

Résumé des résultats de l'essai clinique

Étude visant à établir l'efficacité et l'innocuité d'un nouveau médicament (le semorinemab) chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer

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

À propos de ce résumé

Il s'agit d'un résumé des résultats d'un essai clinique (appelé « étude » dans ce document).

Ce résumé est rédigé pour :

- le grand public;
- les personnes ayant participé à l'étude.

Ce résumé est basé sur l'information connue au moment de la rédaction.

L'étude a commencé en octobre 2017 et sa deuxième partie (prolongation ouverte) a été interrompue prématurément (en mai 2021) parce que le médicament à l'étude ne fonctionnait pas aussi bien que prévu.

Aucune étude unique ne peut nous faire connaître tout sur les risques et les avantages d'un médicament. Il faut de nombreuses études avec beaucoup de personnes pour découvrir tout ce que nous devons savoir. Les résultats de cette étude pourraient différer des résultats d'autres études sur le même médicament.

- **Cela signifie que vous ne devriez pas prendre de décisions en fonction de ce seul résumé.**
- **Consultez toujours votre médecin avant de prendre des décisions concernant votre traitement.**

Contenu du résumé

1. Renseignements généraux concernant 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 d'autres études prévues?
8. Où puis-je trouver plus de renseignements?

Merci aux personnes qui ont participé à cette étude

Les personnes qui ont participé à l'étude ont aidé les chercheurs à répondre à d'importantes questions sur la maladie d'Alzheimer de stade précoce et sur le médicament à l'étude, le semorinemab.

Principaux renseignements concernant cette étude

- Cette étude a été menée dans le but d'évaluer l'efficacité d'un nouveau médicament chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer de stade précoce.
- Dans le cadre de cette étude, les participants ont reçu soit le médicament à l'étude (le semorinemab), soit un placebo. Le traitement reçu par chaque participant a été déterminé au hasard.
- Cette étude a inclus 457 participants dans 13 pays.
- La principale conclusion tirée de cette étude a été que le semorinemab n'était pas efficace chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer de stade précoce.
- Deux personnes sur les 311 ayant reçu le semorinemab (0,6 %) ont présenté un effet secondaire grave, alors qu'aucun des 130 participants (0 %) ayant reçu le placebo n'a présenté un tel effet.
- Les résultats préliminaires ont révélé que le semorinemab ne fonctionnait pas aussi bien que prévu chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer de stade précoce. Par conséquent, la deuxième partie de l'étude (prolongation ouverte) a été interrompue prématurément.

1. Renseignements généraux concernant cette étude

Pourquoi cette étude a-t-elle été réalisée?

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

Des changements cellulaires surviennent dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Des « **plaques** » se forment entre les cellules et des « **enchevêtrements** » se forment à l'intérieur de celles-ci.

Les plaques consistent en des amas collants de fragments de protéines qui se forment entre les cellules nerveuses. Elles contiennent une protéine appelée « **bêta-amyloïde** ». Les enchevêtrements sont des filaments de protéines entortillés se trouvant à l'intérieur des cellules. Ils contiennent une protéine appelée « **tau** ».

Chez les personnes en santé, les protéines tau gardent les filaments droits (parallèles), mais chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, les protéines tau se désagrègent et s'enroulent les unes autour des autres. Lorsque des enchevêtrements se forment, ceux-ci perturbent la circulation des éléments à l'intérieur de la cellule et provoquent la mort cellulaire.

Les **différents stades de la maladie d'Alzheimer** sont définis en fonction du fonctionnement du patient et de sa capacité de raisonnement – déclin fonctionnel et cognitif. Les médicaments offerts actuellement peuvent atténuer les symptômes de la maladie d'Alzheimer chez certaines personnes, mais ne ralentissent pas l'évolution de la maladie.

Le **semorinemab** est un nouveau médicament. Il s'agit d'un anticorps dirigé contre la protéine tau. Le semorinemab se lie aux six formes (isoformes) de la protéine tau se retrouvant 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 semorinemab pouvait être utilisé pour traiter des maladies liées à la protéine tau, comme la maladie d'Alzheimer. Les personnes qui ont participé à l'étude souffraient de la maladie d'Alzheimer de stade précoce (« prodromique » ou « léger »).

