

Résumé des résultats de l'essai clinique

Étude menée pour déterminer si un nouveau médicament (sémoriné Mab) est efficace et sûr pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer

Consultez la fin du résumé pour le titre complet de l'étude.

À propos de ce résumé

Ceci est un résumé des résultats d'un essai clinique (appelé « étude » dans ce document).

Ce résumé est rédigé pour :

- le grand public ;
- les patients qui ont participé à l'étude.

Ce résumé est basé sur les informations connues au moment de la rédaction.

L'étude a commencé en octobre 2017 et la deuxième partie de l'étude (extension en ouvert) a été arrêtée prématurément, en mai 2021, parce que le médicament étudié n'a pas été aussi efficace que prévu.

Aucune étude ne peut à elle seule nous informer sur tous les risques et les avantages d'un médicament. Il faut beaucoup de personnes et de nombreuses études pour découvrir tout ce que nous avons besoin de connaître. Les résultats de cette étude peuvent être différents de ceux d'autres études menées sur le même médicament.

- **Cela signifie que vous ne devez pas prendre de décision fondée sur ce seul résumé.**
- **Il est important de toujours parler avec votre médecin avant de prendre une quelconque décision concernant votre traitement.**

Merci aux personnes qui ont pris part à cette étude

Les personnes qui y ont participé ont aidé les chercheurs à répondre à des questions importantes sur la maladie d'Alzheimer précoce et le médicament qui a été étudié, le sémoriné Mab.

Contenu du résumé

1. Informations générales à propos de cette étude
2. Qui a participé à cette étude ?
3. Que s'est-il passé pendant l'étude ?
4. Quels ont été les résultats de l'étude ?
5. Quels ont été les effets secondaires ?
6. Comment cette étude a-t-elle aidé la recherche ?
7. Y a-t-il des projets pour d'autres études ?
8. Où puis-je trouver de plus amples renseignements ?

Informations clés à propos de cette étude

- Cette étude a été menée pour déterminer si un nouveau médicament (sémorinétab) est efficace et sûr pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer
- Dans cette étude, les personnes ont reçu soit le médicament à l'étude (sémorinétab), soit le placebo. Le traitement de chaque personne a été déterminé au hasard.
- Cette étude a inclus 457 patients répartis dans 13 pays.
- Le principal résultat était que le sémorinétab n'était pas efficace chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer précoce.
- Sur les 311 personnes qui ont reçu le sémorinétab, deux personnes (0,6 %) ont présenté un effet secondaire grave, contre aucune personne (0 %) sur les 130 personnes qui ont reçu le placebo.
- Les premiers résultats ont montré que le sémorinétab n'a pas été aussi efficace que prévu pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer précoce. Par conséquent, il a été mis fin prématurément à la deuxième partie de l'étude (extension en ouvert).

1. Informations générales à propos de cette étude

Pourquoi cette étude a-t-elle été menée ?

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente de démence. Elle touche environ 4,5 millions de personnes aux États-Unis et 26,6 millions de personnes dans le monde.

Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer subissent des changements au niveau des cellules cérébrales. Des « **plaques** » se forment entre les cellules et des « **enchevêtrements** » se développent à l'intérieur des cellules.

Les plaques sont des amas collants de fragments protéiques qui s'accumulent entre les cellules nerveuses. Elles contiennent une protéine appelée « **bêta-amyloïde** ». Les enchevêtrements développés à l'intérieur des cellules sont constitués des fibres tortueuses d'une protéine. Cette protéine s'appelle « **tau** ».

Chez les personnes en bonne santé, les fibres de la protéine restent droites (parallèles). Cependant, chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, la protéine tau s'agrège et les fibres s'enchevêtrent. Lorsque des enchevêtrements se forment, ils perturbent le flux des approvisionnements à l'intérieur des cellules et entraînent la mort cellulaire.

