

Samenvatting van resultaten uit klinisch onderzoek

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

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

Over deze samenvatting

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

Deze samenvatting is geschreven voor:

- leden van de algemene bevolking
- mensen die aan het onderzoek hebben deelgenomen

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

Het onderzoek begon in oktober 2017. Het tweede deel van het onderzoek (open-label verlenging) werd vroegtijdig – in mei 2021 – stopgezet omdat het onderzochte geneesmiddel niet zo goed werkte als verwacht.

Geen enkel onderzoek kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel. Er zijn veel mensen in veel onderzoeken nodig om alles te ontdekken wat we moeten weten. De resultaten van dit onderzoek kunnen verschillen van andere onderzoeken met hetzelfde geneesmiddel.

- **Dit betekent dat u geen beslissingen moet 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 dit onderzoek
2. Wie heeft aan dit onderzoek deelgenomen?
3. Wat gebeurde er tijdens het onderzoek?
4. Welke waren de resultaten van het onderzoek?
5. Welke waren de bijwerkingen?
6. Hoe heeft dit onderzoek wetenschappelijk onderzoek geholpen?
7. Zijn er plannen voor andere onderzoeken?
8. Waar kan ik meer informatie vinden?

Hartelijk dank aan de mensen die aan dit onderzoek hebben deelgenomen

De deelnemers hebben onderzoekers geholpen bij belangrijke vragen over de vroege ziekte van Alzheimer en over het geneesmiddel dat onderzocht werd, “semorinemab”.

Belangrijke informatie over dit onderzoek

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

1. Algemene informatie over dit onderzoek

Waarom werd dit onderzoek 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 hersencellen. Tussen cellen vormen zich “**plaques**” en binnen cellen vormen zich “**kluwens**”.

Plaques zijn kleverige clusters van eiwitfragmenten die zich tussen zenuwcellen ophopen. Ze bevatten het eiwit “**bèta-amyloïde**”. Kluwens zijn gedraaide eiwitstrengen in cellen. De kluwens bevatten het eiwit “**tau**”.

Bij gezonde mensen houdt het tau-eiwit strengen recht (parallel), maar bij mensen met de ziekte van Alzheimer valt tau in elkaar en raakt verstrikt. Wanneer er zich kluwens vormen, verstoort dit de soepele toevoerstromen naar de cellen en veroorzaakt het celdood.

De **verschillende stadia van de ziekte** van Alzheimer worden gediagnosticeerd op basis van hoe goed de patiënt functioneert en van de functionele en cognitieve achteruitgang van zijn/haar redeneervermogen. 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 overdracht van de toxische effecten van tau van de ene cel naar de andere stoppen of vertragen.

Dit onderzoek is 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 het onderzoek hadden vroege (“prodromale” of “lichte”) ziekte van Alzheimer.

Welke waren de onderzoeksmiddelen?

Dit onderzoek keek naar twee behandelingen en een radioactief gelabelde chemische stof:

- **Semorinemab** is een nieuw geneesmiddel dat bij de behandeling van mensen met de ziekte van Alzheimer kan helpen. Het is een antilichaam dat zich aan tau-eiwit buiten cellen bindt. Semorinemab kan voorkomen dat deze tau-eiwitten kluwens in cellen veroorzaken.
- Sommige mensen kregen een behandeling met “**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: “positron emissietomografiescans (PET)” genaamd. Vóór de hersenscan kregen mensen een radioactief gelabelde chemische stof - [¹⁸F]GTP1. Het [¹⁸F]GTP1-label bindt zich aan tau en werd gebruikt om de hoeveelheid en locatie van tau-kluwens in de PET-scans te meten.

Wat wilden onderzoekers te weten komen?

De belangrijkste vragen die onderzoekers wilden beantwoorden waren:

1. Was er een verbetering in vroege symptomen van de 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 onderzoek was dit?

Er zijn verschillende manieren om dit onderzoek te beschrijven.

- **Fase 2-onderzoek**
Fase 2-onderzoeken worden uitgevoerd om te weten te komen of de onderzoeksgeneesmiddelen werken bij mensen met bepaalde ziekten. Het betekent ook dat semorinemab eerder getest was en veilig bevonden werd voor gebruik bij gezonde vrijwilligers – in een eerder fase 1-onderzoek.
- **Gerandomiseerd onderzoek**
Een computer heeft willekeurig besloten wie in welke geneesmiddelengroep terecht komt en wie in de placebogroep. Onderzoekers en mensen hadden hier geen controle over.
- **Dubbelblind onderzoek**
De onderzoekers en mensen in het onderzoek wisten niet wie het onderzoeksgeneesmiddel kreeg en wie de placebo kreeg. Daardoor was dit een dubbelblind onderzoek.
- **Placebogecontroleerd onderzoek**
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.

