

Résumé des résultats des essais cliniques

Étude visant à savoir 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 obtenir le titre complet de l'étude.

À propos de ce résumé

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

Ce résumé est rédigé pour :

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

Ce résumé est fondé sur les informations connues au moment de sa 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 dans de nombreuses études pour découvrir tout ce que nous devons savoir. Les résultats de cette étude peuvent être différents de ceux d'autres études portant sur le même médicament.

- **Cela signifie que vous ne devez pas prendre de décisions fondées uniquement sur ce résumé.**
- **Consultez toujours votre médecin avant de prendre des décisions 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 en phase débutante et sur 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. Quelle a été la contribution de cette étude à la recherche ?
7. Y a-t-il des projets pour d'autres études ?
8. Où trouver plus d'informations ?

Informations clés à propos de cette étude

- Cette étude a été réalisée pour savoir si un nouveau médicament était efficace pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer en phase débutante.
- Dans cette étude, les personnes ont reçu soit le médicament à l'étude (sémorinémab), soit un placebo ; le choix du traitement de chaque personne a été fait au hasard.
- Cette étude incluait 457 patients répartis dans 13 pays.
- Le principal résultat était que le sémorinémab n'était pas efficace chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer en phase débutante.
- Deux personnes (0,6 %) sur les 311 ayant reçu le sémorinémab ont présenté un effet secondaire grave, contre aucune personne (0 %) sur les 130 ayant reçu le placebo.
- Les premiers résultats ont montré que le sémorinémab n'a pas été aussi efficace que prévu pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer en phase débutante. Par conséquent, la deuxième partie de l'étude (extension en ouvert) a été arrêtée prématurément.

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. Ils contiennent une protéine appelée « **bêta-amyloïde** ». Les enchevêtrements sont des brins protéiques tordus à l'intérieur des cellules. Les enchevêtrements contiennent une protéine appelée « **tau** ».

Chez les personnes en bonne santé, la protéine tau maintient les brins droits (parallèles), mais la protéine tau chute et s'emmêle chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Lorsque des enchevêtrements se forment, ils perturbent le flux régulier des approvisionnements à l'intérieur des cellules et entraînent la mort cellulaire.

Les **différentes phases de la maladie d'Alzheimer** sont diagnostiquées en fonction du fonctionnement des patients et de leurs capacités 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 **sémorinémab** est un nouveau médicament. Il s'agit d'un anticorps dirigé contre la protéine tau. Le sémorinémab 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 savoir si le sémorinémab pourrait être utilisé pour traiter des maladies qui sont liées à la protéine tau, comme la maladie d'Alzheimer. Les personnes ayant participé à l'étude étaient atteintes d'une maladie d'Alzheimer en phase débutante (« 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 aucun 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 protéine tau dans les TEP.

Qu'est-ce que les chercheurs voulaient savoir ?

Les principales questions pour lesquelles les chercheurs voulaient obtenir des réponses étaient :

1. Y a-t-il eu une amélioration des symptômes de la maladie d'Alzheimer en phase débutante 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. Cela signifie également que le sémorinémab a déjà été testé et qu'il s'est avéré sûr pour une utilisation chez des volontaires en bonne santé, dans une étude antérieure de phase 1.
- **Étude randomisée**
Un ordinateur a déterminé de manière aléatoire quels patients étaient affectés au bras recevant le médicament et quels patients étaient affectés au bras 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 patients recevaient le médicament à l'étude et quels patients 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 véritable 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 bras de traitement. Une fois l'étude terminée, les résultats des différents bras 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 en phase débutante. 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 en phase débutante ont participé à cette étude.

- Ils étaient âgés de 50 à 81 ans.
- La moitié des personnes de l'étude avait plus de 71 ans et l'autre moitié avait moins de cet âge (âge médian = 71 ans).
- Il y avait 253 femmes et 204 hommes dans l'étude.

Les personnes de cette étude ont rejoint 4 bras 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 personnes pouvaient participer à l'étude si elles répondaient aux critères suivants :

- Ils étaient âgés de 50 à 80 ans.
- Ils répondaient aux critères médicaux de « maladie d'Alzheimer légère » ou « maladie d'Alzheimer prodromique ».
- Ils ont été testés positifs pour la maladie d'Alzheimer à l'aide d'un scanner cérébral (TEP) ou d'un « 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 mémoire ont indiqué une mauvaise fonction de la mémoire.

Les personnes ne pouvaient pas participer à l'étude si :

- 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 récemment été hospitalisées, avant le début de l'étude.
- Elles avaient une procédure ou une intervention chirurgicale prévue qui pouvait interférer avec l'étude.
- 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 bras 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 bras de sorte que la même proportion de personnes dans chaque bras 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. Ils ont pu recevoir un total de 19 doses.
- Un médecin a revu tout le monde 12 semaines après le 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 (EEO) : 360 personnes ayant terminé l'étude en double aveugle ont rejoint une deuxième phase de traitement, l'étude EEO.

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

Personnes ayant 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, de traiter des informations et d'effectuer ses activités quotidiennes.

Personnes ayant 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 bras de traitement :

	Placebo	Sémorinétab 1 500 mg	Sémorinétab 4 500 mg	Sémorinétab 8 100 mg
Personnes qui ont rejoint le bras	135	94	136	92
Personnes ayant fourni des résultats sur l'efficacité du médicament	126	86	126	84
Personnes ayant 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 en phase débutante. De ce fait, la phase EEO 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 section ne présente que les principaux résultats de cette étude. Vous pouvez trouver des informations sur tous les autres résultats sur les sites web fournis à la fin de ce résumé (voir la section 8).

5. Quels ont été les effets secondaires ?

Les effets secondaires sont des problèmes médicaux (tels que des vertiges) qui surviennent 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 patients de cette étude n'ont pas tous présenté la totalité des 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 sémorinémab ont présenté un effet secondaire grave considéré comme potentiellement causé par le traitement à l'étude. Les deux personnes étaient dans le bras 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 EEO de l'étude :

- Aucune des 360 personnes n'a présenté d'effet secondaire grave potentiellement considéré comme étant causé par les traitements (sémorinémab 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 la 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 EEO 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 bras de traitement par sémorinémab, 14 personnes sur 311 (4,5 %) ont arrêté leur traitement.
- Dans le bras 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 par intraveineuse	3 (2,3 %)	25 (8,0 %)
Maux de tête	1 (0,8 %)	3 (1,0 %)
Dépôt « d'hémossidérine » dans le cerveau	1 (0,8 %)	2 (0,6 %)
Sensation d'étourdissement	1 (0,8 %)	2 (0,6 %)
Anomalie de l'analyse sanguine (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 EEO :

Onze des 360 personnes (3,1 %) de la phase de traitement EEO ont présenté un effet secondaire. L'effet secondaire le plus fréquent était une réaction à la perfusion par intraveineuse 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. Quelle a été la contribution de cette étude à la recherche ?

Les informations présentées ici proviennent d'une seule étude portant sur 457 personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer en phase débutante. Ces résultats ont aidé les chercheurs à en apprendre davantage sur la maladie d'Alzheimer en phase débutante 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 dans de nombreuses études pour découvrir tout ce que nous devons savoir. Les résultats de cette étude peuvent être différents de ceux des autres études portant sur le même médicament.

- **Cela signifie que vous ne devez pas prendre de décisions fondées uniquement sur ce résumé.**
- **Consultez toujours votre médecin avant de prendre des décisions 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 trouver plus d'informations ?

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 : « 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 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 ou une représentante dans votre bureau local Roche.

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

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

Si vous avez des questions concernant votre propre traitement :

- Consultez 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 :

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