Quels étaient les médicaments à l'étude?

Cette étude a porté sur 2 traitements et une substance chimique radiomarquée a été utilisée au cours de celle-ci :

- Le **semorinemab** est un nouveau médicament qui pourrait être utile pour le traitement des 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 semorinemab pourrait empêcher ces protéines tau de causer des enchevêtrements à l'intérieur des cellules.
- Certaines personnes ont reçu un « **placebo** ». Le placebo ressemblait au semorinemab, mais ne contenait aucun médicament actif. En comparant les effets du semorinemab à ceux du placebo, les chercheurs pouvaient déterminer l'effet réel du médicament.
- Les participants à l'étude ont passé des examens d'imagerie cérébrale, appelés « tomographie par émission de positons » ou « TEP ». Une substance chimique radiomarquée, le **[¹⁸F]GTP1**, a été administrée aux participants avant la réalisation de l'examen d'imagerie cérébrale. Le marqueur [¹⁸F]GTP1 se lie à la protéine tau et est utilisé pour mesurer l'ampleur et déterminer l'emplacement des enchevêtrements de protéine tau lors des examens de TEP.

Qu'est-ce que les chercheurs voulaient savoir?

Les principales questions auxquelles les chercheurs voulaient répondre étaient les suivantes :

1. Les symptômes de la maladie d'Alzheimer de stade précoce chez les personnes qui ont reçu un traitement par semorinemab se sont-ils atténués par rapport à ceux des personnes qui ont reçu le placebo?
2. Le semorinemab était-il sûr et tolérable par rapport au placebo?

De quel type d'étude s'agissait-il?

Il existe plusieurs façons de décrire cette étude.

- **Étude de phase 2**
Les études de phase 2 sont réalisées pour déterminer si des médicaments à l'étude sont efficaces chez des personnes atteintes d'une maladie particulière. Cela signifie également que le semorinemab avait déjà été testé chez des volontaires en bonne santé (dans le cadre d'une précédente étude de phase 1) et jugé sécuritaire.
- **Étude à répartition aléatoire**
Un ordinateur a choisi au hasard quelle personne a rejoint le groupe recevant un médicament et quelle personne a rejoint le groupe recevant le placebo. Les chercheurs et les participants n'avaient aucun contrôle sur cette répartition.

- **Étude à double insu**
Les chercheurs et les participants à l'étude ne savaient pas qui recevait le médicament à l'étude et qui recevait le placebo. Cela a fait de l'étude une étude à double insu.
- **Étude contrôlée par placebo**
Certaines personnes ont reçu le vrai médicament alors que d'autres ont reçu un placebo. Cela a été fait afin que tous les participants obtiennent un traitement et que l'effet réel du médicament puisse être comparé à celui du placebo.
- **Étude à groupes parallèles**
Une étude à groupes parallèles vise à comparer deux traitements ou plus. Les participants sont répartis de manière aléatoire à des groupes de traitement. Une fois l'étude terminée, les résultats pour les différents groupes de traitement sont comparés.

Quand et où l'étude a-t-elle eu lieu?

L'étude a commencé en octobre 2017 et a été interrompue prématurément parce que le semorinemab ne fonctionnait pas aussi bien que prévu pour le traitement de la maladie d'Alzheimer de stade précoce. Ce résumé présente les résultats de l'étude jusqu'à son interruption en mai 2021.

L'étude a eu lieu dans 97 centres d'étude situés 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 (457) personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer de stade précoce ont participé à cette étude.

- Elles étaient âgées de 50 à 81 ans.
- La moitié des personnes ayant participé à l'étude étaient âgées de plus de 71 ans et l'autre moitié avaient moins de 71 ans (âge médian : 71 ans).
- En tout, 253 femmes et 204 hommes qui ont participé à l'étude.

