

Podsumowanie wyników badania klinicznego

Badanie mające na celu sprawdzenie, czy nowy lek (semorinemab) jest skuteczny i bezpieczny dla osób z chorobą Alzheimera

Pełny tytuł badania znajduje się na końcu niniejszego podsumowania.

Informacje o podsumowaniu

Niniejszy dokument stanowi podsumowanie wyników badania klinicznego (zwanego w dalszej części „badaniem”).

Podsumowanie to sporządzono dla:

- opinii publicznej;
- osób, które wzięły udział w badaniu

Niniejsze podsumowanie jest oparte na informacjach znanych w momencie sporządzania.

Badanie rozpoczęto w październiku 2017 r., a druga część badania (badanie kontynuacyjne prowadzone metodą otwartej próby) została przedterminowo przerwana – w maju 2021 r. – ponieważ badany lek nie działał zgodnie z oczekiwaniami.

Żadne pojedyncze badanie nie może dostarczyć nam pełnych informacji o zagrożeniach i korzyściach związanych z danym lekiem. Aby pomóc nam w uzyskaniu wszystkich niezbędnych informacji, wymagany jest udział wielu osób w wielu badaniach. Wyniki tego badania mogą różnić się od wyników innych badań z zastosowaniem tego samego leku.

- **Oznacza to, że nie należy podejmować decyzji wyłącznie na podstawie tego podsumowania.**
- **Przed podjęciem jakichkolwiek decyzji dotyczących leczenia należy zawsze porozmawiać ze swoim lekarzem.**

Spis treści podsumowania

1. Informacje ogólne na temat tego badania
2. Kto brał udział w tym badaniu?
3. Co się działo w trakcie badania?
4. Jakie były wyniki badania?
5. Jakie były skutki uboczne?
6. W jaki sposób to badanie pomogło w prowadzeniu badań naukowych?
7. Czy planowane są inne badania?
8. Gdzie mogę znaleźć więcej informacji?

Dziękujemy osobom, które wzięły udział w tym badaniu

Osoby biorące udział w badaniu pomogły badaczom odpowiedzieć na ważne pytania dotyczące wczesnej choroby Alzheimera i badanego leku – „semorinemabu”.

Najważniejsze informacje na temat tego badania

- Badanie to przeprowadzono w celu sprawdzenia, czy nowy lek jest skuteczny dla osób z wczesną chorobą Alzheimera.
- W tym badaniu pacjentom podawano badany lek (semorinemab) lub placebo – decyzja o tym, które leczenie otrzymała każda osoba, była podjęta losowo.
- W badaniu wzięło udział 457 osób w 13 krajach.
- Głównym wynikiem było to, że semorinemab nie jest skuteczny u osób z wczesną chorobą Alzheimera.
- U dwóch osób (0,6%) z 311, które otrzymały semorinemab, wystąpił poważny skutek uboczny, w porównaniu z brakiem takich skutków (0%) u 130 osób, które otrzymały placebo.
- Wczesne wyniki wykazały, że semorinemab nie działa zgodnie z oczekiwaniami u osób z wczesną chorobą Alzheimera. W związku z tym druga część badania (badanie kontynuacyjne prowadzone metodą otwartej próby) została przedterminowo przerwana.

1. Informacje ogólne na temat tego badania

Dlaczego przeprowadzono to badanie?

Choroba Alzheimera jest najczęstszą przyczyną demencji. Dotyka ona około 4,5 miliona osób w Stanach Zjednoczonych i 26,6 miliona osób na całym świecie.

U osób z chorobą Alzheimera występują zmiany w komórkach mózgu. Między komórkami tworzą się „blaszki”, a wewnątrz komórek tworzą się „splątki”.

Blaszki to lepkie skupiska fragmentów białkowych gromadzące się między komórkami nerwowymi. Zawierają one białko o nazwie „**beta-amyloid**”. Splątki to skrętki białkowe wewnątrz komórek. Splątki zawierają białko o nazwie „**tau**”.

