

Riepilogo dei risultati della sperimentazione clinica

Studio per scoprire se un nuovo farmaco (semorinemab) è efficace e sicuro per le persone con malattia di Alzheimer

Vedere la fine del riepilogo per il titolo completo dello studio.

Informazioni sul presente riepilogo

Si tratta di un riepilogo dei risultati di una sperimentazione clinica (chiamata “studio” nel presente documento).

Il presente riepilogo è stato redatto per:

- Membri del pubblico
- Persone che hanno partecipato allo studio

Il presente riepilogo è basato sulle informazioni note al momento della stesura.

Lo studio è iniziato a ottobre 2017 e la seconda parte dello studio (estensione in aperto) è stata interrotta anticipatamente, a maggio 2021, perché il farmaco oggetto di studio non ha funzionato come previsto.

Nessun singolo studio può informarci in maniera completa circa i rischi e i benefici di un farmaco. Sono necessarie molte persone che partecipano a molti studi per scoprire tutto ciò che dobbiamo sapere. I risultati derivanti da questo studio potrebbero essere diversi da altri studi con il medesimo farmaco.

- **Ciò significa che Lei non deve prendere decisioni basate sul presente riepilogo.**
- **Si rivolga sempre al Suo medico prima di prendere qualsiasi decisione in merito al Suo trattamento.**

Contenuto del riepilogo

1. Informazioni generali su questo studio
2. Chi ha preso parte a questo studio?
3. Cosa è successo durante lo studio?
4. Quali sono stati i risultati dello studio?
5. Quali sono stati gli effetti collaterali?
6. In che modo questo studio ha contribuito alla ricerca?
7. Sono in programma altri studi?
8. Dove posso trovare maggiori informazioni?

Ringraziamo le persone che hanno preso parte a questo studio

Le persone che hanno partecipato hanno aiutato i ricercatori a rispondere a importanti domande sulla malattia di Alzheimer precoce e sul farmaco studiato: “semorinemab”.

Principali informazioni su questo studio

- Questo studio è stato condotto per scoprire se un nuovo farmaco poteva essere efficace per le persone con malattia di Alzheimer precoce.
- In questo studio, alle persone è stato somministrato il farmaco oggetto di studio (semorinemab) o un placebo: è stato deciso in modo casuale quale trattamento era somministrato a ciascuna persona.
- Questo studio ha incluso 457 pazienti in 13 Paesi.
- Il risultato principale è stato che semorinemab non era efficace per le persone con malattia di Alzheimer precoce.
- Due persone (0,6%) su 311 che hanno ricevuto semorinemab hanno manifestato un effetto collaterale grave, rispetto a nessuna (0%) delle 130 che hanno ricevuto il placebo.
- I primi risultati hanno dimostrato che semorinemab non ha funzionato come previsto per le persone con malattia di Alzheimer precoce. Di conseguenza, la seconda parte dello studio (estensione in aperto) è stata interrotta anticipatamente.

1. Informazioni generali su questo studio

Perché è stato condotto questo studio?

La malattia di Alzheimer è la causa più comune di demenza. Colpisce circa 4,5 milioni di persone negli Stati Uniti e 26,6 milioni di persone in tutto il mondo.

Le persone affette da malattia di Alzheimer subiscono alterazioni delle cellule cerebrali. Si formano “**placche**” tra le cellule e dei “**grovigli**” all’interno delle cellule.

Le placche sono agglomerati appiccicosi di frammenti proteici che si formano tra le cellule nervose. Contengono una proteina chiamata “**beta amiloide**”. I grovigli sono filamenti proteici attorcigliati all’interno delle cellule. I grovigli contengono una proteina chiamata “**tau**”.

Nelle persone sane, la proteina tau mantiene i filamenti dritti (paralleli), invece nelle persone con malattia di Alzheimer la tau cede e si aggroviglia. Quando si formano dei grovigli, ciò interferisce con il flusso regolare delle forniture all’interno delle cellule e causa la morte cellulare.

I **diversi stadi della malattia di Alzheimer** vengono diagnosticati in base al livello di funzionalità del paziente e alla sua capacità di ragionamento, ossia al suo declino funzionale e cognitivo. I farmaci disponibili possono migliorare i sintomi della malattia di Alzheimer per alcune persone, ma non rallentano la progressione della malattia.

Semorinemab è un nuovo farmaco. È un anticorpo contro la tau. Semorinemab si lega a tutte e sei le forme (isoforme) di tau che si trovano all’esterno della cellula. È in grado di arrestare o rallentare la diffusione da cellula a cellula degli effetti tossici della tau.

