

Resumen de los resultados del ensayo clínico

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

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

Acerca de este resumen

Este es un resumen de los resultados de un ensayo clínico (en este documento, se denomina “estudio”).

Este resumen se ha redactado para los siguientes destinatarios:

- Miembros del público
- Las personas que participaron en el estudio

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

El estudio comenzó en octubre de 2017, y la segunda parte del estudio (extensión abierta) se interrumpió anticipadamente — en mayo de 2021— porque el medicamento estudiado no funcionó tan bien como se esperaba.

Ningún estudio puede informarnos todo lo relativo a los riesgos y los beneficios de un medicamento. Se necesitan muchas personas en muchos estudios para averiguar todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de los de otros estudios con el mismo medicamento.

- **Esto significa que no debe tomar decisiones basadas en este único resumen.**
- **Consulte siempre a su médico antes de tomar cualquier decisión sobre su tratamiento.**

Contenido del resumen

1. Información general sobre este estudio
2. ¿Quiénes participaron en este estudio?
3. ¿Qué sucedió 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 planes para realizar otros estudios?
8. ¿Dónde puedo obtener más información?

Gracias a las personas que participaron en este estudio

Las personas que participaron han ayudado a los investigadores a responder preguntas importantes sobre la enfermedad de Alzheimer, en sus primeras etapas, y el medicamento que se estudió: “semorinemab”.

Información clave sobre este estudio

- Este estudio se llevó a cabo para averiguar si un medicamento nuevo es eficaz para las personas que cursan las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer.
- En este estudio, las personas recibieron el medicamento en estudio (semorinemab) o un placebo; se decidió al azar qué tratamiento se administraba a cada persona.
- Este estudio incluyó a 457 personas de 13 países.
- El hallazgo principal fue que el semorinemab no fue eficaz para las personas que cursaban las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer.
- Dos personas (0.6 %) de 311 que recibieron semorinemab tuvieron un efecto secundario grave, en comparación con ninguna (0 %) de las 130 que recibieron el placebo.
- Los primeros resultados mostraron que el semorinemab no funcionó tan bien como se esperaba para las personas con enfermedad de Alzheimer en las primeras etapas. Como resultado, la segunda parte del estudio (extensión abierta) se interrumpió anticipadamente.

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 Estados Unidos y a 26.6 millones de personas en todo el mundo.

Las personas con enfermedad de Alzheimer sufren cambios en las células del cerebro. Se forman “**placas**” entre las células, y se forman “**ovillos**” dentro de las células.

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

En las personas sanas, la proteína tau mantiene las hebras rectas (paralelas), pero tau colapsa y se enreda en las personas con enfermedad de Alzheimer. Cuando se forma un ovillo, se interrumpe la circulación normal de los suministros dentro de las células, lo que provoca la muerte celular.

Las **diferentes etapas de la enfermedad de Alzheimer** se diagnostican en función de cuán bien funciona el paciente y su capacidad de razonamiento: deterioro funcional y cognitivo. Los medicamentos disponibles pueden mejorar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer para algunas personas, pero no desaceleran la progresión de la enfermedad.

El **semorinemab** es un medicamento nuevo. Se trata de un anticuerpo contra la proteína tau. El semorinemab se une a las seis formas (isoformas) de tau que se encuentran en el exterior de la célula. Podría detener o desacelerar la propagación de los efectos tóxicos de tau de célula a célula.

Este estudio se realizó a fin de averiguar si el semorinemab podía usarse para tratar enfermedades relacionadas con tau, como la enfermedad de Alzheimer. Las personas que participaron en el estudio cursaban las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer (enfermedad “prodrómica” o “leve”).

¿Cuáles eran los medicamentos del estudio?