Les participants à cette étude ont rejoint 4 groupes de traitement :

	Placebo	Semorinemab 1 500 mg	Semorinemab 4 500 mg	Semorinemab 8 100 mg
Nombre de personnes ayant participé à l'étude	135	94	136	92
Nombre de femmes	75	51	79	48
Nombre d'hommes	60	43	57	44
Âge du plus jeune participant (années)	50	51	50	51
Âge du participant le plus âgé (années)	81	81	81	80
Âge le plus fréquent (âge médian en années)	71	71	71	71

Les patients pouvaient participer à l'étude si :

- Ils étaient âgés de 50 à 80 ans.
- Ils répondaient aux critères médicaux pour la maladie d'Alzheimer de stade « léger » ou « prodromique ».
- Ils avaient obtenu un résultat positif à un test de dépistage de la maladie d'Alzheimer par imagerie cérébrale (TEP) ou analyse du LCR. L'analyse du LCR (liquide céphalo-rachidien) consiste en la recherche de protéines associées à la maladie d'Alzheimer dans du liquide prélevé dans la colonne vertébrale.
- Des tests de mémoire ont indiqué qu'ils présentaient une faible fonction mnésique (mémoire).

Les patients ne pouvaient participer à l'étude dans les cas suivants :

- Ils ne toléraient pas les procédures d'imagerie (imagerie par résonance magnétique – IRM).
- Ils ne toléraient pas les examens par TEP ni l'analyse du LCR.
- Leur rapport taille-poids était trop élevé (indice de masse corporelle supérieur à 40).
- Ils avaient récemment été hospitalisés – avant le début de l'étude.
- Ils avaient une intervention ou une chirurgie prévue qui interférerait avec l'étude.
- Ils avaient récemment reçu une transfusion sanguine ou devaient en recevoir une prochainement.
- Ils avaient des antécédents de certains types de cancer, d'infections ou de problèmes immunitaires.
- Ils souffraient d'autres types de troubles cérébraux ou mentaux.

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

Il y a eu deux phases de traitement : une étude à double insu suivie d'une prolongation ouverte.

Étude à double insu : 457 personnes ont été réparties au hasard pour recevoir l'un des 4 traitements.

- Un ordinateur a sélectionné le traitement de chaque personne au hasard.
- À chaque tour, 3 personnes rejoignaient le groupe recevant le placebo, 2 personnes rejoignaient le groupe recevant 1 500 mg de semorinemab, 3 personnes rejoignaient le groupe recevant 4 500 mg de semorinemab et 2 personnes rejoignaient le groupe recevant 8 100 mg de semorinemab.
- Le programme informatique a équilibré (stratifié) les quatre groupes de sorte que, dans chaque groupe, la même proportion de personnes présentait :
 - Le même stade de la maladie (maladie d'Alzheimer de stade léger ou prodromique);
 - Le même facteur de risque génétique (présence du gène *APOE* associé à la maladie d'Alzheimer).
- Les participants ont reçu leur traitement par voie intraveineuse (i.v.).
 - Ils ont reçu leur traitement toutes les deux semaines pour les 3 premières doses.
 - À partir de la quatrième dose, ils ont reçu leur traitement toutes les 4 semaines.
- Les participants ont été traités pendant 68 semaines. Ils pouvaient recevoir un total de 19 doses.
- Un médecin a rencontré tous les participants 12 semaines après l'administration de leur dernier traitement. Certaines personnes ont participé à une deuxième phase de traitement et de ce fait, leur dernière visite chez le médecin a eu lieu beaucoup plus tard que celles des personnes n'y ayant pas participé.

Étude de prolongation ouverte (PO) : 360 personnes ayant terminé l'étude à double insu ont participé à une deuxième phase de traitement, l'étude de PO.

- Dans le cadre de l'étude de PO, tous les participants ont reçu le même traitement (4 500 mg de semorinemab, toutes les 4 semaines, par voie i.v.).
- Pendant la phase de PO, les participants pouvaient recevoir le traitement pendant une période maximale de 96 semaines.
- Un médecin a rencontré tous les participants 12 semaines après l'administration de leur dernier traitement.

