

## Sammanfattning av kliniska prövningsresultat

### En studie för att ta reda på om ett nytt läkemedel (semorinemab) är effektivt och säkert för personer med Alzheimers sjukdom

Se slutet av sammanfattningen för studiens fullständiga titel.

#### Om denna sammanfattning

Detta är en sammanfattning av resultaten av en klinisk prövning (som kallas "studie" i detta dokument).

Denna sammanfattning är skriven för:

- Allmänhetens medlemmar
- Personer som deltog i studien

Denna sammanfattning är baserad på information som är känd vid tidpunkten för skriften.

Studien inleddes i oktober 2017 och den andra delen av studien (öppen förlängning) stoppades i förtid – i maj 2021 – eftersom läkemedlet som studerades inte fungerade lika bra som förväntat.

Ingen enskild studie kan berätta allt om riskerna och fördelarna med ett läkemedel. Det krävs många människor i många studier för att ta reda på allt vi behöver veta. Resultaten från denna studie kan skilja sig från andra studier med samma läkemedel.

- **Detta innebär att du inte ska fatta beslut baserat på denna ena sammanfattning.**
- **Tala alltid med din läkare innan du fattar några beslut om din behandling.**

#### Tack till de personer som deltog i denna studie

De personer som deltog har hjälpt forskarna att besvara viktiga frågor om tidig Alzheimers sjukdom och den medicin som studerades – "semorinemab".

#### Sammanfattningens innehåll

1. Allmän information om denna studie
2. Vem deltog i denna studie?
3. Vad hände under studien?
4. Vilka var resultaten av studien?
5. Vilka var biverkningarna?
6. Hur har denna studie hjälpt forskningen?
7. Finns det planer för andra studier?
8. Var hittar jag mer information?

## Viktig information om denna studie

- Denna studie utfördes för att ta reda på om ett nytt läkemedel var effektivt för personer med tidig Alzheimers sjukdom.
- I denna studie fick människor antingen det läkemedel som studerades (semorinemab) eller placebo. Det bestämdes slumpmässigt vilken behandling varje person fick.
- Denna studie omfattade 457 personer i 13 länder.
- Det viktigaste resultatet var att semorinemab inte var effektivt för personer med tidig Alzheimers sjukdom.
- Två personer (0,6%) av 311 som fick semorinemab fick en allvarlig biverkning, jämfört med ingen (0%) av de 130 som fick placebo.
- Tidiga resultat visade att semorinemab inte fungerade lika bra som förväntat för människor med tidig Alzheimers sjukdom. Som ett resultat av detta stoppades den andra delen av studien (öppen förlängning) i förtid.

## 1. Allmän information om denna studie

### Varför genomfördes denna studie?

Alzheimers sjukdom är den vanligaste orsaken till demens. Den drabbar cirka 4,5 miljoner människor i USA och 26,6 miljoner människor runt om i världen.

Personer med Alzheimers sjukdom genomgår förändringar i hjärnceller. "**Plack**" bildas mellan cellerna och "**trassar**" bildas inuti cellerna.

Plack är klubbiga kluster av proteinfragment som ansamlas mellan nervceller. De innehåller ett protein som kallas "**beta- amyloid**". Trassel är tvinnade proteinsträngar inuti celler. Trassel innehåller ett protein som kallas "**tau**".

Hos friska människor håller tau-proteinet strängar raka (parallella), men tau kollapsar och trassar in sig hos personer med Alzheimers sjukdom. När trassel bildas stör detta det jämna flödet av material inuti cellerna och orsakar celledöd.

De **olika stadierna av Alzheimers sjukdom** diagnostiseras baserat på hur väl patienten fungerar och hans/hennes resonansförmåga – funktionell och kognitiv nedgång. Tillgängliga läkemedel kan förbättra symtomen på Alzheimers sjukdom för vissa människor, men bromsar inte sjukdomens utveckling.

**Semorinemab** är ett nytt läkemedel. Det är en antikropp mot tau. Semorinemab binder till alla sex former (isoformer) av tau som finns utanför cellen. Det kan stoppa eller bromsa cell-till-cell-spridningen av de toxiska effekterna av tau.