Questo studio è stato condotto per scoprire se semorinemab può essere utilizzato per trattare malattie correlate alla tau, come la malattia di Alzheimer. Le persone che hanno partecipato allo studio presentavano malattia di Alzheimer precoce (“prodromica” o “lieve”).

Quali erano i farmaci dello studio?

Questo studio ha esaminato 2 trattamenti e una sostanza chimica radiomarcata:

- **Semorinemab** è un nuovo farmaco che potrebbe essere utile per il trattamento di persone con malattia di Alzheimer. È un anticorpo che si lega alla proteina tau all'esterno delle cellule – semorinemab potrebbe impedire a queste proteine tau di causare grovigli all'interno delle cellule.
- Alcune persone hanno ricevuto un trattamento con “**placebo**”. Il placebo aveva un aspetto simile a semorinemab, pur non contenendo alcun farmaco reale. Confrontando gli effetti di semorinemab con il placebo, i ricercatori potrebbero scoprire l'effetto reale del farmaco.
- Le persone sono state sottoposte a scansioni cerebrali, chiamate “tomografia a emissione di positroni” o scansioni “PET”. Hanno ricevuto una sostanza chimica radiomarcata, [¹⁸F]GTP1, prima della scansione cerebrale. L'etichetta [¹⁸F]GTP1 si lega alla tau ed è stata utilizzata per misurare la quantità e la posizione dei grovigli di tau nelle scansioni PET.

Cosa volevano scoprire i ricercatori?

Le domande principali alle quali i ricercatori desideravano dare una risposta erano:

1. È stato osservato un qualsiasi miglioramento nei sintomi della malattia di Alzheimer precoce nelle persone che hanno ricevuto il trattamento con semorinemab rispetto a quelle che hanno ricevuto il placebo?
2. Semorinemab è risultato sicuro e tollerabile rispetto al placebo?

Di che tipo di studio si trattava?

Vi sono diversi modi per descrivere questo studio.

- **Studio di fase 2**
Gli studi di fase 2 sono condotti per scoprire se i farmaci oggetto di studio sono efficaci per i pazienti con malattie specifiche. Significa anche che semorinemab era stato precedentemente testato e si è rivelato sicuro per l'uso in volontari sani, in un precedente studio di fase 1.
- **Studio randomizzato**
Un computer ha deciso in modo casuale quale persona dovesse entrare a far parte di quale gruppo con il medicinale e quale persona dovesse entrare a far parte del gruppo con il placebo. I ricercatori e le persone non potevano controllare questa procedura.
- **Studio in doppio cieco**
I ricercatori e le persone nello studio non sapevano chi ricevesse il farmaco dello studio e chi il placebo. Ciò lo ha reso uno studio in doppio cieco.
- **Studio controllato con placebo**
Alcune persone hanno ricevuto il farmaco reale mentre altre hanno ricevuto un placebo. Ciò è stato effettuato per far sì che tutti ricevessero un trattamento, e l'effetto reale del medicinale potesse essere confrontato con il placebo.

- **Studio a gruppi paralleli**

Uno studio a gruppi paralleli confronta due o più trattamenti. Le persone vengono assegnate casualmente ai gruppi di trattamento. Una volta completato lo studio, vengono confrontati i risultati per i diversi gruppi di trattamento.

Quando e dove si è svolto lo studio?

Lo studio è iniziato a ottobre 2017 e si è interrotto anticipatamente perché semorinemab non ha funzionato come previsto nella malattia di Alzheimer precoce. Questo riepilogo presenta i risultati dello studio fino all'interruzione a maggio 2021.

Lo studio si è svolto presso 97 centri dello studio, in 13 Paesi:

- Australia (4 centri dello studio)
- Belgio (3 centri dello studio)
- Canada (6 centri dello studio)
- Danimarca (2 centri dello studio)
- Francia (8 centri dello studio)
- Germania (5 centri dello studio)
- Gran Bretagna (2 centri dello studio)
- Italia (4 centri dello studio)
- Paesi Bassi (2 centri dello studio)
- Polonia (10 centri di studio)
- Spagna (12 centri dello studio)
- Svezia (2 centri dello studio)
- Stati Uniti (37 centri dello studio)

2. Chi ha preso parte a questo studio?

A questo studio hanno partecipato quattrocento cinquantasette persone con malattia di Alzheimer precoce.

- Avevano un'età compresa tra 50 e 81 anni.
- La metà delle persone partecipanti allo studio aveva più di 71 anni e la metà aveva un'età inferiore (età mediana = 71 anni).
- Allo studio hanno partecipato 253 donne e 204 uomini.

