

Resumen de los resultados del ensayo clínico

Estudio para averiguar si un nuevo medicamento (semorinemab) es eficaz y seguro para las personas con enfermedad de Alzheimer

Consulte el final del resumen para ver el título completo del estudio.

Acerca de este resumen

Este es un resumen de los resultados de un ensayo clínico al que se hace referencia como “estudio” en este documento.

Este resumen está escrito para:

- miembros del público
- personas que participaron en el estudio.

Este resumen se basa en la información conocida en el momento de su redacción.

El estudio comenzó en octubre de 2017 y la segunda parte del estudio (ampliación con el medicamento sin enmascarar) se detuvo de forma anticipada, en mayo de 2021, porque el medicamento que se estaba estudiando no funcionó tan bien como se esperaba.

Ningún estudio por sí mismo puede revelar todo sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Se necesitan muchas personas en muchos estudios para averiguar todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden diferir de otros estudios realizados con el mismo medicamento.

- **Esto significa que no debe tomar decisiones basadas en solamente este resumen.**
- **Hable siempre con su médico antes de tomar decisiones sobre su tratamiento.**

Contenido del resumen

1. Información general sobre este estudio
2. ¿Quién participó en este estudio?
3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?
4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?
5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?
6. ¿Cómo ha ayudado este estudio a la investigación?
7. ¿Hay otros estudios planeados?
8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Gracias a las personas que participaron en este estudio

Las personas que participaron han ayudado a los investigadores a responder a preguntas importantes sobre la enfermedad de Alzheimer temprana y el medicamento que se estudiaba, el semorinemab.

Información clave sobre este estudio

- Este estudio se realizó para averiguar si un nuevo medicamento era eficaz para las personas con enfermedad de Alzheimer temprana.
- En este estudio, se administró a las personas el medicamento que se estaba estudiando (semorinemab) o un placebo; se decidió al azar qué tratamiento se administraba a cada persona.
- Este estudio incluyó a 457 personas en 13 países.
- El hallazgo principal fue que el semorinemab no fue eficaz para las personas con enfermedad de Alzheimer temprana.
- Dos personas (0,6 %) de las 311 que recibieron semorinemab tuvieron un efecto secundario grave, en comparación con ninguna (0 %) de las 130 que recibieron placebo.
- Los resultados iniciales mostraron que el semorinemab no funcionó tan bien como se esperaba para las personas con enfermedad de Alzheimer temprana. Como resultado, la segunda parte del estudio (ampliación sin enmascaramiento) se interrumpió de forma anticipada.

1. Información general sobre este estudio

¿Por qué se realizó este estudio?

La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia. Afecta a aproximadamente 4,5 millones de personas en los Estados Unidos y a 26,6 millones de personas en todo el mundo.

Las personas con enfermedad de Alzheimer sufren cambios en las células cerebrales. Las “**placas**” se forman entre las células y los “**ovillos**” se forman dentro de las células.

Las placas son grupos pegajosos de fragmentos de proteínas que se acumulan entre las células nerviosas. Contienen una proteína llamada “**amiloide beta**”. Los ovillos son hebras de proteínas retorcidas dentro de las células. Los ovillos contienen una proteína llamada “**tau**”.

En personas sanas, la proteína tau mantiene las cadenas rectas (paralelas), pero la tau se colapsa y se enreda en las personas con enfermedad de Alzheimer. Cuando se forman ovillos, interrumpe el flujo regular de suministros dentro de las células y causa la muerte de las mismas.

Los **diferentes estadios de la enfermedad de Alzheimer** se diagnostican en función de en qué medida es funcional el paciente y de su capacidad de razonamiento: cuáles es su deterioro funcional y cognitivo. Los medicamentos disponibles pueden mejorar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer en algunas personas, pero no ralentizan la progresión de la enfermedad.

El semorinemab es un nuevo medicamento. Es un anticuerpo contra tau. El semorinemab se une a las seis formas (isoformas) de tau que se encuentran fuera de la célula. Podría detener o ralentizar la diseminación de célula a célula de los efectos tóxicos de la tau.

Este estudio se realizó para averiguar si el semorinemab podía utilizarse para tratar enfermedades relacionadas con la tau, como la enfermedad de Alzheimer. Las personas que participaron en el estudio tenían enfermedad de Alzheimer temprana (“prodrómica” o “leve”).