Les **différents stades de la maladie d'Alzheimer** sont diagnostiqués en fonction du fonctionnement du patient et de sa capacité de raisonnement : déclin fonctionnel et cognitif. Les médicaments disponibles peuvent améliorer les symptômes de la maladie d'Alzheimer pour certaines personnes, mais ne ralentissent pas la progression de la maladie.

Le **sémorinétab** est un nouveau médicament. Il s'agit d'un anticorps dirigé contre la protéine tau. Le sémorinétab se lie à l'ensemble des six formes (isoformes) de la protéine tau présentes à l'extérieur de la cellule. Il pourrait arrêter ou ralentir la propagation intercellulaire des effets toxiques de la protéine tau.

Cette étude a été réalisée pour déterminer si le sémorinémab pourrait être utilisé pour traiter des maladies qui sont liées à la tau, comme la maladie d'Alzheimer. Les personnes qui ont participé à l'étude étaient atteintes d'une maladie d'Alzheimer précoce (« prodromique » ou « légère »).

Quels étaient les médicaments à l'étude ?

Cette étude a examiné 2 traitements et un produit chimique radiomarqué :

- Le **sémorinémab** est un nouveau médicament qui pourrait être utile pour traiter les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Il s'agit d'un anticorps qui se lie à la protéine tau à l'extérieur des cellules. Le sémorinémab pourrait empêcher ces protéines tau de provoquer des enchevêtrements à l'intérieur des cellules.
- Certaines personnes ont reçu un traitement « **placebo** ». Le placebo ressemblait au sémorinémab, mais ne contenait pas de vrai médicament. En comparant les effets du sémorinémab au placebo, les chercheurs peuvent déterminer l'effet réel du médicament.
- Les personnes ont passé des examens d'imagerie cérébrale appelés « tomographie par émission de positons » ou « TEP ». Ils ont reçu un produit chimique radiomarqué, [¹⁸F]GTP1, avant l'examen d'imagerie cérébrale. Le produit [¹⁸F]GTP1 se lie à la protéine tau, et a été utilisé pour mesurer la quantité et l'emplacement des enchevêtrements de la protéine tau dans les TEP.

Qu'est-ce que les chercheurs voulaient savoir ?

Les principales questions auxquelles les chercheurs voulaient obtenir des réponses étaient les suivantes :

1. Y a-t-il eu une amélioration des symptômes de la maladie d'Alzheimer précoce chez les personnes qui ont reçu le traitement par sémorinémab par rapport à celles qui ont reçu le placebo ?
2. Le sémorinémab était-il sûr et tolérable par rapport au placebo ?

De quel genre d'étude s'agissait-il ?

Cette étude peut être décrite de plusieurs façons.

- **Étude de phase 2**
Les études de phase 2 sont menées pour déterminer si un médicament à l'étude est efficace pour les patients atteints de maladies spécifiques. Cela signifie également que le sémorinémab a déjà été testé et qu'il s'est avéré sûr pour une utilisation chez des volontaires sains, dans une étude de phase 1 antérieure.
- **Étude randomisée**
Un ordinateur a déterminé au hasard les patients qui étaient affectés au groupe recevant le médicament et ceux qui étaient affectés au groupe recevant le placebo. Ni les chercheurs ni les patients ne contrôlaient ce choix.
- **Étude en double aveugle**
Ni les chercheurs ni les patients ne savaient quels étaient les patients qui recevaient le médicament à l'étude et quels étaient ceux qui recevaient le placebo. C'est ce qui fait que cette étude est une étude en double aveugle.

- **Étude contrôlée par placebo**
Certaines personnes ont reçu le vrai médicament tandis que d'autres ont reçu un placebo. Il en était ainsi afin que tous les patients reçoivent un traitement, et que l'effet réel du médicament puisse être comparé à celui du placebo.
- **Étude en groupes parallèles**
Une étude en groupes parallèles compare deux traitements ou plus. Les personnes sont affectées de manière aléatoire aux groupes de traitement. Une fois l'étude terminée, les résultats des différents groupes de traitement sont comparés.