U zdrowych osób białko tau utrzymuje nici proste (równoległe), ale u osób z chorobą Alzheimera białko tau zapada się i ulega splątaniu. Gdy dochodzi do powstania splątek, zakłócają one płynny przepływ materiałów eksploatacyjnych wewnątrz komórek i powodują śmierć komórek.

Różne etapy choroby Alzheimera diagnozuje się na podstawie tego, jak dobrze pacjent funkcjonuje i jak potrafi rozumować – pogorszenie czynności i funkcji poznawczych. Dostępne leki mogą u niektórych osób złagodzić objawy choroby Alzheimera, ale nie spowalniają postępu choroby.

Semorinemab jest nowym lekiem. Jest to przeciwciało skierowane przeciwko białku tau. Semorinemab wiąże się ze wszystkimi sześcioma formami (izoformami) białka tau występującymi poza komórką. Może on zatrzymać lub spowolnić rozprzestrzenianie się toksycznego działania białka tau między komórkami.

Badanie to przeprowadzono, aby dowiedzieć się, czy semorinemab można wykorzystać do leczenia chorób związanych z białkiem tau, takich jak choroba Alzheimera. U osób uczestniczących w badaniu występowała wczesna („prodromalna” lub „łagodna”) choroba Alzheimera.

Jakie leki były badane?

W tym badaniu oceniano 2 metody leczenia i radioznakowaną substancję chemiczną:

- **Semorinemab** to nowy lek, który może być przydatny w leczeniu osób z chorobą Alzheimera. Jest to przeciwciało, które wiąże się z białkiem tau poza komórkami – semorinemab może zapobiec splątaniu się tych białek tau wewnątrz komórek.
- Niektóre osoby otrzymywały „**placebo**”. Placebo wyglądało podobnie jak semorinemab, ale nie zawierało żadnego rzeczywistego leku. Porównując działanie semorinemabu z placebo, badacze mogli dowiedzieć się, jaki jest prawdziwy wpływ leku.
- U osób wykonano badania obrazowe mózgu – zwane pozytonową emisyjną tomografią komputerową lub badaniem PET. Przed badaniem obrazowym mózgu podano im radioznakowaną substancję chemiczną – [¹⁸F]GTP1. Etykieta [¹⁸F]GTP1 wiąże się z białkiem tau i została użyta do pomiaru ilości i lokalizacji splątków tau w badaniach PET.

Czego chcieli się dowiedzieć badacze?

Główne pytania, na które chcieli odpowiedzieć badacze, były następujące:

1. Czy wystąpiła jakakolwiek poprawa w zakresie objawów wczesnej choroby Alzheimera u osób, które otrzymały leczenie semorinemabem, w porównaniu z osobami, które otrzymały placebo?
2. Czy semorinemab jest bezpieczny i tolerowany w porównaniu z placebo?

Jakiego rodzaju było to badanie?

To badanie można opisać na kilka sposobów.

- **Badanie fazy II**
Badania fazy II są prowadzone w celu sprawdzenia, czy badane leki działają skutecznie u osób cierpiących na konkretne choroby. Oznacza to również, że semorinemab był wcześniej badany i wykazano, że jest bezpieczny do stosowania u zdrowych ochotników we wcześniejszym badaniu fazy I.
- **Badanie zrandomizowane**
Komputer losowo zdecydował, która osoba dołączyła do grupy otrzymującej aktywny lek, a który pacjent dołączył do grupy otrzymującej placebo. Badacze i uczestnicy nie mieli nad tym kontroli.
- **Badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby**
Badacze i uczestnicy nie wiedzieli, która osoba otrzymuje badany lek, a która otrzymuje placebo. Na tym właśnie polega badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby.
- **Badanie kontrolowane placebo**
Niektóre osoby otrzymywały prawdziwy lek, a inne – placebo. Taka procedura miała na celu zastosowanie leczenia u wszystkich osób i porównanie, jak naprawdę działa badany lek w porównaniu z placebo.
- **Badanie prowadzone w grupach równoległych**
Badanie prowadzone w grupach równoległych porównuje dwa lub więcej rodzajów leczenia. Osoby są przydzielane do grup leczenia losowo. Po zakończeniu badania porównywane są wyniki dla różnych grup leczenia.