¿Cuáles fueron los medicamentos del estudio?

Este estudio examinó 2 tratamientos y un producto químico radiomarcado:

- **El semorinemab** es un nuevo medicamento que podría ser útil para tratar a personas con enfermedad de Alzheimer. Es un anticuerpo que se une a la proteína tau fuera de las células; el semorinemab podría impedir que estas proteínas tau formen ovillos dentro de las células.
- Algunas personas recibieron un “tratamiento con **“placebo”**”. El placebo tenía un aspecto similar al semorinemab, pero no contenía ningún medicamento real. Al comparar los efectos del semorinemab con los del placebo, los investigadores podrían averiguar el efecto real del medicamento.
- Las personas se sometieron a exploraciones cerebrales, llamadas tomografía por emisión de positrones (TEP). Se les administró una sustancia química radiomarcada, [¹⁸F]GTP1, antes del escáner cerebral. La sustancia marcada [¹⁸F]GTP1 se une a la tau y se utilizó para medir la cantidad y la ubicación de los ovillos de tau en las TEP.

¿Qué querían averiguar los investigadores?

Las preguntas principales que los investigadores querían responder eran las siguientes:

1. ¿Hay alguna mejora en los síntomas de la enfermedad de Alzheimer temprana en las personas que reciben tratamiento con semorinemab en comparación con las que reciben placebo?
2. ¿Es seguro y tolerable el semorinemab en comparación con el placebo?

¿Qué tipo de estudio fue este?

Hay varias formas de describir este estudio.

- **Estudio en fase II.**
Los estudios en fase II se llevan a cabo para averiguar si un medicamento en estudio es eficaz para pacientes con enfermedades específicas. También significa que el semorinemab se había probado previamente y que era seguro para su uso en voluntarios sanos, en un estudio en fase I anterior.
- **Estudio aleatorizado**
Un ordenador decidió de forma aleatoria (es decir, al azar) qué pacientes se incorporarían al grupo del medicamento y qué pacientes se incorporarían al grupo del placebo. Los investigadores y los participantes no tuvieron ningún control sobre esto.
- **Estudio doble ciego**
Ni los investigadores ni las personas del estudio sabían quién recibía el medicamento del estudio ni quién recibía el placebo. Esto hacía que el estudio

fuera lo que se denomina ‘doble ciego’ o enmascarado para los investigadores y los pacientes.

- **Estudio controlado con placebo**

Algunas personas recibieron la medicina de verdad mientras que otras recibieron un placebo. Esto se hizo para que todos los pacientes recibieran un tratamiento, y el efecto real del medicamento pudiera compararse con el del placebo.

- **Estudio de grupos paralelos**

Un estudio de grupos paralelos compara dos o más tratamientos. Las personas son asignadas aleatoriamente a grupos de tratamiento. Una vez finalizado el estudio, se comparan los resultados de los diferentes grupos de tratamiento.

¿Cuándo y dónde tuvo lugar el estudio?

El estudio comenzó en octubre de 2017 y se detuvo de forma anticipada porque el semorinemab no funcionaba tan bien como se esperaba en la enfermedad de Alzheimer temprana. Este resumen presenta los resultados del estudio hasta que se detuvo en mayo de 2021.

El estudio tuvo lugar en 97 centros del estudio en 13 países:

- Australia (4 centros del estudio)
- Bélgica (3 centros del estudio)
- Canadá (6 centros del estudio)
- Dinamarca (2 centros del estudio)
- Francia (8 centros del estudio)
- Alemania (5 centros del estudio)
- Gran Bretaña (2 centros del estudio)
- Italia (4 centros del estudio)
- Países Bajos (2 centros del estudio)
- Polonia (10 centros del estudio)
- España (12 centros del estudio)
- Suecia (2 centros del estudio)
- Estados Unidos (37 centros del estudio)

2. ¿Quién participó en este estudio?

En este estudio participaron cuatrocientas cincuenta y siete personas con enfermedad de Alzheimer temprana.

- Tenían entre 50 y 81 años de edad.
- La mitad de las personas del estudio tenían más de 71 años y la otra mitad tenían menos de esta edad (mediana de edad = 71 años).
- 253 mujeres y 204 hombres participaron en el estudio.