En este estudio se analizaron 2 tratamientos y una sustancia química radiomarcada:

- El **semorinemab** es un medicamento nuevo que podría ser útil para tratar a personas con enfermedad de Alzheimer. Se trata de un anticuerpo que se une a la proteína tau en el exterior de las células; el semorinemab podría evitar que estas proteínas tau formaran ovillos dentro de las células.
- Algunas personas recibieron tratamiento con un “**placebo**”. El placebo tenía un aspecto similar al del semorinemab, pero no contenía ningún medicamento real. Al comparar los efectos del semorinemab con los del placebo, los investigadores pudieron determinar el efecto real del medicamento.
- Las personas se sometieron a exámenes de exploración del cerebro, denominados “tomografía por emisión de positrones” o “TEP”. Se les administró una sustancia química radiomarcada, [¹⁸F]GTP1, antes de la exploración cerebral. El marcador [¹⁸F]GTP1 se une a tau, y se utilizó para medir la cantidad y la ubicación de los ovillos tau en las TEP.

¿Qué querían averiguar los investigadores?

Las preguntas principales que los investigadores querían responder fueron:

1. ¿Hubo alguna mejoría de los síntomas iniciales de la enfermedad de Alzheimer en las personas que recibieron tratamiento con semorinemab, en comparación con las que recibieron el placebo?
2. ¿Fue el semorinemab seguro y tolerable, en comparación con el placebo?

¿Qué tipo de estudio fue este?

Hay varias formas de describir este estudio.

- **Estudio de fase 2**
Los estudios de fase 2 se llevan a cabo a fin de averiguar si los medicamentos en estudio son eficaces para las personas con determinadas enfermedades. También significa que el semorinemab se había evaluado previamente y se había determinado que su uso es seguro en voluntarios sanos, en un estudio de fase 1 anterior.
- **Estudio aleatorizado**
Mediante una computadora, se decidió de forma aleatoria qué persona se incorporaba al grupo del medicamento y qué persona se incorporaba al grupo del placebo. Ni los investigadores ni las personas tuvieron ningún control al respecto.
- **Estudio doble ciego**
Los investigadores y las personas incluidas en el estudio no sabían quién recibía el medicamento del estudio y quién recibía el placebo. Eso hizo que este estudio fuera un estudio doble ciego.

- **Estudio controlado con placebo**
Algunas personas recibieron el medicamento real, mientras que otras recibieron un placebo. Esto se hizo para que todos recibieran un tratamiento, y poder comparar el efecto real del medicamento con respecto al placebo.
- **Estudio de grupos paralelos**
En un estudio de grupos paralelos se comparan dos o más tratamientos. Las personas son asignadas aleatoriamente a los grupos de tratamiento. Una vez finalizado el estudio, se comparan los resultados de los diferentes grupos de tratamiento.

¿Cuándo y dónde se llevó a cabo el estudio?

El estudio comenzó en octubre de 2017 y se interrumpió anticipadamente porque el semorinemab no funcionó tan bien como se esperaba en las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer. En este resumen se presentan los resultados del estudio hasta que este se interrumpió 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. ¿Quiénes participaron en este estudio?

En este estudio participaron 457 personas con enfermedad de Alzheimer en sus primeras etapas.

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

En este estudio, las personas se incorporaron en 4 grupos de tratamiento:

	Placebo	Semorinemab 1500 mg	Semorinemab 4500 mg	Semorinemab 8100 mg
Cantidad de personas que se incorporaron al estudio	135	94	136	92
Cantidad de mujeres	75	51	79	48
Cantidad 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 reunían los siguientes requisitos:

- Tenían entre 50 y 80 años de edad.
- Cumplieron con los criterios médicos de “enfermedad de Alzheimer leve” o “enfermedad de Alzheimer prodrómica”.
- Dieron positivo para la enfermedad de Alzheimer a través de una tomografía cerebral (TEP) o “prueba de LCR”. En la prueba de LCR (líquido cefalorraquídeo) se utiliza líquido extraído de la columna vertebral para buscar proteínas asociadas a la enfermedad de Alzheimer.
- Las pruebas de memoria indicaron una función deficiente de la memoria.