Kiedy i gdzie prowadzono badanie?

Badanie rozpoczęło się w październiku 2017 r. i zostało przedterminowo przerwane, ponieważ semorinemab nie działał we wczesnej chorobie Alzheimera zgodnie z oczekiwaniami. Niniejsze podsumowanie przedstawia wyniki badania do momentu jego przerwania w maju 2021 r.

Badanie było prowadzone w 97 ośrodkach badawczych w 13 krajach:

- Australia (4 ośrodki badawcze)
- Belgia (3 ośrodki badawcze)
- Kanada (6 ośrodków badawczych)
- Dania (2 ośrodki badawcze)
- Francja (8 ośrodków badawczych)
- Niemcy (5 ośrodków badawczych)
- Wielka Brytania (2 ośrodki badawcze)
- Włochy (4 ośrodki badawcze)
- Holandia (2 ośrodki badawcze)
- Polska (10 ośrodków badawczych)
- Hiszpania (12 ośrodków badawczych)
- Szwecja (2 ośrodki badawcze)
- Stany Zjednoczone (37 ośrodków badawczych)

2. Kto brał udział w tym badaniu?

W badaniu tym wzięło udział czterysta pięćdziesiąt siedem osób z wczesną chorobą Alzheimera.

- Były one w wieku od 50 do 81 lat.
- Połowa osób uczestniczących w badaniu miała ponad 71 lat, a połowa była poniżej tego wieku (mediana wieku = 71 lat).
- W badaniu wzięło udział 253 kobiet i 204 mężczyzn.

Osoby biorące udział w badaniu były podzielone na 4 grup leczenia:

	placebo	semorinemab 1500 mg	semorinemab 4500 mg	semorinemab 8100 mg
Liczba osób, które przystąpiły do badania	135	94	136	92
Liczba kobiet	75	51	79	48
Liczba mężczyzn	60	43	57	44
Najmłodszy wiek (lata)	50	51	50	51
Najstarszy wiek (lata)	81	81	81	80
Najczęstszy wiek (mediana lat)	71	71	71	71

Osoby mogą wziąć udział w badaniu, jeżeli:

- Były one w wieku od 50 do 80 lat.
- Spełniły kryteria medyczne „łagodnej choroby Alzheimera” lub „prodromalnej choroby Alzheimera”.
- Uzyskały dodatni wynik w kierunku choroby Alzheimera w badaniu obrazowym mózgu (badanie PET) lub „badaniu PMR”. Badanie PMR (płynu mózgowo-rdzeniowego) wykorzystuje płyn pobrany z kręgosłupa w celu wykrycia białek związanych z chorobą Alzheimera.
- Badania pamięci wskazywały na słabą funkcję pamięci.

Osoby nie mogły wziąć udział w badaniu, jeżeli:

- Nie tolerują procedur obrazowania (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego – MRI).
- Nie tolerują obu tych procedur – badania PET i badania PMR.
- Nie uzyskały wskaźnika wzrostu do masy ciała (wskaźnik masy ciała większy niż 40).
- Były ostatnio hospitalizowane – przed rozpoczęciem badania.
- Zaplanowano u nich zabieg lub operację, które zakłóciłyby prowadzenie badania.
- Ostatnio przetoczono im krew lub zaplanowano u nich przetaczanie krwi w najbliższej przyszłości.
- W wywiadzie występowały pewne rodzaje raka, infekcji lub problemów immunologicznych.
- Występowały u nich inne rodzaje zaburzeń mózgu lub zdrowia psychicznego.

3. Co się działo w trakcie badania?

Przeprowadzono dwie fazy leczenia, badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, a następnie badanie kontynuacyjne prowadzone metodą otwartej próby.

Badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby: 457 osób zostało losowo wybranych do grupy otrzymującej jeden z 4 rodzajów leczenia.