- **Onderzoek met parallelle groepen**

In een onderzoek met parallelle groepen worden twee of meer behandelingen vergeleken. Mensen worden willekeurig aan behandelingsgroepen toegewezen. Na afloop van het onderzoek worden de resultaten voor de verschillende behandelingsgroepen vergeleken.

Wanneer en waar vond het onderzoek plaats?

Het onderzoek begon in oktober 2017 en stopte vroegtijdig omdat semorinemab niet zo goed werkte als verwacht bij vroege ziekte van Alzheimer. In deze samenvatting worden de resultaten uit het onderzoek gepresenteerd tot het in mei 2021 werd stopgezet.

Het onderzoek 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 hebben aan dit onderzoek deelgenomen?

Vierhonderdzevenenvijftig mensen met vroege ziekte van Alzheimer namen deel aan dit onderzoek.

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

De mensen in dit onderzoek werden in 4 behandelingsgroepen ingedeeld:

	Placebo	Semorinemab 1500 mg	Semorinemab 4500 mg	Semorinemab 8100 mg
Aantal mensen dat zich bij het onderzoek heeft aangesloten	135	94	136	92
Aantal vrouwen	75	51	79	48
Aantal mannen	60	43	57	44
Jongste leeftijd (jaren)	50	51	50	51
Oudste leeftijd (jaren)	81	81	81	80
Meest voorkomende leeftijd (mediane jaren)	71	71	71	71

Mensen konden onder de volgende voorwaarden aan het onderzoek deelnemen:

- Leeftijd tussen 50 en 80 jaar.
- Voldoen aan de medische criteria voor “lichte ziekte van Alzheimer” of “prodromale ziekte van Alzheimer”.
- Positief getest op de ziekte van Alzheimer door middel van een hersenscan (PET-scan) of “CSF-test”. De liquortest (cerebrospinaal vocht) zoekt in vocht dat uit de wervelkolom wordt afgenomen naar eiwitten die verband houden met de ziekte van Alzheimer.
- Geheugentests duiden op een slechte geheugenfunctie.

Mensen konden niet aan het onderzoek 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).
- zij recentelijk in het ziekenhuis werden opgenomen – voordat het onderzoek begon.
- ze een geplande procedure of operatie hadden die het onderzoek zou kunnen verstoren.
- ze onlangs een bloedtransfusie kregen of er een voor de nabije toekomst gepland hadden.
- ze een voorgeschiedenis hadden van bepaalde soorten kanker, infecties of immuunproblemen.
- ze andere soorten hersen- of geestelijke gezondheidsstoornissen hadden.

3. Wat is er tijdens het onderzoek gebeurd?

Er waren twee behandelingsfasen, een dubbelblind onderzoek gevolgd door een open-label verlenging.

Dubbelblind onderzoek: 457 mensen werden willekeurig geselecteerd voor een van de 4 behandelingen.

- Voor elke willekeurige persoon selecteerde een computer de behandeling.
- In elke ronde gingen 3 mensen naar de placebogroep, 2 mensen naar semorinemab 1500 mg, 3 mensen naar semorinemab 4500 mg en 2 mensen naar 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 (intraveneus).
 - Voor de eerste 3 doses werden ze eens per twee weken behandeld.
 - Vanaf de vierde dosis werden ze 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 gingen naar een tweede behandelingsfase; hun laatste doktersbezoek volgde veel later.

Open-label uitbreidingsonderzoek (OLE): 360 mensen die het dubbelblinde onderzoek voltooiden, gingen naar een tweede behandelingsfase: het OLE-onderzoek.

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

Mensen die resultaten hadden over of de behandeling al dan niet 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 er verbeteringen waren, werd gebruik gemaakt van de “Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes” (CDR-SB) test. Met deze 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 die resultaten gaven over of de behandeling veilig was:

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

Gegevens van de behandelingsgroepen:

	Placebo	Semorinemab 1500 mg	Semorinemab 4500 mg	Semorinemab 8100 mg
Mensen die zich bij de groep hebben aangesloten	135	94	136	92
Mensen die resultaten hadden over of het geneesmiddel al dan niet werkte	126	86	126	84
Mensen die resultaten hadden over of het geneesmiddel al dan niet veilig was	130	89	132	90

4. Welke waren de resultaten van het onderzoek?

Vraag 1: Was er een verbetering in de symptomen van de ziekte van Alzheimer voor mensen die met semorinemab werden behandeld in vergelijking met mensen die placebo kregen?