Quand et où l'étude a-t-elle eu lieu ?

L'étude a débuté en octobre 2017 et s'est arrêtée prématurément car le sémorinémab n'a pas été aussi efficace que prévu dans la maladie d'Alzheimer précoce. Ce résumé présente les résultats de l'étude jusqu'à son arrêt en mai 2021.

L'étude s'est déroulée dans 97 centres d'étude et dans 13 pays :

- Australie (4 centres d'étude)
- Belgique (3 centres d'étude)
- Canada (6 centres d'étude)
- Danemark (2 centres d'étude)
- France (8 centres d'étude)
- Allemagne (5 centres d'étude)
- Grande-Bretagne (2 centres d'étude)
- Italie (4 centres d'étude)
- Pays-Bas (2 centres d'étude)
- Pologne (10 centres d'étude)
- Espagne (12 centres d'étude)
- Suède (2 centres d'étude)
- États-Unis (37 centres d'étude)

2. Qui a participé à cette étude ?

Quatre cent cinquante-sept personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer précoce ont participé à cette étude.

- Elles avaient entre 50 et 81 ans.
- La moitié des personnes participant à cette étude avait plus de 71 ans et l'autre moitié moins de 71 ans (âge médian = 71 ans).
- Il y avait 253 femmes et 204 hommes dans l'étude.

Les personnes de cette étude ont rejoint 4 groupes de traitement :

| | Placebo | Sémorinétab 1 500 mg | Sémorinétab 4 500 mg | Sémorinétab 8 100 mg |
|--|---------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Nombre de personnes ayant rejoint l'étude | 135 | 94 | 136 | 92 |
| Nombre de femmes | 75 | 51 | 79 | 48 |
| Nombre d'hommes | 60 | 43 | 57 | 44 |
| Âge le plus jeune (ans) | 50 | 51 | 50 | 51 |
| Âge le plus avancé (ans) | 81 | 81 | 81 | 80 |
| Âge le plus fréquent (années médianes) | 71 | 71 | 71 | 71 |

Les patients pouvaient participer à l'étude s'ils répondaient aux critères suivants :

- Ils avaient entre 50 et 80 ans.
- Ils répondaient aux critères médicaux de « maladie d'Alzheimer légère » ou « maladie d'Alzheimer prodromique ».
- Ils ont reçu un diagnostic positif à la maladie d'Alzheimer à l'aide d'un scanner cérébral (TEP) ou du « test du LCR ». Le test du LCR (liquide céphalorachidien) utilise du liquide prélevé au niveau de la colonne vertébrale pour rechercher les protéines associées à la maladie d'Alzheimer.
- Les tests de la mémoire ont indiqué une mauvaise fonction de la mémoire.

Les personnes ne pouvaient pas participer à l'étude si elles répondaient à l'un des critères suivants :

- Elles ne supportaient pas les procédures d'imagerie (imagerie par résonance magnétique – IRM).
- Elles ne supportaient pas ces deux procédures : TEP et test du LCR.
- Elles ne répondaient pas au rapport taille-poids (indice de masse corporelle supérieur à 40).
- Elles avaient été hospitalisées récemment (avant le début de l'étude).
- Une procédure ou une intervention chirurgicale pouvant interférer avec l'étude était programmée.
- Elles avaient récemment reçu une transfusion sanguine ou devaient en recevoir dans un avenir proche.
- Elles avaient des antécédents de certains types de cancer, d'infections ou de troubles immunitaires.
- Elles présentaient d'autres types de troubles cérébraux ou mentaux.

3. Que s'est-il passé pendant l'étude ?

Il y avait deux phases de traitement, une étude en double aveugle suivie d'une extension en ouvert.

Étude en double aveugle : 457 personnes ont été sélectionnées au hasard pour recevoir l'un des 4 traitements.