- Komputer losowo wybrał leczenie dla każdej osoby.
- W każdej rundzie 3 osoby dołączyły do grupy otrzymującej placebo, 2 osoby dołączyły do grupy otrzymującej semorinemab w dawce 1500 mg, 3 osoby do grupy otrzymującej semorinemab w dawce 4500 mg, a 2 osoby do grupy otrzymującej semorinemab w dawce 8100 mg.
- Program komputerowy zrównoważył (stratyfikował) 4 grupy, tak aby ta sama część osób w każdej grupie miała:
 - Taki sam poziom zaawansowania choroby (łagodna choroba Alzheimera lub prodromalna choroba Alzheimera).
 - Taki sam poziom ryzyka genetycznego (obecność genu *APOE* związanego z chorobą Alzheimera).

- Osoby otrzymywały leczenie dożylnie.
 - Otrzymywały leczenie raz na dwa tygodnie przy pierwszych 3 dawkach.
 - Począwszy od czwartej dawki, leczenie otrzymywały raz na 4 tygodnie.
- Osoby te były leczone przez 68 tygodni. Mogły otrzymać łącznie 19 dawek.
- Lekarz konsultował wszystkich po 12 tygodniach od podania danej osobie ostatniej dawki. Niektóre osoby przystąpiły do drugiej fazy leczenia, a ich ostatnia wizyta u lekarza odbyła się znacznie później.

Badanie prowadzone metodą otwartej próby (open-label, OLE): 360 osób, które ukończyły badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, przystąpiło do drugiej fazy leczenia – badania OLE.

- W ramach badania OLE wszyscy otrzymywali to samo leczenie (semorinemab w dawce 4500 mg, raz na 4 tygodnie, dożylnie).
- W fazie OLE osoby mogły być leczone przez maksymalnie 96 tygodni.
- Lekarz konsultował wszystkich po 12 tygodniach od podania danej osobie ostatniej dawki.

Osoby, które dostarczyły wyniki dotyczące tego, czy leczenie zadziałało:

- Otrzymały co najmniej jedną dawkę leku i miały co najmniej jeden pomiar choroby po leczeniu. Do zbadania, czy wystąpiła u nich jakakolwiek poprawa wykorzystano test „Kliniczna skala oceny stopnia otępienia – suma pól” (CDR-SB). Badanie to pozwoliło ocenić, jak dobrze dana osoba była w stanie zapamiętać, przetwarzać informacje i wykonywać codzienne czynności.

Osoby, które dostarczyły wyniki dotyczące tego, czy leczenie jest bezpieczne:

- Otrzymały co najmniej jedną dawkę semorinemabu, placebo lub [¹⁸F]GTP1.

Szczegóły dotyczące grup leczenia:

	placebo	semorinemab 1500 mg	semorinemab 4500 mg	semorinemab 8100 mg
Osoby, które dołączyły do grupy	135	94	136	92
Osoby, które dostarczyły wyników dotyczących tego, czy lek działa	126	86	126	84
Osoby, które dostarczyły wyniki dotyczące tego, czy lek jest bezpieczny	130	89	132	90

4. Jakie były wyniki badania?

Pytanie 1: Czy wystąpiła jakakolwiek poprawa w zakresie objawów choroby Alzheimera u osób, które otrzymały leczenie semorinemabem, w porównaniu z osobami, które otrzymały placebo?

Wczesne wyniki wykazały, że semorinemab nie działa zgodnie z oczekiwaniami we wczesnej chorobie Alzheimera. W związku z tym w maju 2021 roku sponsor przerwał fazę OLE badania.

Pytanie 2: Czy semorinemab jest bezpieczny i tolerowany w porównaniu z placebo?

Semorinemab był wystarczająco bezpieczny i tolerowany przez uczestników przy wszystkich badanych dawkach.

W tej części przedstawiono tylko kluczowe wyniki tego badania. Informacje na temat wszystkich innych wyników można znaleźć na stronach internetowych, których adresy są wymienione na końcu niniejszego podsumowania (patrz Punkt 8).

5. Jakie były skutki uboczne?

Skutki uboczne to problemy zdrowotne (takie jak zawroty głowy), które wystąpiły podczas badania.