Vroege resultaten toonden aan dat semorinemab niet zo goed werkte als verwacht bij de vroege ziekte van Alzheimer. Als gevolg hiervan werd de OLE-fase van het onderzoek 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 bevat alleen de belangrijkste resultaten van dit onderzoek. Aan het einde van deze samenvatting vindt u informatie over alle andere resultaten op de websites (zie sectie 8).

5. Welke waren de bijwerkingen?

Bijwerkingen zijn medische problemen (zoals zich duizelig voelen) die tijdens het onderzoek optraden.

- Ze worden in deze samenvatting beschreven omdat de onderzoeksarts van mening is dat de bijwerkingen mogelijk verband hielden met de behandelingen in het onderzoek.
- Niet alle mensen in dit onderzoek 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 uit dit enkele onderzoek komen. Daarom kunnen de hier getoonde bijwerkingen verschillen van de bijwerkingen die in andere onderzoeken zijn waargenomen, of die op de bijsluiter staan.
- Ernstige en vaak voorkomende bijwerkingen worden in de volgende paragrafen vermeld.

Ernstige bijwerkingen

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

Tijdens de dubbelblinde fase van het onderzoek:

- Twee van de 311 mensen die werden behandeld met semorinemab hadden een ernstige bijwerking waarvan gedacht werd dat deze mogelijk veroorzaakt werd door de onderzoeksbehandeling. Beide personen zaten in de behandelingsgroep met 4500 mg. De ernstige bijwerkingen waren:
 - Eén persoon had last van een vertraagde 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 het onderzoek:

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

Sterfgevallen:

Vijf mensen overleden tijdens deelname aan het onderzoek. Geen van de sterfgevallen werd in verband gebracht met de onderzoeksbehandelingen.

- Vier mensen overleden tijdens de dubbelblinde fase van het onderzoek als gevolg van:
 - een COVID-19 infectie.
 - euthanasie - de persoon besloot om zijn leven te beëindigen met behulp van professionele medische zorgverleners in een deel van de wereld waar deze handeling wettelijk is toegestaan.
 - een verkeersongeval.
 - plotseling overlijden.
- Eén persoon overleed tijdens de OLE-fase van het onderzoek. De doodsoorzaak was:
 - een bacteriële infectie in het bloed: stafylokokkenbacteriëmie.

Stoppen met de behandeling vanwege bijwerkingen:

Tijdens het onderzoek besloten sommige mensen om te stoppen met het innemen 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 de behandeling.

Meest voorkomende bijwerkingen

Dubbelblinde behandelingsfase:

Tijdens de dubbelblinde behandelingsfase hadden 71 mensen een bijwerking die niet als ernstig werd beschouwd, maar mogelijk door de onderzoeksbehandeling werd veroorzaakt. Dit omvatte:

- zestien mensen (12,3%) die een placebobehandeling kregen.
- vijftig 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 die bij twee of meer mensen in het onderzoek zijn waargenomen.

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

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

Informatie over andere bijwerkingen (niet vermeld in de bovenstaande rubrieken) vindt u op de websites die aan het einde van deze samenvatting worden vermeld; zie rubriek 8.

6. Hoe heeft dit onderzoek bijgedragen aan research?

De hier gepresenteerde informatie is afkomstig uit een enkel onderzoek onder 457 mensen met vroege ziekte van Alzheimer. Dankzij deze resultaten kwamen de onderzoekers meer te weten over vroege ziekte van Alzheimer en semorinemab.

Geen enkel onderzoek kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel. Er zijn veel mensen in veel onderzoeken nodig om alles te ontdekken wat we moeten weten. De resultaten van dit onderzoek kunnen verschillen van andere onderzoeken met hetzelfde geneesmiddel.

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

7. Worden er andere onderzoeken gepland?

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

8. Waar kan ik meer informatie vinden?

U kunt meer informatie over dit onderzoek 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 wilt weten over de resultaten van dit onderzoek:

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 het wetenschappelijke artikel 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 dit onderzoek?

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

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

Als u aan dit onderzoek hebt deelgenomen en vragen hebt over de resultaten:

- Praat met de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel in het onderzoeksziekenhuis of de onderzoekskliniek.

Als u vragen hebt over uw eigen behandeling:

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

Wie heeft dit onderzoek georganiseerd en betaald?

Dit onderzoek 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 het onderzoek en andere identificerende informatie

De volledige titel van dit onderzoek is:

“Een fase II, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen naar de werkzaamheid en veiligheid van MTAU9937A bij patiënten met prodromale tot lichte ziekte van Alzheimer”.

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