Le persone in questo studio hanno partecipato a 4 gruppi di trattamento:

	Placebo	Semorinamab 1.500 mg	Semorinamab 4.500 mg	Semorinamab 8100 mg
Numero di persone che hanno partecipato allo studio	135	94	136	92
Numero di donne	75	51	79	48
Numero di uomini	60	43	57	44
Età più giovane (anni)	50	51	50	51
Età più avanzata (anni)	81	81	81	80
Età più comune (età mediana)	71	71	71	71

Le persone potevano partecipare allo studio se:

- Avevano un'età compresa tra 50 e 80 anni.
- Avevano soddisfatto i criteri medici per “malattia di Alzheimer lieve” o “malattia di Alzheimer prodromica”.
- Sono risultati positivi alla malattia di Alzheimer mediante scansione cerebrale (PET) o “test del liquido cerebrospinale”. Il test del liquido cerebrospinale utilizza il liquido prelevato dalla colonna vertebrale per ricercare proteine associate alla malattia di Alzheimer.
- I test di memoria hanno indicato una scarsa funzione della memoria.

Le persone non potevano partecipare allo studio se:

- Non riuscivano tollerare le procedure di diagnostica per immagini (risonanza magnetica per immagini - RM).
- Non riuscivano a tollerare entrambe queste procedure: scansione PET e test del liquido cerebrospinale.
- Non avevano soddisfatto il rapporto altezza-peso (indice di massa corporea superiore a 40).
- Erano stati ricoverati recentemente, prima dell'inizio dello studio.
- Si erano sottoposti a una procedura o intervento chirurgico programmato che poteva interferire con lo studio.
- Avevano ricevuto di recente una trasfusione di sangue o ne avevano una programmata per il prossimo futuro.
- Avevano un'anamnesi di alcuni tipi di tumore, infezioni o problemi immunitari.
- Avevano altri tipi di disturbi cerebrali o mentali.

3. Cosa è successo durante lo studio?

Vi erano due fasi di trattamento, uno studio in doppio cieco seguito da un'estensione in aperto.

Studio in doppio cieco: 457 persone sono state selezionate in modo casuale per ricevere uno dei 4 trattamenti.

- Un computer ha selezionato il trattamento per ogni persona in modo casuale.
- In ogni gruppo, 3 persone sono entrate nel gruppo placebo, 2 persone sono entrate nel gruppo semorinemab 1500 mg, 3 persone sono entrate nel gruppo semorinemab 4500 mg e 2 persone sono entrate nel gruppo semorinemab 8100 mg.
- Il programma informatico ha bilanciato (stratificato) i 4 gruppi in modo che la stessa percentuale di persone in ciascun gruppo avesse:
 - Lo stesso livello di malattia (malattia di Alzheimer lieve o malattia di Alzheimer prodromica).
 - Lo stesso livello di rischio genetico (presenza del gene *APOE* associato alla malattia di Alzheimer).
- Le persone hanno ricevuto il trattamento per via EV (per via endovenosa).
 - Sono state trattate una volta ogni due settimane per le prime 3 dosi.
 - A partire dalla quarta dose, sono state trattate una volta ogni 4 settimane.
- Le persone sono state trattate per 68 settimane. Potevano ricevere un totale di 19 dosi.
- Un medico ha visitato tutti dopo 12 settimane dall'ultimo trattamento. Alcune persone sono entrate in una seconda fase di trattamento e la loro ultima visita dal medico è avvenuta molto più tardi.

Studio di estensione in aperto (OLE): 360 persone che hanno completato lo studio in doppio cieco sono entrate in una seconda fase di trattamento: lo studio OLE.

- Tutti hanno ricevuto lo stesso trattamento (semorinemab 4500 mg, una volta ogni 4 settimane, per via EV) nello studio OLE.
- Le persone potevano essere trattate per un massimo di 96 settimane durante la fase OLE.
- Un medico ha visitato tutti dopo 12 settimane dall'ultimo trattamento.

Le persone che hanno fornito i risultati sull'efficacia del trattamento:

- Hanno ricevuto almeno una dose del trattamento e sono state sottoposte ad almeno una misurazione della malattia dopo il trattamento. Il test "Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes" (CDR-SB) è stato utilizzato per misurare se avevano manifestato eventuali miglioramenti. Il test ha misurato la capacità di una persona di ricordare, elaborare le informazioni e svolgere le attività quotidiane.

Le persone che hanno fornito risultati sulla sicurezza del trattamento:

- Hanno ricevuto almeno una dose di semorinemab, placebo o [¹⁸F]GTP1.