- Un ordinateur a sélectionné le traitement pour chaque personne au hasard.
- Dans chaque cycle, 3 personnes ont rejoint le groupe placebo, 2 personnes ont rejoint le sémorinémab 1 500 mg, 3 personnes ont rejoint le sémorinémab 4 500 mg et 2 personnes ont rejoint le sémorinémab 8 100 mg.
- Le programme informatique a équilibré (stratifié) les 4 groupes de sorte que la même proportion de personnes dans chaque groupe présentait :
 - Le même niveau de maladie (maladie d'Alzheimer légère ou maladie d'Alzheimer prodromique).
 - Le même niveau de risque génétique (présence du gène *APOE* associé à la maladie d'Alzheimer).
- Les personnes recevaient leur traitement par voie intraveineuse (IV).
 - Elles ont été traitées une fois toutes les deux semaines pour les 3 premières doses.
 - À partir de la quatrième dose, elles ont été traitées une fois toutes les 4 semaines.
- Les personnes ont été traitées pendant 68 semaines. Elles ont pu recevoir un total de 19 doses.
- Un médecin a revu tous les patients 12 semaines après leur dernier traitement. Certaines personnes ont rejoint une deuxième phase de traitement et leur dernière visite chez le médecin a eu lieu beaucoup plus tard.

Étude d'extension en ouvert (OLE) : 360 personnes ayant terminé l'étude en double aveugle ont rejoint une deuxième phase de traitement, l'étude OLE.

- Tout le monde a reçu le même traitement (sémorinémab 4 500 mg, une fois toutes les 4 semaines, par voie IV) dans l'étude OLE.
- Les personnes pouvaient être traitées pendant 96 semaines au maximum pendant la phase OLE.
- Un médecin a revu tous les patients 12 semaines après leur dernier traitement.

Personnes qui ont fourni des résultats sur l'efficacité du traitement :

- Elles ont reçu au moins une dose du traitement et leur maladie a été mesurée au moins une fois après le traitement. Le test « Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes » (CDR-SB) a été utilisé pour évaluer les améliorations. Ce test évaluait dans quelle mesure une personne était capable de se souvenir d'informations, de les traiter et d'effectuer ses activités quotidiennes.

Personnes qui ont fourni des résultats pour savoir si le traitement était sûr :

- Elles ont reçu au moins une dose de sémorinémab, de placebo ou de [¹⁸F]GTP1.

Détails pour les groupes de traitement :

| | Placebo | Sémorinétab 1 500 mg | Sémorinétab 4 500 mg | Sémorinétab 8 100 mg |
|--|---------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Personnes qui ont rejoint le groupe | 135 | 94 | 136 | 92 |
| Personnes qui ont fourni des résultats sur l'efficacité du médicament | 126 | 86 | 126 | 84 |
| Personnes qui ont fourni des résultats sur la sécurité d'emploi du médicament | 130 | 89 | 132 | 90 |

4. Quels ont été les résultats de l'étude ?

Question 1 : Y a-t-il eu une amélioration des symptômes de la maladie d'Alzheimer chez les personnes qui ont reçu le traitement par sémorinétab par rapport à celles qui ont reçu le placebo ?

Les premiers résultats ont montré que le sémorinétab n'était pas aussi efficace que prévu dans la maladie d'Alzheimer précoce. De ce fait, la phase OLE de l'étude a été arrêtée par le promoteur en mai 2021.

Question 2 : Le sémorinétab était-il sûr et tolérable par rapport au placebo ?

Le sémorinétab était suffisamment sûr et tolérable pour les personnes à toutes les doses testées.

Cette rubrique ne présente que les principaux résultats de cette étude. Vous pouvez trouver des informations sur tous les autres résultats sur les sites Web indiqués à la fin de ce résumé (voir Section 8).

5. Quels ont été les effets secondaires ?

Les effets secondaires sont des problèmes médicaux (par exemple des vertiges) qui sont survenus pendant l'étude.