Las personas no podían participar en el estudio en los siguientes casos:

- No podían tolerar los procedimientos de diagnóstico por imágenes (imágenes por resonancia magnética [magnetic resonance imaging, MRI]).
- No podían tolerar ninguno de estos procedimientos: TEP y prueba de LCR.
- No cumplían con la relación estatura-peso (índice de masa corporal superior a 40).
- Habían sido hospitalizadas recientemente, antes de que comenzara el estudio.
- Tenían planificado un procedimiento o cirugía que hubiera interferido con el estudio.
- Recientemente habían recibido una transfusión de sangre o tenían una planificada para el futuro cercano.
- Tenían antecedentes de ciertos tipos de cáncer, infecciones o problemas inmunitarios.
- Tenían otros tipos de trastornos cerebrales o de salud mental.

3. ¿Qué sucedió durante el estudio?

Hubo dos fases de tratamiento, un estudio doble ciego seguido de una extensión abierta.

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

- Una computadora eligió el tratamiento para cada persona al azar.
- En cada ronda, 3 personas se incorporaron al grupo del 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 modo que la misma proporción de personas en cada grupo tuviera lo siguiente:
 - 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 a través de una vía intravenosa (i.v.).
 - Recibieron tratamiento una vez cada dos semanas durante las primeras 3 dosis.
 - A partir de la cuarta dosis, recibieron tratamiento una vez cada 4 semanas.
- Las personas recibieron tratamiento durante 68 semanas. Podían recibir un total de 19 dosis.
- Un médico vio a todos 12 semanas después de su último tratamiento. Algunas personas se incorporaron en una segunda fase de tratamiento y su última visita al médico fue mucho más tarde.

Estudio de extensión abierta (open-label extension, OLE): 360 personas que completaron el estudio a doble ciego se incorporaron en una segunda fase de tratamiento: el estudio de OLE.

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

Personas que proporcionaron resultados acerca de si el tratamiento funcionaba:

- Recibieron al menos una dosis del tratamiento y tuvieron al menos una medición de la enfermedad después del tratamiento. Se utilizó la prueba “Escala de calificación clínica de la demencia: suma de casillas” (Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes, CDR-SB) para medir si habían presentado alguna mejoría. Con la prueba se midió qué tan bien una persona podía recordar, procesar información y realizar sus actividades cotidianas.

Personas que proporcionaron resultados acerca de si el tratamiento era seguro:

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

Detalles para los grupos de tratamiento:

	Placebo	Semorinemab 1500 mg	Semorinemab 4500 mg	Semorinemab 8100 mg
Personas que se incorporaron al grupo	135	94	136	92
Personas que proporcionaron resultados sobre si el medicamento funcionaba	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 de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer en las personas que recibieron tratamiento con semorinemab, en comparación con las que recibieron el placebo?

Los primeros resultados mostraron que el semorinemab no funcionó tan bien como se esperaba para la enfermedad de Alzheimer en sus primeras etapas. Como resultado de esto, el patrocinador interrumpió la fase de OLE del estudio en mayo de 2021.

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

El semorinemab fue lo suficientemente seguro y tolerable para las personas en todas las dosis evaluadas.

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

5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?

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

- Se describen en este resumen porque el médico del estudio considera que los efectos secundarios estuvieron posiblemente relacionados con los tratamientos recibidos en el 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 variar de una persona a otra.
- Es importante ser consciente de que los efectos secundarios informados aquí proceden de este único estudio. Por lo tanto, los efectos secundarios indicados aquí pueden ser distintos de los observados en otros estudios, o de los que aparecen en los prospectos del medicamento.
- Los efectos secundarios frecuentes y los graves 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 personas de las 311 que fueron tratadas con semorinemab tuvieron un efecto secundario grave que se consideró posiblemente causado por el tratamiento del estudio. Ambas personas estaban en el grupo de tratamiento de 4500 mg. Los efectos secundarios graves fueron:
 - Una persona presentó enlentecimiento del ritmo cardíaco (bradicardia).
 - Una persona presentó mucha tristeza (depresión mayor).
- Ninguna de las 130 personas que fueron tratadas con el placebo tuvo efectos secundarios graves que se consideraran posiblemente causados por el tratamiento.