Denna studie utfördes för att ta reda på om semorinemab skulle kunna användas för att behandla sjukdomar som är relaterade till tau, såsom Alzheimers sjukdom. Personer som deltog i studien hade tidig ("prodromal" eller "mild") Alzheimers sjukdom.

## Vilka var studieläkemedlen?

---

Denna studie undersökte 2 behandlingar och en radiomärkt kemikalie:

- **Semorinemab** är ett nytt läkemedel som kan vara användbart för behandling av personer med Alzheimers sjukdom. Det är en antikropp som binder till tau-proteinet utanför cellerna – semorinemab kan förhindra att dessa tau-proteiner orsakar trasslar inuti cellerna.
- Vissa personer fick en ”**placebo**”- behandling. Placebon såg ut som semorinemab, men innehöll inte något riktigt läkemedel. Genom att jämföra effekterna av semorinemab med placebo kan forskare räkna ut läkemedlets verkliga effekt.
- Människor genomgick hjärnundersökningar – så kallade ”positronemissionstomografi” eller ”PET”-undersökningar. De fick en radiomärkt kemikalie – [<sup>18</sup>F]GTP1 – före hjärnskanningen. Etiketten [<sup>18</sup>F]GTP1 binder till tau och användes för att mäta mängden och platsen för tau-trassel i PET-bilderna.

## Vad ville forskarna ta reda på?

---

**De viktigaste frågorna som forskarna ville besvara var:**

1. Fanns det någon förbättring i tidiga symtom på Alzheimers sjukdom för personer som fick semorinemab-behandling jämfört med de som fick placebo?
2. Var semorinemab säkert och tolerabelt i jämförelse med placebo?

## Vilken typ av studie var detta?

---

Det finns flera sätt att beskriva denna studie.

- **Fas 2-studie**  
Fas 2-studier utförs för att ta reda på om studieläkemedlen är effektiva för personer med specifika sjukdomar. Det innebär också att semorinemab tidigare hade testats och befunnits vara säkert för användning hos friska frivilliga – i en tidigare fas 1-studie.
- **Randomiserad studie**  
En dator bestämde slumpmässigt vilken person som gick med i vilken läkemedelsgrupp och vilken person som gick med i placebogruppen. Forskare och människor hade ingen kontroll över detta.
- **Dubbelblind studie**  
Forskarna och personerna i studien visste inte vem som fick studieläkemedlet och vem som fick placebo. Detta gjorde detta till en dubbelblind studie.
- **Placebokontrollerad studie**  
Vissa personer fick det riktiga läkemedlet medan andra fick placebo. Detta gjordes så att alla fick en behandling och den verkliga effekten av läkemedlet kunde jämföras med placebo.
- **Studie med parallella grupper**  
En studie med parallella grupper jämför två eller flera behandlingar. Personer tilldelas slumpmässigt till behandlingsgrupper. När studien är klar jämförs resultaten för de olika behandlingsgrupperna.

## När och var ägde studien rum?

Studien startade i oktober 2017 och avbröts i förtid eftersom semorinemab inte fungerade lika bra som förväntat hos tidig Alzheimers sjukdom. Denna sammanfattning presenterar resultaten av studien fram till dess att den stoppades i maj 2021.

Studien ägde rum vid 97 studiecenter – i 13 länder:

- Australien (4 studiecenter)
- Belgien (3 studiecenter)
- Kanada (6 studiecenter)
- Danmark (2 studiecenter)
- Frankrike (8 studiecenter)
- Tyskland (5 studiecenter)
- Storbritannien (2 studiecenter)
- Italien (4 studiecenter)
- Nederländerna (2 studiecenter)
- Polen (10 studiecenter)
- Spanien (12 studiecenter)
- Sverige (2 studiecenter)
- USA (37 studiecenter)

## 2. Vem deltog i denna studie?

Fyrahundrafemtiosju personer med tidig Alzheimers sjukdom deltog i denna studie.

- De var mellan 50 och 81 år gamla.
- Hälften av personerna i studien var äldre än 71 år och hälften var yngre än denna ålder (medianålder = 71 år).
- 253 kvinnor och 204 män deltog i studien.

