).

### **Sterfgevallen:**

Vijf mensen overleden tijdens deelname aan de studie. Geen van de sterfgevallen werd geacht verband te houden met de studiebehandelingen.

- Vier mensen overleden tijdens de dubbelblinde fase van de studie als gevolg van:
  - COVID-19-infectie.
  - Euthanasie - de persoon besloot om zijn leven te beëindigen met behulp van medische zorgverleners in een deel van de wereld waar deze handeling wettelijk is toegestaan.
  - Verkeersongeval.
  - Acute dood.
- Eén persoon overleed tijdens de OLE-fase van de studie. De doodsoorzaak was:
  - Bacteriële infectie in het bloed: stafylokokkenbacteriëmie.

### **Stoppen met de behandeling vanwege bijwerkingen:**

Tijdens de studie besloten sommige mensen om te stoppen met het nemen van het geneesmiddel vanwege bijwerkingen:

- In de behandelingsgroepen met semorinemab stopten 14 van de 311 mensen (4,5%) met hun behandeling.
- In de placebobehandelingsgroep stopten 8 van de 130 mensen (6,2%) met hun behandeling.

## **Meest voorkomende bijwerkingen**

---

### **Dubbelblinde behandelingsfase:**

Tijdens de dubbelblinde behandelingsfase hadden 71 mensen een bijwerking die niet als ernstig werd beschouwd, maar waarvan men dacht dat ze mogelijk door de studiebehandeling werd veroorzaakt. Dit omvatte:

- Zestien mensen (12,3%) die placebobehandelingen kregen.
- Vijfenvijftig mensen (17,7%) die semorinemab-behandelingen kregen.

Hoewel veel van de bijwerkingen maar bij één persoon werden waargenomen, worden de meest voorkomende bijwerkingen hier vermeld, namelijk de bijwerkingen die bij twee of meer mensen in de studie zijn waargenomen.

Dit zijn de vaak voorkomende bijwerkingen die werden waargenomen tijdens de dubbelblinde behandelingsfase:



	<b>Placebobehandeling (130 personen)</b>	<b>Behandeling met semorinemab (311 personen)</b>
<b>Bijwerking:</b>	<b>Mensen met bijwerkingen:</b>	<b>Mensen met bijwerkingen:</b>
<b>Reactie op de IV-infusie</b>	3 (2,3%)	25 (8,0%)
<b>Hoofdpijn</b>	1 (0,8%)	3 (1,0%)
<b>“Hemosiderine”- afzetting in de hersenen</b>	1 (0,8%)	2 (0,6%)
<b>Duizelig gevoel</b>	1 (0,8%)	2 (0,6%)
<b>Afwijkende bloedtest (verhoogde leverfunctietest)</b>	1 (0,8%)	1 (0,3%)
<b>Verhoogde bloeddruk</b>	1 (0,8%)	1 (0,3%)
<b>Zich moe voelen</b>	1 (0,8%)	1 (0,3%)
<b>Kleine bloeding in de hersenen (cerebellaire microbloeding)</b>	1 (0,8%)	1 (0,3%)

#### **OLE-behandelingsfase:**

Elf van de 360 mensen (3,1%) in de OLE-behandelingsfase hadden een bijwerking. De meest voorkomende bijwerking was een reactie op de IV-infusie bij 5 mensen (1,4%). De andere bijwerkingen kwamen niet vaak voor en werden maar bij één persoon waargenomen.

#### **Andere bijwerkingen**

U kunt informatie over andere bijwerkingen (niet weergegeven in de bovenstaande rubrieken) vinden op de websites die aan het einde van deze samenvatting worden vermeld – zie rubriek 8.

## **6. Hoe heeft deze studie bijgedragen aan onderzoek?**

De hier gepresenteerde informatie is afkomstig uit een enkele studie bij 457 mensen met vroege ziekte van Alzheimer. Deze resultaten hielpen onderzoekers om meer te weten te komen over vroege ziekte van Alzheimer en over semorinemab.

Geen enkele afzonderlijke studie kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel. Er zijn veel mensen in veel studies nodig om alles te weten te komen wat we moeten weten. De resultaten van deze studie kunnen verschillen van andere studies met hetzelfde geneesmiddel.

- **Dit betekent dat u geen beslissingen mag nemen op basis van deze ene samenvatting.**
- **Praat altijd met uw arts voordat u beslissingen neemt over uw behandeling.**

## 7. Zijn er plannen voor andere studies?

Op het moment van schrijven van deze samenvatting was er nog een studie naar semorinemab lopende bij meer gevorderde ziekte van Alzheimer.

## 8. Waar kan ik meer informatie vinden?

U kunt meer informatie over deze studie vinden op de onderstaande websites:

<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>

Als u meer te weten wilt komen over de resultaten van deze studie:

De volledige titel van het betreffende wetenschappelijke artikel is: "A Phase 2 randomized trial of semorinemab in prodromal-to-mild Alzheimer's disease".

De auteurs van de wetenschappelijk publicatie zijn: Edmond Teng, Paul T. Manser, Karen Pickthorn, Flavia Brunstein, Mira Blendstrup en anderen.

### Met wie kan ik contact opnemen als ik vragen heb over deze studie?

Als u na het lezen van deze samenvatting nog vragen hebt:

- Ga naar het ForPatients-platform en vul het contactformulier in – <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- Neem contact op met een vertegenwoordiger bij uw lokale Roche-kantoor.

Als u aan deze studie hebt deelgenomen en vragen hebt over de resultaten:

- Praat met de studiearts of het studiepersoneel in het studieziekenhuis of de kliniek.

Als u vragen hebt over uw eigen behandeling:

- Praat met de arts die verantwoordelijk is voor uw behandeling.

### Wie heeft deze studie georganiseerd en betaald?

Deze studie werd georganiseerd en betaald door Genentech, Inc., South San Francisco, CA, VS. Genentech maakt deel uit van F. Hoffmann-La Roche Ltd., met hoofdkantoor in Basel, Zwitserland.

## **Volledige titel van de studie en andere identificerende informatie**

De volledige titel van deze studie is:

“Een fase II, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde werkzaamheids- en veiligheidsstudie met parallelle groepen naar MTAU9937A bij patiënten met prodromale tot lichte ziekte van Alzheimer”.

- Het protocolnummer voor deze studie is GN39763.
- De ClinicalTrials.gov-identificatiecode voor deze studie is NCT03289143.
- Het EudraCT-nummer voor deze studie is 2017-001800-31.