Durante la fase de OLE del estudio:

- Ninguna de las 360 personas tuvo ningún efecto secundario grave que se considerara posiblemente causado por los tratamientos (semorinemab o placebo).

Muertes:

Cinco personas murieron durante 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 lo siguiente:
 - Infección por la COVID-19.
 - Eutanasia: la persona eligió darle fin a su vida con la ayuda de profesionales médicos en una parte del mundo donde esto es legal.
 - Accidente de tránsito.
 - Muerte súbita.
- Una persona murió durante la fase de OLE del estudio. La causa de muerte fue la siguiente:
 - Infección bacteriana en la sangre: bacteriemia estafilocócica.

Interrupción del tratamiento debido a efectos secundarios:

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

- En los grupos de tratamiento con semorinemab, 14 de 311 personas (4.5 %) interrumpieron el tratamiento.
- En el grupo de tratamiento con placebo, 8 de 130 personas (6.2 %) interrumpieron el 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 se consideró que posiblemente era consecuencia del tratamiento del estudio. Estas personas abarcaron las siguientes:

- 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 solo 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 que se observaron durante la fase de tratamiento doble ciego:

	Tratamiento con placebo (130 personas)	Tratamiento con semorinemab (311 personas)
Efecto secundario:	Personas con efecto secundario:	Personas con efecto secundario:
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 del análisis de función hepática)	1 (0.8 %)	1 (0.3 %)
Aumento de la presión arterial	1 (0.8 %)	1 (0.3 %)
Sensación de cansancio	1 (0.8 %)	1 (0.3 %)
Hemorragia pequeña en el cerebro (microhemorragia cerebelosa)	1 (0.8 %)	1 (0.3 %)

Fase de tratamiento de OLE:

Once de las 360 personas (3.1 %) en la fase de tratamiento de OLE tuvieron un efecto secundario. El efecto secundario más frecuente fue la reacción a la infusión i.v., que se observó en 5 personas (1.4 %). Los otros efectos secundarios no fueron frecuentes y solo se observaron en una persona en cada caso.

Otros efectos secundarios

Puede encontrar información sobre otros efectos secundarios (que no se muestran en las secciones anteriores) en los sitios web que figuran al final de este resumen. Consulte la Sección 8.

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

La información presentada aquí proviene de un único estudio de 457 personas con enfermedad de Alzheimer en sus primeras etapas. Estos resultados ayudaron a los investigadores a obtener más información sobre las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer y el semorinemab.

Ningún estudio puede informarnos todo lo relativo a los riesgos y los beneficios de un medicamento. Se necesitan muchas personas en muchos estudios para averiguar todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de los de otros estudios con el mismo medicamento.

- **Esto significa que no debe tomar decisiones basadas en este único resumen.**
- **Consulte siempre a su médico antes de tomar cualquier decisión sobre su tratamiento.**

7. ¿Hay planes para realizar otros estudios?

Al momento de redactar este resumen, había otro estudio en curso para analizar al semorinemab en la enfermedad de Alzheimer más avanzada.

8. ¿Dónde puedo obtener más información?

Puede obtener más información sobre este estudio en los sitios web que se indican a continuación:

<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 el siguiente: “Ensayo aleatorizado de fase 2 de semorinemab en la enfermedad de Alzheimer de prodrómica a leve”.

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

¿Con quién puedo comunicarme si tengo preguntas acerca de este estudio?

Si tiene alguna pregunta adicional después de leer este resumen:

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

Si participó en este estudio y tiene alguna pregunta sobre los resultados:

- Hable con el médico del estudio o con el personal del hospital o la clínica del estudio.

Si tiene preguntas acerca de su propio tratamiento:

- Hable con el médico a cargo 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 es parte de F. Hoffmann-La Roche Ltd., con sede central en Basilea, Suiza.

Título completo del estudio y otra información de identificación

El título completo de este estudio es el siguiente:

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

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