Personnes ayant fourni des données indiquant si le traitement fonctionnait :

- Elles ont reçu au moins une dose du traitement et au moins une évaluation de leur maladie a été réalisée après l'administration du traitement. L'échelle d'évaluation clinique de la démence CDR-SB (Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Box) a été utilisée pour déterminer si des améliorations étaient survenues. Ce test mesure la capacité d'une personne à se souvenir, à traiter de l'information et à effectuer ses activités quotidiennes.

Personnes ayant fourni des données indiquant si le traitement était sûr :

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

Détails des groupes de traitement :

	Placebo	Semorinemab 1 500 mg	Semorinemab 4 500 mg	Semorinemab 8 100 mg
Nombre de personnes ayant été réparties dans le groupe	135	94	136	92
Nombre de personnes ayant fourni des données indiquant si le médicament fonctionnait	126	86	126	84
Nombre de personnes ayant fourni des données indiquant si le médicament était sûr	130	89	132	90

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

Question 1 : Les symptômes de la maladie d'Alzheimer chez les personnes qui ont reçu un traitement par semorinemab se sont-ils atténués par rapport à ceux des personnes qui ont reçu le placebo?

Les résultats préliminaires ont révélé que le semorinemab ne fonctionnait pas aussi bien que prévu pour le traitement de la maladie d'Alzheimer de stade précoce. En conséquence, le promoteur mit fin à la phase de PO de l'étude en mai 2021.

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

Le semorinemab s'est révélé suffisamment sûr et tolérable pour les participants à toutes les doses testées.

Cette section montre uniquement les principaux résultats de cette étude. Vous pouvez trouver des renseignements sur tous les autres résultats sur les sites Web indiqués à la fin de ce résumé (voir la section 8).

5. Quels ont été les effets secondaires?

Les effets secondaires sont des problèmes médicaux (comme les étourdissements) qui sont survenus pendant l'étude.

- Ils sont décrits dans ce résumé parce que le médecin de l'étude croit que les effets secondaires étaient potentiellement liés aux traitements utilisés dans l'étude.
- Tous les participants à cette étude n'ont pas présenté 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 souligner que les effets secondaires signalés ici proviennent de cette seule étude. Par conséquent, les effets secondaires présentés ici peuvent différer de ceux observés dans d'autres études ou de ceux qui apparaissent dans le feuillet du médicament.
- Les effets secondaires graves et courants sont énumérés dans les sections suivantes.

Effets secondaires graves

Un effet secondaire est considéré comme « grave » s'il met la vie en danger, exige une hospitalisation ou cause des problèmes persistants.

Pendant la phase à double insu de l'étude :

- Deux personnes sur les 311 traitées par le semorinemab ont présenté un effet secondaire grave que l'on croit potentiellement causé par le traitement à l'étude. Ces deux personnes faisaient partie du groupe de traitement à 4 500 mg. Les effets secondaires graves présentés ont été les suivants :
 - Une personne a présenté un ralentissement de sa fréquence cardiaque (bradycardie).
 - Une personne a présenté une grande sensation de tristesse (dépression majeure).
- Aucun des 130 participants ayant reçu le placebo n'a présenté un effet secondaire grave que l'on croit potentiellement causé par le traitement.

Pendant la phase de PO de l'étude :

- Aucun des 360 participants n'a présenté un effet secondaire grave que l'on croit potentiellement causé par les traitements (le semorinemab ou le placebo).

Décès :

Cinq personnes sont décédées pendant leur participation à l'étude. Aucun de ces décès n'est considéré comme lié aux traitements à l'étude.

- Quatre personnes sont décédées pendant leur participation à la phase à double insu de l'étude des causes suivantes :
 - COVID-19;
 - Euthanasie – la personne a choisi de mettre fin à sa vie avec l'aide de professionnels de la santé dans une partie du monde où cela est légal;
 - Accident de la route;
 - Mort soudaine.
- Une personne est décédée pendant sa participation à la phase de PO de l'étude. La cause de ce décès est la suivante :
 - Infection bactérienne dans le sang - Bactériémie staphylococcique.