Personerna i denna studie gick samman med 4 behandlingsgrupper:

	Placebo	Semorinomab 1 500 mg	Semorinomab 4 500 mg	Semorinemab 8 100 mg
<b>Antal personer som gick med i studien</b>	135	94	136	92
<b>Antal kvinnor</b>	75	51	79	48
<b>Antal män</b>	60	43	57	44
<b>Yngsta ålder (år)</b>	50	51	50	51
<b>Äldsta ålder (år)</b>	81	81	81	80
<b>Vanligaste åldern (medianår)</b>	71	71	71	71

### **Människor kunde delta i studien om:**

- De var mellan 50 och 80 år gamla.
- De uppfyllde de medicinska kriterierna för "lindrig Alzheimers sjukdom" eller "prodromal Alzheimers sjukdom".
- De testade positivt för Alzheimers sjukdom genom en hjärnskanning (PET-undersökning) eller "CSF-test". CSF-testet (cerebrospinalvätska) använder vätska som samlats in från ryggraden för att leta efter proteiner som förknippas med Alzheimers sjukdom.
- Minnestester indikerade dålig minnesfunktion.

### **Människor kunde inte delta i studien om:**

- De tolererade inte avbildningsprocedurer (magnetisk resonanstomografi – MRT).
- De tolererade inte båda dessa undersökningar – PET-undersökning och CSF-test.
- De uppfyllde inte förhållandet mellan längd och vikt (kroppsmasseindex större än 40).
- De var nyligen inlagda på sjukhus – innan studien började.
- De genomgick en planerad procedur eller operation som skulle störa studien.
- De fick nyligen en blodtransfusion eller hade en planerad för den närmaste framtiden.
- De hade en historik med vissa typer av cancer, infektioner eller immunproblem.
- De hade andra typer av hjärnsjukdomar eller psykiska sjukdomar.

## **3. Vad hände under studien?**

Det fanns två behandlingsfaser, en dubbelblind studie följt av en öppen förlängning.

**Dubbelblind studie:** 457 personer valdes slumpmässigt ut för att få en av 4 behandlingar.

- En dator valde behandlingen för varje person slumpmässigt.
- I varje omgång gick 3 personer med i placebogrupperna, 2 personer gick med i semorinemab 1 500 mg, 3 personer gick med i semorinemab 4 500 mg och 2 personer gick med i semorinemab 8 100 mg.
- Datorprogrammet balanserade (stratifierade) de 4 grupperna så att samma andel personer i varje grupp hade:
  - Samma sjukdomsnivå (lindrig Alzheimers sjukdom eller prodromal Alzheimers sjukdom).
  - Samma grad av genetisk risk (närvaro av *APOE*-gen associerad med Alzheimers sjukdom).
- Personerna fick sin behandling genom en IV (intravenöst).
  - De behandlades en gång varannan vecka för de första 3 doserna.
  - Från och med den fjärde dosen behandlades de en gång var fjärde vecka.
- Människor behandlades i 68 veckor. De kan få totalt 19 doser.
- En läkare träffade alla 12 veckor efter hans eller hennes sista behandling. Vissa personer gick med i en andra behandlingsfas och deras sista läkarbesök kom mycket senare.

**Öppen förlängningsstudie (OLE-studie):** 360 personer som fullföljde den dubbelblinda studien gick med i en andra behandlingsfas – OLE-studien.

- Alla fick samma behandling (semorinemab 4 500 mg, en gång var fjärde vecka, via IV) i studiens öppna förlängningsfas.
- Människor kunde behandlas i upp till 96 veckor under den öppna förlängningsfasen.
- En läkare träffade alla 12 veckor efter hans eller hennes sista behandling.

**Personer som gav resultat om huruvida behandlingen fungerade:**

- De fick minst en dos av behandlingen och fick minst en mätning av sin sjukdom efter behandlingen. Testet "Betygsskala för klinisk demens – summan av rutorna" (Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes, CDR-SB) användes för att mäta om de upplevde några förbättringar. Testet mätte hur väl en person kunde komma ihåg, bearbeta information och utföra sina dagliga aktiviteter.

**Personer som gav resultat om huruvida behandlingen var säker:**

- De fick minst en dos semorinemab, placebo eller [<sup>18</sup>F]GTP1.