Dettagli per i gruppi di trattamento:

	Placebo	Semorinamab 1.500 mg	Semorinamab 4.500 mg	Semorinamab 8100 mg
Persone che sono state inserite nel gruppo	135	94	136	92
Persone che hanno fornito risultati sull'efficacia del farmaco	126	86	126	84
Persone che hanno fornito risultati sulla sicurezza del farmaco	130	89	132	90

4. Quali sono stati i risultati dello studio?

Domanda 1: è stato osservato un qualsiasi miglioramento dei sintomi della malattia di Alzheimer nelle persone che hanno ricevuto il trattamento con semorinemab rispetto a quelle che hanno ricevuto il placebo?

I primi risultati hanno dimostrato che semorinemab non ha funzionato come previsto nella malattia di Alzheimer precoce. Di conseguenza, la fase OLE dello studio è stata interrotta dallo sponsor a maggio 2021.

Domanda 2: semorinemab è risultato sicuro e tollerabile rispetto al placebo?

Semorinemab è risultato abbastanza sicuro e tollerabile per le persone a tutte le dosi testate.

Questa sezione mostra solo i risultati principali di questo studio. Si possono trovare informazioni su tutti gli altri risultati sui siti Web alla fine di questo riepilogo (vedere Sezione 8).

5. Quali sono stati gli effetti collaterali?

Gli effetti collaterali sono problemi medici (come la sensazione di capogiro) che si sono verificati durante lo studio.

- Sono descritti in questo riepilogo perché il medico dello studio ritiene che gli effetti collaterali fossero potenzialmente correlati ai trattamenti dello studio.
- Non tutte le persone in questo studio hanno manifestato tutti gli effetti collaterali.
- Gli effetti collaterali possono essere da lievi a molto gravi e possono variare da persona a persona.

- È importante sapere che gli effetti collaterali qui riportati provengono da questo singolo studio. Pertanto, gli effetti collaterali qui mostrati possono essere diversi da quelli osservati in altri studi o che compaiono sul foglio illustrativo del farmaco.
- Gli effetti collaterali gravi e comuni sono elencati nelle seguenti sezioni.

Effetti collaterali gravi

Un effetto collaterale è considerato “grave” se pericoloso per la vita, richiede cure ospedaliere o causa problemi duraturi.

Durante la fase in doppio cieco dello studio:

- Due persone su 311 trattate con semorinemab hanno manifestato un effetto collaterale grave che si ritiene sia potenzialmente causato dal trattamento dello studio. Entrambe le persone erano nel gruppo di trattamento con 4500 mg. Gli effetti collaterali gravi sono stati:
 - Una persona ha manifestato un rallentamento della frequenza cardiaca (bradicardia).
 - Una persona ha provato una sensazione di tristezza (depressione maggiore).
- Nessuna delle 130 persone trattate con placebo ha manifestato effetti collaterali gravi che si ritiene siano potenzialmente causati dal trattamento

Durante la fase OLE dello studio:

- Nessuna delle 360 persone ha manifestato effetti collaterali gravi che si ritiene siano potenzialmente causati dai trattamenti (semorinemab o placebo).

Decessi:

Cinque persone sono decedute durante lo studio. Nessuno dei decessi è stato ritenuto correlato ai trattamenti dello studio.

- Quattro persone sono decedute durante la fase in doppio cieco dello studio a causa di:
 - Infezione da COVID-19.
 - Eutanasia: la persona ha scelto di mettere fine alla propria vita con l'aiuto di professionisti medici in una parte del mondo in cui questo atto è legale.
 - Incidente stradale.
 - Morte improvvisa.
- Una persona è deceduta durante la fase OLE dello studio. La causa del decesso è stata:
 - Infezione batterica nel sangue - Batteriemia stafilococcica.

Interruzione del trattamento a causa di effetti collaterali:

Durante lo studio, alcune persone hanno deciso di interrompere l'assunzione del farmaco a causa degli effetti collaterali:

- Nei gruppi di trattamento con semorinemab, 14 persone su 311 (4,5%) hanno interrotto il trattamento.
- Nel gruppo di trattamento con placebo, 8 persone su 130 (6,2%) hanno interrotto il trattamento.

Effetti collaterali più comuni

Fase di trattamento in doppio cieco:

Durante la fase di trattamento in doppio cieco, 71 persone hanno manifestato un effetto collaterale che non è stato considerato grave, ma che si ritiene sia potenzialmente causato dal trattamento dello studio. Ciò ha incluso:

- Sedici persone (12,3%) che hanno ricevuto trattamenti con placebo.
- Cinquantacinque persone (17,7%) che hanno ricevuto trattamenti con semorinemab.