Las personas de este estudio se incorporaron a 4 grupos de tratamiento:

	Placebo	Semorinemab 1500 mg	Semorinemab 4500 mg	Semorinemab 8100 mg
Número de personas que se incorporaron al estudio	135	94	136	92
Número de mujeres	75	51	79	48
Número de hombres	60	43	57	44
Edad más joven (años)	50	51	50	51
Edad más avanzada (años)	81	81	81	80
Edad más frecuente (mediana de años)	71	71	71	71

Las personas podían participar en el estudio si:

- tenían entre 50 y 80 años de edad.
- cumplían los criterios médicos de “enfermedad de Alzheimer leve” o “enfermedad de Alzheimer prodrómica”.
- tenían un resultado positivo de enfermedad de Alzheimer mediante una exploración cerebral (TEP) o una “prueba de líquido cefalorraquídeo (LCR)”. La prueba de LCR utiliza líquido recogido de la columna para buscar proteínas asociadas a la enfermedad de Alzheimer.
- Las pruebas de memoria indicaban una mala función de memoria.

Las personas no podían participar en el estudio si:

- no podían tolerar los procedimientos de obtención de imágenes (resonancia magnética – RM).
- no podían tolerar ambos procedimientos: TEP y análisis de LCR.
- no cumplían el cociente estatura-peso (índice de masa corporal superior a 40).
- habían sido hospitalizados recientemente, antes de que comenzara el estudio.
- se habían sometido a una intervención quirúrgica o un procedimiento programado que podría interferir con el estudio.
- habían recibido recientemente una transfusión de sangre o tenían una prevista para un futuro próximo.
- tenían antecedentes de ciertos tipos de cáncer, infecciones o problemas inmunitarios.
- tenían otros tipos de trastornos cerebrales o de salud mental.

3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?

Hubo dos fases de tratamiento, un estudio doble ciego seguido de una ampliación sin enmascaramiento.

Estudio doble ciego: 457 personas fueron seleccionadas al azar para recibir uno de los 4 tratamientos.

- Un ordenador seleccionó el tratamiento para cada persona al azar.
- En cada ronda, 3 personas se incorporaron al grupo de placebo, 2 personas se incorporaron al grupo de 1500 mg de semorinemab, 3 personas se incorporaron al grupo de 4500 mg de semorinemab y 2 personas se incorporaron al grupo de 8100 mg de semorinemab.
- El programa informático equilibró (estratificó) los 4 grupos de manera que la misma proporción de personas de cada grupo tenía:
 - el mismo nivel de enfermedad (enfermedad de Alzheimer leve o enfermedad de Alzheimer prodrómica);
 - el mismo nivel de riesgo genético (presencia del gen *APOE* asociado a la enfermedad de Alzheimer).
- Las personas recibieron su tratamiento por vía intravenosa (i.v.).
 - Se trataron una vez cada dos semanas durante las primeras 3 dosis.
 - Comenzando con la cuarta dosis, fueron tratados una vez cada 4 semanas.
- Las personas recibieron tratamiento durante 68 semanas. Pudieron recibir un total de 19 dosis.
- Un médico vio a todos 12 semanas después de su último tratamiento. Algunas personas se incorporaron a una segunda fase de tratamiento y su última visita al médico fue mucho más tarde.

Estudio de ampliación sin enmascaramiento (AsE): 360 personas que completaron el estudio doble ciego se incorporaron a una segunda fase de tratamiento: el estudio AsE

- Todas recibieron el mismo tratamiento (4500 mg de semorinemab, una vez cada 4 semanas, por vía i.v.) en el estudio AsE.
- Las personas podían recibir tratamiento durante un máximo de 96 semanas durante la fase AsE.
- Un médico vio a todos 12 semanas después de su último tratamiento.

Las personas que proporcionaron resultados sobre si el tratamiento funcionó:

- recibieron al menos una dosis del tratamiento y se sometieron al menos a una medición de su enfermedad después del tratamiento. Se utilizó la prueba de “Escala de valoración clínica de la demencia: suma de las casillas” (Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes, CDR-SB) para medir si experimentaron alguna mejoría. La prueba midió el grado de capacidad de una persona para recordar, procesar información y realizar sus actividades cotidianas.