Detaljer för behandlingsgrupperna:

	Placebo	Semorinomab 1 500 mg	Semorinomab 4 500 mg	Semorinomab 8 100 mg
<b>Personer som gick med i gruppen</b>	135	94	136	92
<b>Personer som gav resultat om huruvida läkemedlet fungerade</b>	126	86	126	84
<b>Personer som gav resultat om huruvida läkemedlet var säkert</b>	130	89	132	90

## 4. Vilka var resultaten av studien?

### Fråga 1: Fanns det någon förbättring av symtomen på Alzheimers sjukdom för personer som fick semorinemab-behandling jämfört med dem som fick placebo?

Tidiga resultat visade att semorinemab inte fungerade lika bra som förväntat vid tidig Alzheimers sjukdom. Som ett resultat av detta stoppades studiens öppna förlängningsfas av sponsorn i maj 2021.

## Fråga 2: Var semorinemab säkert och tolerabelt i jämförelse med placebo?

Semorinemab var tillräckligt säkert och tolerabelt för personer vid alla doser som testades.

Detta avsnitt visar endast de viktigaste resultaten från denna studie. Du hittar information om alla andra resultat på webbplatserna i slutet av denna sammanfattning (se avsnitt 8).

## 5. Vilka var biverkningarna?

Biverkningar är medicinska problem (såsom yrsel) som inträffade under studien.

- De beskrivs i denna sammanfattning eftersom studieläkaren anser att biverkningarna är potentiellt relaterade till behandlingarna i studien.
- Inte alla personer i den här studien fick alla biverkningar.
- Biverkningar kan vara lindriga till mycket allvarliga och kan skilja sig från person till person.
- Det är viktigt att vara medveten om att de biverkningar som rapporteras här kommer från denna enda studie. Därför kan de biverkningar som visas här skilja sig från de som setts i andra studier, eller de som förekommer i läkemedelsbroschyren.
- Allvarliga och vanliga biverkningar anges i följande avsnitt.

### Allvarliga biverkningar

En biverkning anses vara "allvarlig" om den är livshotande, behöver sjukhusvård eller orsakar bestående problem.

Under den dubbelblinda fasen av studien:

- Två av 311 personer som behandlades med semorinemab hade en allvarlig biverkning som potentiellt ansågs ha orsakats av studiebehandlingen. Båda personerna var i 4 500 mg-gruppen. De allvarliga biverkningarna var:
  - En person upplevde en långsammare hjärtfrekvens (bradykardi).
  - En person upplevde att han/hon kände sig mycket ledsen (större depression).
- Ingen av de 130 personerna som behandlades med placebo fick några allvarliga biverkningar som potentiellt kunde ha orsakats av behandlingen

Under den öppna förlängningsfasen av studien:

- Ingen av de 360 personerna hade några allvarliga biverkningar som potentiellt kunde tros orsakas av behandlingar (semorinemab eller placebo).

### **Dödsfall:**

Fem personer dog medan de var med i studien. Inga av dödsfallen ansågs vara relaterade till studiebehandlingarna.

- Fyra personer dog under den dubbelblinda fasen av studien på grund av:
  - COVID-19-infektion.
  - Euthanasia – personen valde att avsluta sitt liv med hjälp av sjukvårdspersonal i en del av världen där denna handling är laglig.
  - Trafikolycka.
  - Plötslig död.
- En person dog under studiens öppna förlängningsfas. Dödsorsaken var:
  - Bakterieinfektion i blodet – Stafylokockbakteremi.

### Avbryta behandlingen på grund av biverkningar:

Under studien bestämde sig vissa personer för att sluta ta sin medicin på grund av biverkningar:

- I semorinemab-behandlingsgrupperna avbröt 14 av 311 personer (4,5 %) sin behandling.
- I placebogruppen avbröt 8 av 130 personer (6,2 %) sin behandling.

## De vanligaste biverkningarna

### Dubbelblind behandlingsfas:

Under den dubbelblinda behandlingsfasen fick 71 personer en biverkning som inte ansågs allvarlig men som potentiellt ansågs vara orsakad av studiebehandlingen. Detta inkluderade:

- Sexton personer (12,3 %) som fick placebobehandling.
- Femtiofem personer (17,7 %) som fick semorinemab-behandlingar.