- Ils sont décrits dans ce résumé parce que le médecin de l'étude pense que les effets secondaires étaient potentiellement liés aux traitements de l'étude.
- Les personnes dans cette étude n'ont pas toutes eu tous les effets secondaires.
- Les effets secondaires peuvent être légers à très graves et peuvent varier d'une personne à l'autre.

- Il est important de savoir que les effets secondaires signalés ici proviennent de cette seule étude. Par conséquent, les effets secondaires présentés ici peuvent être différents de ceux observés dans d'autres études ou de ceux qui figurent sur les notices des médicaments.
- Les effets secondaires graves et fréquents sont indiqués dans les sections suivantes.

Effets secondaires graves

Un effet secondaire est considéré comme « grave » s'il met en jeu le pronostic vital, nécessite des soins hospitaliers ou provoque des problèmes durables.

Pendant la phase en double aveugle de l'étude :

- Deux personnes sur 311 qui ont été traitées par le sémoriné Mab ont présenté un effet secondaire grave considéré comme potentiellement causé par le traitement à l'étude. Les deux personnes étaient dans le groupe de traitement de 4 500 mg. Les effets secondaires graves étaient :
 - Une personne a présenté un ralentissement de la fréquence cardiaque (bradycardie).
 - Une personne s'est sentie très triste (dépression majeure).
- Aucune des 130 personnes traitées par le placebo n'a présenté d'effet secondaire grave considéré comme potentiellement causé par le traitement

Pendant la phase OLE de l'étude :

- Aucune des 360 personnes n'a présenté d'effet secondaire grave potentiellement considéré comme étant causé par les traitements (sémoriné Mab ou placebo).

Décès :

Cinq personnes sont décédées pendant l'étude. Aucun des décès n'a été considéré comme lié aux traitements à l'étude.

- Quatre personnes sont décédées pendant la phase en double aveugle de l'étude pour les raisons suivantes :
 - Infection par le COVID-19.
 - Euthanasie : la personne a choisi de mettre fin à ses jours avec l'aide de professionnels de la santé dans une région du monde où cet acte est légal.
 - Accident de la route.
 - Mort subite.
- Une personne est décédée pendant la phase OLE de l'étude. La cause du décès était :
 - Infection bactérienne dans le sang, bactériémie staphylococcique.

Arrêt du traitement en raison d'effets secondaires :

Au cours de l'étude, certaines personnes ont décidé d'arrêter de prendre leur médicament à cause des effets secondaires :

- Dans les groupes de traitement par sémorinémab, 14 personnes sur 311 (4,5 %) ont arrêté leur traitement.
- Dans le groupe de traitement par placebo, 8 personnes sur 130 (6,2 %) ont arrêté leur traitement.

Effets secondaires les plus fréquents

Phase de traitement en double aveugle :

Pendant la phase de traitement en double aveugle, 71 personnes ont présenté un effet secondaire qui n'a pas été considéré comme grave, mais qui a potentiellement été considéré comme étant causé par le traitement à l'étude. Cela comprenait :

- Seize personnes (12,3 %) ayant reçu des traitements par placebo.
- Cinquante-cinq personnes (17,7 %) ayant reçu des traitements par sémorinémab.

Bien que de nombreux effets secondaires n'aient été observés que chez une seule personne, nous allons énumérer les effets secondaires les plus fréquents, soit ceux observés chez deux personnes ou plus participant à l'étude.