Arrêt du traitement en raison d'effets secondaires :

Pendant l'étude, certaines personnes ont décidé d'arrêter de recevoir leur médicament en raison d'effets secondaires.

- Dans les groupes de traitement par le semorinemab, 14 personnes sur 311 (4,5 %) ont mis un terme à leur traitement.
- Dans les groupes de traitement par le placebo, 8 personnes sur 130 (6,2 %) ont mis un terme à leur traitement.

Effets secondaires les plus courants

Phase de traitement à double insu :

Pendant la phase de traitement à double insu, 71 personnes ont présenté un effet secondaire qui n'a pas été jugé grave, mais qui a été considéré comme potentiellement causé par le traitement à l'étude, dont :

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

Bien que bon nombre des effets secondaires n'aient été observés que chez une seule personne, les effets secondaires présentés ici sont ceux qui ont été les plus courants, c'est-à-dire, qui ont été observés chez deux participants à l'étude ou plus.

Voici les effets secondaires courants observés pendant la phase de traitement à double insu :

	Traitement par placebo (130 personnes)	Traitement par semorinemab (311 personnes)
Effet secondaire :	Nombre de personnes ayant présenté l'effet secondaire :	Nombre de personnes ayant présenté l'effet secondaire :
Réaction à la perfusion i.v.	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 %)
Étourdissements	1 (0,8 %)	2 (0,6 %)
Résultats anormaux aux analyses de sang (augmentation des résultats du test de la fonction hépatique)	1 (0,8 %)	1 (0,3 %)
Élévation de la pression artérielle	1 (0,8 %)	1 (0,3 %)
Sensation de fatigue	1 (0,8 %)	1 (0,3 %)
Petit saignement dans le cerveau (microhémorragie cérébelleuse)	1 (0,8 %)	1 (0,3 %)

Phase de traitement de la PO :

Onze des 360 personnes (3,1 %) ayant participé à la phase de traitement de la PO ont présenté un effet secondaire. L'effet secondaire le plus courant a été la réaction à la perfusion i.v., laquelle a été observée chez 5 personnes (1,4 %). Les autres effets secondaires n'étaient pas courants, c'est-à-dire qu'ils n'ont été observés que chez une personne.

Autres effets secondaires

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

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

Les renseignements présentés ici proviennent d'une seule étude menée auprès de 457 personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer de stade précoce. Ces résultats ont aidé les chercheurs à en apprendre davantage sur la maladie d'Alzheimer de stade précoce et sur le semorinemab.

Aucune étude unique ne peut nous faire connaître tout sur les risques et les avantages d'un médicament. Il faut de nombreuses études avec beaucoup de personnes pour découvrir tout ce que nous devons savoir. Les résultats de cette étude pourraient différer des résultats d'autres études sur le même médicament.

- **Cela signifie que vous ne devriez pas prendre de décisions en fonction de ce seul résumé.**
- **Consultez toujours votre médecin avant de prendre des décisions concernant votre traitement.**

7. Y a-t-il d'autres études prévues?

Au moment de la rédaction de ce résumé, une autre étude portant sur l'utilisation du semorinemab pour le traitement de la maladie d'Alzheimer à un stade plus avancé était en cours.

8. Où puis-je trouver plus de renseignements?

Vous trouverez plus de renseignements sur cette étude sur les sites Web indiqués 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 apprendre davantage sur les résultats de cette étude :

Le titre complet de l'article scientifique pertinent est : « A Phase 2 randomized trial of semorinemab in prodromal-to-mild Alzheimer's disease ».

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

Avec qui puis-je communiquer si j'ai des questions au sujet de cette étude?

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

- Rendez-vous sur la plateforme ForPatients et remplissez le formulaire de contact à l'adresse <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- Communiquez avec un représentant de votre bureau local de Roche.

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

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

Si vous avez des questions au sujet de votre propre traitement :

- Parlez-en au 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 à Bâle, en Suisse.

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

Le titre complet de cette étude est le suivant :

« A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Efficacy, and Safety Study of MTAU9937A in Patients with Prodromal to Mild Alzheimer's Disease ».

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