Även om många av biverkningarna bara sågs hos en person, kommer vi att lista de vanligaste biverkningarna – de som sågs hos två eller fler personer i studien.

Dessa är de vanliga biverkningarna som ses under den dubbelblinda behandlingsfasen:

	Placebobehandling (130 personer)	Semorinemab-behandling (311 personer)
Biverkning:	Personer med biverkningen:	Personer med biverkningen:
Reaktion på IV-infusionen	3 (2,3 %)	25 (8,0 %)
Huvudvärk	1 (0,8 %)	3 (1,0 %)
”Hemosiderin” i hjärnan	1 (0,8 %)	2 (0,6 %)
Yrsel	1 (0,8 %)	2 (0,6 %)
Onormalt blodprov (förhöjt leverfunktionstest)	1 (0,8 %)	1 (0,3 %)
Förhöjt blodtryck	1 (0,8 %)	1 (0,3 %)
Trötthetskänsla	1 (0,8 %)	1 (0,3 %)
Liten blödning i hjärnan (cerebellär mikrobldning)	1 (0,8 %)	1 (0,3 %)



### Öppen förlängning av behandlingsfas:

Elva av de 360 personerna (3,1 %) i den öppna förlängda behandlingsfasen hade en biverkning. Den vanligaste biverkningen var reaktion på den intravenösa infusionen som sågs hos 5 personer (1,4 %). De andra biverkningarna var inte vanliga och sågs bara hos en person vardera.

### Andra biverkningar

---

Du hittar information om andra biverkningar (som inte visas i avsnitten ovan) på de webbplatser som anges i slutet av denna sammanfattning – se avsnitt 8.

## 6. Hur har denna studie hjälpt forskningen?

Informationen som presenteras här kommer från en enda studie med 457 personer med tidig Alzheimers sjukdom. Dessa resultat hjälpte forskare att lära sig mer om tidig Alzheimers sjukdom och semorinemab.

Ingen enskild studie kan berätta allt om riskerna och fördelarna med ett läkemedel. Det krävs många människor i många studier för att ta reda på allt vi behöver veta. Resultaten från denna studie kan skilja sig från andra studier med samma läkemedel.

- **Detta innebär att du inte ska fatta beslut baserat på denna ena sammanfattning.**
- **Tala alltid med din läkare innan du fattar några beslut om din behandling.**

## 7. Finns det planer för andra studier?

När denna sammanfattning skrevs, pågick en annan studie som tittade på semorinemab vid mer avancerad Alzheimers sjukdom.

## 8. Var hittar jag mer information?

Du kan hitta mer information om denna studie på de webbplatser som anges nedan:

<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>

Om du vill veta mer om resultaten av denna studie:

Den fullständiga titeln på det relevanta vetenskapliga dokumentet är: "En randomiserad fas 2-prövning av semorinemab vid prodromal-till-lindrad Alzheimers sjukdom".

Författarna till det vetenskapliga dokumentet är: Edmond Teng, Paul T. Manser, Karen Pickthorn, Flavia Brunstein, Mira Blendstrup och andra.

## **Vem kan jag kontakta om jag har frågor om denna studie?**

Om du har ytterligare frågor efter att ha läst denna sammanfattning:

- Besök ForPatients-plattformen och fyll i kontaktformuläret – <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- Kontakta en representant på ditt lokala Roche-kontor.

Om du deltog i denna studie och har några frågor om resultaten:

- Tala med studieläkaren eller personalen på studiesjukhuset eller kliniken.

Om du har frågor om din egen behandling:

- Tala med läkaren som ansvarar för din behandling.

## **Vem organiserade och betalade för denna studie?**

Denna studie organiserades och betalades för av Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA. Genentech är en del av F. Hoffmann-La Roche Ltd., med huvudkontor i Basel, Schweiz.

## **Studiens fullständiga titel och annan identifierande information**

Den fullständiga titeln på denna studie är:

”En fas II, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, parallellgrupps-, effekt- och säkerhetsstudie av MTAU9937A hos patienter med prodromal till lindrig Alzheimers sjukdom”.

- Protokollnumret för denna studie är GN39763.
- ClinicalTrials.gov-identifieraren för denna studie är NCT03289143.
- EudraCT-numret för denna studie är 2017-001800-31.