- Zostały one opisane w niniejszym podsumowaniu, ponieważ lekarz prowadzący badanie uważa, że skutki uboczne były potencjalnie związane z leczeniem w ramach badania.
- Nie u wszystkich osób biorących udział w tym badaniu wystąpiły wszystkie z wymienionych skutków ubocznych.
- Skutki uboczne mogą być łagodne lub bardzo poważne i mogą być różne u różnych osób.
- Ważne jest, aby mieć świadomość, że zgłaszane tutaj skutki uboczne pochodzą z tego jednego badania. W związku z tym przedstawione tutaj skutki uboczne mogą różnić się od tych obserwowanych w innych badaniach lub tych, które pojawiają się w ulotce leku.
- W kolejnych punktach wymieniono ciężkie i częste skutki uboczne.

Ciężkie skutki uboczne

Skutek uboczny uznaje się za „ciężki”, jeżeli zagraża życiu, wymaga hospitalizacji lub powoduje długotrwałe problemy.

Podczas fazy badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby:

- U dwóch z 311 osób leczonych semorinemabem wystąpił poważny skutek uboczny, który uznano za potencjalnie spowodowany leczeniem w ramach badania. Obie osoby znajdowały się w grupie leczenia, której podano dawkę 4500 mg. Poważne skutki uboczne obejmowały:
 - U jednej osoby wystąpiło spowolnienie częstości akcji serca (bradykardia).
 - U jednej osoby wystąpiło uczucie dużego smutku (silna depresja).

- U żadnej ze 130 osób leczonych placebo nie wystąpił poważny skutek uboczny, który uznano by za potencjalnie spowodowany leczeniem.

Podczas fazy OLE badania:

- U żadnej z 360 osób leczonych placebo nie wystąpił poważny skutek uboczny, który uznano by za potencjalnie spowodowany leczeniem (semorinemabem lub placebo).

Zgony:

Pięć osób zmarło podczas udziału w badaniu. Żaden z zgonów nie został uznany za związany z leczeniem w ramach badania.

- Cztery osoby zmarły podczas fazy badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z powodu:
 - Zakażenia COVID-19.
 - Eutanazja – osoba zdecydowała się zakończyć swoje życie z pomocą pracowników służby zdrowia w części świata, w której to działanie jest zgodne z prawem.
 - Wypadek drogowy.
 - Nagły zgon.
- Jedna osoba zmarła w fazie OLE badania. Przyczyną zgonu było:
 - Zakażenie bakteryjne we krwi – bakteriami gronkowcowa.

Przerwanie leczenia z powodu skutków ubocznych:

W trakcie badania niektóre osoby zdecydowały się przerwać przyjmowanie leku z powodu skutków ubocznych:

- W grupach leczenia semorinemabem 14 z 311 osób (4,5%) przerwało leczenie.
- W grupie leczenia otrzymującej placebo 8 ze 130 osób (6,2%) przerwało leczenie.

Najczęstsze skutki uboczne

Faza leczenia prowadzona metodą podwójnie ślepej próby:

Podczas fazy leczenia prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby u 71 osób wystąpił skutek uboczny, który nie został uznany za poważny, ale potencjalnie uznano, że został spowodowany przez badane leczenie. W tym:

- Szesnaście osób (12,3%) otrzymujących placebo.
- Pięćdziesiąt pięć osób (17,7%), które otrzymywały leczenie semorinemabem.

Chociaż wiele skutków ubocznych zaobserwowano tylko u jednej osoby, wymienimy najczęstsze skutki uboczne – zaobserwowane u dwóch lub więcej osób biorących udział w badaniu.

Są to częste skutki uboczne zaobserwowane podczas fazy leczenia prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby:

	Leczenie placebo (130 osób)	Leczenie semorinemabem (311 osób)
Skutek uboczny:	Osoby ze skutkami ubocznymi:	Osoby ze skutkami ubocznymi:
Reakcja na wlew dożylny	3 (2,3%)	25 (8,0%)
Ból głowy	1 (0,8%)	3 (1,0%)
Złogi „hemosyderyny” w mózgu	1 (0,8%)	2 (0,6%)
Zawroty głowy	1 (0,8%)	2 (0,6%)
Nieprawidłowe wyniki badania krwi (podwyższone wartości testów czynnościowych wątroby)	1 (0,8%)	1 (0,3%)
Wzrost ciśnienia krwi	1 (0,8%)	1 (0,3%)
Uczucie zmęczenia	1 (0,8%)	1 (0,3%)
Niewielkie krwawienie w mózgu (mikrokrwotok mózdkowy)	1 (0,8%)	1 (0,3%)