Las personas que proporcionaron resultados sobre si el tratamiento era seguro:

- recibieron al menos una dosis de semorinemab, placebo o [¹⁸F]GTP1.

Detalles de los grupos de tratamiento:

	Placebo	Semorinemab 1500 mg	Semorinemab 4500 mg	Semorinemab 8100 mg
Personas que se unieron al grupo	135	94	136	92
Personas que proporcionaron resultados sobre si el medicamento funcionó	126	86	126	84
Personas que proporcionaron resultados sobre si el medicamento era seguro	130	89	132	90

4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

Pregunta 1: ¿Hubo alguna mejoría en los síntomas de la enfermedad de Alzheimer en las personas que recibieron tratamiento con semorinemab en comparación con las que recibieron placebo?

Los resultados iniciales mostraron que el semorinemab no funcionó tan bien como se esperaba en la enfermedad de Alzheimer temprana. Como resultado de esto, el promotor detuvo la fase EA del estudio en mayo de 2021.

Pregunta 2: ¿Fue semorinemab seguro y tolerable en comparación con el placebo?

El semorinemab fue lo suficientemente seguro y tolerable para las personas con todas las dosis probadas.

Esta sección solo muestra los resultados clave de este estudio. Puede encontrar información sobre todos los demás resultados en los sitios web que aparecen al final de este resumen (consulte la Sección 8).

5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?

Los efectos secundarios son problemas médicos (como la sensación de mareo) que se produjeron durante el estudio.

- Se describen en este resumen porque el médico del estudio cree que los efectos secundarios estaban posiblemente relacionados con los tratamientos del estudio.
- No todas las personas de este estudio tuvieron todos los efectos secundarios.
- Los efectos secundarios pueden ser de leves a muy graves y pueden ser distintos de una persona a otra.

- Es importante tener en cuenta que los efectos secundarios notificados aquí proceden únicamente de este estudio. Por lo tanto, los efectos secundarios que se muestran aquí pueden ser distintos de los observados en otros estudios, o los que aparecen en los prospectos del medicamento.
- Los efectos secundarios graves y frecuentes se enumeran en las secciones siguientes.

Efectos secundarios graves

Un efecto secundario se considera “grave” si es potencialmente mortal, necesita atención hospitalaria o causa problemas duraderos.

Durante la fase doble ciego del estudio:

- Dos de las 311 personas tratadas con semorinemab tuvieron un efecto secundario grave que se cree que podría estar causado por el tratamiento del estudio. Ambas personas estaban en el grupo de tratamiento de 4500 mg. Los efectos secundarios graves fueron:
 - Una persona experimentó ralentización de la frecuencia cardíaca (bradicardia).
 - Una persona se sentía muy triste (depresión mayor).
- Ninguna de las 130 personas tratadas con placebo tuvo efectos secundarios graves que se pensara que podrían estar causados por el tratamiento

Durante la fase EA del estudio:

- Ninguna de las 360 personas tuvo efectos secundarios graves que se creyeran causados por tratamientos (semorinemab o placebo).

Muertes:

Cinco personas murieron mientras estaban en el estudio. Ninguna de las muertes se consideró relacionada con los tratamientos del estudio.

- Cuatro personas murieron durante la fase doble ciego del estudio debido a:
 - Infección por COVID-19.
 - Eutanasia: la persona eligió terminar con su vida con la ayuda de profesionales médicos en una parte del mundo donde este acto es legal.
 - Accidente de tráfico.
 - Muerte súbita.
- Una persona murió durante la fase AsE del estudio. La causa de la muerte fue:
 - infección bacteriana en la sangre: bacteriemia estafilocócica.

Interrupción del tratamiento debido a efectos secundarios:

Durante el estudio, algunas personas decidieron dejar de tomar su medicamento debido a los efectos secundarios:

- En los grupos de tratamiento con semorinemab, 14 de 311 personas (4,5 %) interrumpieron su tratamiento.
- En el grupo de tratamiento con placebo, 8 de 130 personas (6,2 %) interrumpieron su tratamiento.

Efectos secundarios más frecuentes

Fase de tratamiento doble ciego:

Durante la fase de tratamiento doble ciego, 71 personas tuvieron un efecto secundario que no se consideró grave, pero que posiblemente se creía que estaba causado por el tratamiento del estudio. Esto incluyó:

- dieciséis personas (12,3 %) que recibieron tratamientos con placebo.
- cincuenta y cinco personas (17,7 %) que recibieron tratamientos con semorinemab.