Sebbene molti degli effetti collaterali siano stati osservati solo in una persona, elencheremo gli effetti collaterali più comuni, ossia quelli osservati in due o più persone nello studio.

Questi sono gli effetti collaterali comuni osservati durante la fase di trattamento in doppio cieco:

	Trattamento con placebo (130 persone)	Trattamento con semorinemab (311 persone)
Effetto collaterale:	Persone con effetto collaterale:	Persone con effetto collaterale:
Reazione all'infusione EV	3 (2,3%)	25 (8,0%)
Mal di testa	1 (0,8%)	3 (1,0%)
Deposito di "emosiderina" nel cervello	1 (0,8%)	2 (0,6%)
Sensazione di vertigini	1 (0,8%)	2 (0,6%)
Anomalie negli esami del sangue (aumento nel test di funzionalità epatica)	1 (0,8%)	1 (0,3%)
Aumento della pressione arteriosa	1 (0,8%)	1 (0,3%)
Sensazione di stanchezza	1 (0,8%)	1 (0,3%)
Piccolo sanguinamento nel cervello (microemorragia cerebellare)	1 (0,8%)	1 (0,3%)

Fase di trattamento OLE:

Undici delle 360 persone (3,1%) nella fase di trattamento OLE hanno manifestato un effetto collaterale. L'effetto collaterale più comune è stato la reazione all'infusione EV osservata in 5 persone (1,4%). Gli altri effetti collaterali non erano comuni e sono stati osservati in una sola persona ciascuno.

Altri effetti collaterali

Si possono trovare informazioni su altri effetti collaterali (non mostrati nelle sezioni precedenti) sui siti Web elencati alla fine di questo riepilogo; si consulti la Sezione 8.

6. In che modo questo studio ha contribuito alla ricerca?

Le informazioni qui presentate provengono da un singolo studio su 457 persone con malattia di Alzheimer precoce. Questi risultati hanno aiutato i ricercatori a ottenere maggiori informazioni sulla malattia di Alzheimer precoce e su semorinemab.

Nessun singolo studio può informarci in maniera completa circa i rischi e i benefici di un farmaco. Sono necessarie molte persone che partecipano a molti studi per scoprire tutto ciò che dobbiamo sapere. I risultati derivanti da questo studio potrebbero essere diversi da altri studi con il medesimo farmaco.

- **Ciò significa che Lei non deve prendere decisioni basate sul presente riepilogo.**
- **Si rivolga sempre al Suo medico prima di prendere qualsiasi decisione in merito al Suo trattamento.**

7. Sono in programma altri studi?

Al momento della stesura di questo riepilogo, era in corso un altro studio che esaminava semorinemab nella malattia di Alzheimer più avanzata.

8. Dove posso trovare maggiori informazioni?

Ulteriori informazioni su questo studio sono disponibili sui siti web elencati di seguito:

<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>

Per maggiori informazioni in merito ai risultati di questo studio:

Il titolo completo dell'articolo scientifico pertinente è: "Sperimentazione randomizzata di fase 2 di semorinemab nella malattia di Alzheimer da prodromica a lieve".

Gli autori dell'articolo scientifico sono: Edmond Teng, Paul T. Manser, Karen Pickthorn, Flavia Brunstein, Mira Blendstrup e altri.

Chi posso contattare se ho domande riguardo a questo studio?

Se ha ulteriori domande dopo aver letto questo riepilogo:

- Visiti la piattaforma ForPatients e compilare il modulo di contatto – <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- Contatti un rappresentante presso la sede Roche locale.

Se Lei ha partecipato a questo studio e ha eventuali domande circa i risultati:

- parli con il medico o il personale dello studio presso l'ospedale o la clinica dello studio.

Se ha domande sul Suo trattamento:

- Parli con il medico responsabile del Suo trattamento.

Chi ha organizzato e finanziato questo studio?

Questo studio è stato organizzato e finanziato da Genentech, Inc., South San Francisco, CA, Stati Uniti. Genentech è parte di F. Hoffmann-La Roche Ltd., con sede a Basilea, Svizzera.

Titolo completo dello studio e altre informazioni identificative

Il titolo completo dello studio è:

“Studio di fase II, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, per valutare l'efficacia e la sicurezza di MTAU9937A in pazienti affetti da malattia di Alzheimer da prodromica a lieve”.

- Il numero del protocollo per questo studio è GN39763.
- Il codice identificativo di ClinicalTrials.gov per questo studio è NCT03289143.
- Il numero EudraCT per questo studio è 2017-001800-31.