Faza leczenia OLE:

U jedenastu z 360 osób (3,1%) w fazie OLE leczenia wystąpił skutek uboczny. Najczęstszym skutkiem ubocznym była reakcja na wlew dożylny, zaobserwowana u 5 osób (1,4%). Inne działania niepożądane nie występowały często i wystąpiły tylko u jednej osoby.

Inne skutki uboczne

Informacje na temat innych skutków ubocznych (niepodanych w powyższych punktach) można znaleźć na stronach internetowych wymienionych na końcu niniejszego podsumowania – patrz Punkt 8.

6. W jaki sposób to badanie pomogło w prowadzeniu badań naukowych?

Przedstawione tu informacje pochodzą z jednego badania prowadzonego na 457 osobach z wczesną chorobą Alzheimera. Wyniki te pomogły badaczom dowiedzieć się więcej o wczesnej chorobie Alzheimera i semorinemabie.

Żadne pojedyncze badanie nie może dostarczyć nam pełnych informacji o zagrożeniach i korzyściach związanych z danym lekiem. Aby pomóc nam w uzyskaniu wszystkich niezbędnych informacji, wymagany jest udział wielu osób w wielu badaniach. Wyniki tego badania mogą różnić się od wyników innych badań z zastosowaniem tego samego leku.

- **Oznacza to, że nie należy podejmować decyzji wyłącznie na podstawie tego podsumowania.**
- **Przed podjęciem jakichkolwiek decyzji dotyczących leczenia należy zawsze porozmawiać ze swoim lekarzem.**

7. Czy planowane są inne badania?

W momencie sporządzania niniejszego podsumowania nadal trwało inne badanie oceniające stosowanie semorinemabu w bardziej zaawansowanej chorobie Alzheimera.

8. Gdzie mogę znaleźć więcej informacji?

Więcej informacji na temat tego badania można znaleźć w witrynach internetowych wymienionych poniżej:

<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>

Aby dowiedzieć się więcej na temat wyników tego badania:

Pełny tytuł odpowiedniej publikacji naukowej to: „Randomizowane badanie fazy II nad stosowaniem semorinemabu w chorobie Alzheimera w postaci od prodromalnej do łagodnej”.

Autorami publikacji naukowej są: Edmond Teng, Paul T. Manser, Karen Pickthorn, Flavia Brunstein, Mira Blendstrup i inni.

Z kim mogę się skontaktować w razie pytań dotyczących tego badania?

W razie dalszych pytań po przeczytaniu niniejszego podsumowania można:

- odwiedzić platformę ForPatients i wypełnić formularz kontaktowy – <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- skontaktować się z przedstawicielem w lokalnym biurze firmy Roche.

Jeśli uczestniczył Pan/uczestniczyła Pani w tym badaniu i ma jakiegokolwiek pytania dotyczące wyników:

- proszę porozmawiać z lekarzem prowadzącym badanie lub personelem ośrodka badawczego.

W razie pytań dotyczących własnego leczenia:

- proszę porozmawiać z lekarzem prowadzącym leczenie.

Kto zorganizował i sfinansował to badanie?

To badanie zostało zorganizowane i sfinansowane przez spółkę Genentech, Inc., South San Francisco, CA, Stany Zjednoczone. Genentech należy do spółki F. Hoffmann-La Roche Ltd. z siedzibą w Bazylei w Szwajcarii.

Pełny tytuł badania i inne informacje identyfikacyjne

Pełny tytuł tego badania to:

„Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy II prowadzone metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu MTAU9937A u pacjentów z chorobą Alzheimera w postaci od prodromalnej do łagodnej”.

- Numer protokołu tego badania to GN39763.
- Identyfikator ClinicalTrials.gov tego badania to NCT03289143.
- Numer EudraCT tego badania to 2017-001800-31.