Aunque muchos de los efectos secundarios solamente se observaron en una persona, enumeraremos los efectos secundarios más frecuentes, los observados en dos o más personas en el estudio.

Estos son los efectos secundarios frecuentes observados durante la fase de tratamiento doble ciego:

	Tratamiento con placebo (130 personas)	Tratamiento con semorinemab (311 personas)
Efecto secundario:	Personas con efectos secundarios:	Personas con efectos secundarios:
Reacción a la infusión i.v.	3 (2,3 %)	25 (8,0 %)
Dolor de cabeza	1 (0,8 %)	3 (1,0 %)
Depósito de hemosiderina en el cerebro	1 (0,8 %)	2 (0,6 %)
Sensación de mareo	1 (0,8 %)	2 (0,6 %)
Análisis de sangre anómalo (aumento de la prueba de función hepática)	1 (0,8 %)	1 (0,3 %)
Aumento de la tensión arterial	1 (0,8 %)	1 (0,3 %)
Cansancio	1 (0,8 %)	1 (0,3 %)
Sangrado leve en el cerebro (microhemorragia cerebelosa)	1 (0,8 %)	1 (0,3 %)

Fase de tratamiento de la AsE:

Once de las 360 personas (3,1 %) en la fase de tratamiento de AsE tuvieron un efecto secundario. El efecto secundario más frecuente fue la reacción a la infusión i.v. observada en 5 personas (1,4 %). Los demás efectos secundarios no fueron frecuentes y solo se observaron en una persona cada uno.

Otros efectos secundarios

Puede encontrar información sobre otros efectos secundarios (no mostrados en las secciones anteriores) en los sitios web que aparecen al final de este resumen; consulte la sección 8.

6. ¿Cómo ha ayudado este estudio a la investigación?

La información aquí presentada procede de un único estudio de 457 personas con enfermedad de Alzheimer temprana. Estos resultados ayudaron a los investigadores a saber más sobre la enfermedad de Alzheimer temprana y el semorinemab.

Ningún estudio puede revelar todo sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Se necesitan muchas personas en muchos estudios para averiguar todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden diferir de otros estudios realizados con el mismo medicamento.

- **Esto significa que no debe tomar decisiones basadas solamente en este resumen.**
- **Hable siempre con su médico antes de tomar decisiones sobre su tratamiento.**

7. ¿Hay otros estudios planeados?

En el momento de redactar este resumen, estaba en curso otro estudio sobre el semorinemab en la enfermedad de Alzheimer más avanzada.

8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Puede encontrar más información sobre este estudio en los siguientes sitios web:

<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 desea obtener más información sobre los resultados de este estudio:

El título completo del artículo científico pertinente es: “Ensayo en fase II aleatorizado de semorinemab en la enfermedad de Alzheimer de prodrómica a leve”.

Los autores del artículo científico son: Edmond Teng, Paul T. Manser, Karen Pickthorn, Flavia Brunstein, Mira Blendstrup y otros.

¿Con quién puedo ponerme en contacto si tengo preguntas sobre este estudio?

Si tiene más preguntas después de leer este resumen:

- Visite la plataforma ForPatients y rellene el formulario de contacto (en inglés): <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- Póngase en contacto con un representante en su oficina local de Roche.

Si participó en este estudio y tiene preguntas sobre los resultados:

- Hable con el personal o el médico del estudio en el hospital o el centro del estudio.

Si tiene preguntas sobre su propio tratamiento:

- Hable con el médico encargado de su tratamiento.

¿Quién organizó y pagó este estudio?

Este estudio fue organizado y pagado por Genentech, Inc., South San Francisco, CA, EE. UU. Genentech forma parte de F. Hoffmann-La Roche Ltd., con sede central en Basilea, Suiza.

Título completo del estudio y otra información identificativa

El título completo de este estudio es:

“Estudio en fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de eficacia y seguridad de MTAU9937A en pacientes con enfermedad de Alzheimer de prodrómica a leve”.

- El número de protocolo de este estudio es GN39763.
- El identificador de Clinicaltrials.gov para este estudio es NCT03289143.
- El número de EudraCT de este estudio es 2017-001800-31.