Les effets secondaires fréquents observés pendant la phase de traitement en double aveugle sont les suivants :

| | Traitement par placebo (130 personnes) | Traitement par sémorinémab (311 personnes) |
|---|--|--|
| Effets secondaires : | Personnes présentant des effets secondaires : | Personnes présentant des effets secondaires : |
| Réaction à la perfusion IV | 3 (2,3 %) | 25 (8,0 %) |
| Maux de tête | 1 (0,8 %) | 3 (1,0 %) |
| Dépôt « d'hémosidérine » dans le cerveau | 1 (0,8 %) | 2 (0,6 %) |
| Sensation d'étourdissement | 1 (0,8 %) | 2 (0,6 %) |
| Anomalie du test sanguin (augmentation du test de la fonction hépatique) | 1 (0,8 %) | 1 (0,3 %) |
| Augmentation de la tension artérielle | 1 (0,8 %) | 1 (0,3 %) |
| Sensation de fatigue | 1 (0,8 %) | 1 (0,3 %) |
| Petite hémorragie cérébrale (microhémorragie cérébelleuse) | 1 (0,8 %) | 1 (0,3 %) |

Phase de traitement OLE :

Onze des 360 personnes (3,1 %) de la phase de traitement OLE ont présenté un effet secondaire. L'effet secondaire le plus fréquent était une réaction à la perfusion IV, qui a été observée chez 5 personnes (1,4 %). Les autres effets secondaires n'étaient pas fréquents et n'ont été observés que chez une seule personne.

Autres effets secondaires

Vous pouvez trouver des informations sur d'autres effets secondaires (non évoqués dans les sections ci-dessus) sur les sites Web mentionnés à la fin de ce résumé. Voir la section 8.

6. Comment cette étude a-t-elle aidé la recherche ?

Les informations présentées ici proviennent d'une seule étude portant sur 457 personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer précoce. Ces résultats ont aidé les chercheurs à en apprendre davantage sur la maladie d'Alzheimer précoce et le sémorinémab.

Aucune étude ne peut à elle seule nous informer sur tous les risques et les avantages d'un médicament. Il faut beaucoup de personnes et de nombreuses études pour découvrir tout ce que nous avons besoin de connaître. Les résultats de cette étude peuvent être différents de ceux d'autres études menées sur le même médicament.

- **Cela signifie que vous ne devez pas prendre de décision fondée sur ce seul résumé.**
- **Il est important de toujours parler avec votre médecin avant de prendre une quelconque décision concernant votre traitement.**

7. Y a-t-il des projets pour d'autres études ?

Au moment de la rédaction de ce résumé, une autre étude portant sur le sémorinémab dans la maladie d'Alzheimer plus avancée était en cours.

8. Où puis-je trouver de plus amples renseignements ?

Vous pouvez trouver plus d'informations sur cette étude sur les sites Web répertoriés ci-dessous :

<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>

Si vous souhaitez en savoir plus sur les résultats de cette étude :

Le titre complet de l'article scientifique concerné est : « Étude de phase 2 randomisée portant sur le sémorinémab dans la maladie d'Alzheimer prodromique à légère. »

Les auteurs de l'article scientifique sont : Edmond Teng, Paul T. Manser, Karen Pickthorn, Flavia Brunstein, Mira Blendstrup et autres.

Qui puis-je contacter si j'ai des questions concernant cette étude ?

Si vous avez d'autres questions après avoir lu ce résumé :

- Consultez la plateforme ForPatients et remplissez le formulaire de contact – <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- Contactez un représentant à votre bureau local Roche.

Si vous avez participé à cette étude et que vous avez des questions sur les résultats :

- Parlez avec le médecin ou le personnel de l'étude à l'hôpital ou la clinique de l'étude.

Si vous avez des questions concernant votre propre traitement :

- Discutez avec le médecin responsable de votre traitement.

Qui a organisé et financé cette étude ?

Cette étude a été organisée et financée par Genentech, Inc., South San Francisco, CA, États-Unis. Genentech fait partie de F. Hoffmann-La Roche Ltd., dont le siège social est situé à Bâle, en Suisse.

Titre complet de l'étude et autres informations d'identification

Le titre complet de cette étude est :

« Étude de phase II, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, portant sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du MTAU9937A chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer prodromique à légère ».

- Le numéro de protocole de cette étude est GN39763.
- L'identifiant ClinicalTrials.gov de cette étude est NCT03289143.
- Le numéro EudraCT de cette étude est 2017-001800-31.