

## Resultados del estudio clínico



<b>Patrocinador de la investigación:</b>	Eisai Ltd.
<b>Fármaco en investigación:</b>	Elenbecestat, también denominado E2609
<b>Título abreviado del estudio:</b>	Estudio para saber cómo funciona elenbecestat y hasta qué punto es seguro para los adultos con enfermedad de Alzheimer en etapa temprana

## ¡Gracias!

Usted participó en el estudio clínico relativo al fármaco en investigación elenbecestat, también denominado E2609. Tanto usted como los demás participantes han ayudado a los investigadores a saber más acerca de si elenbecestat puede ayudar a adultos con enfermedad de Alzheimer en etapa temprana, también denominada AET. Las personas que tienen enfermedad de Alzheimer presentan problemas de memoria, razonamiento y conducta que afectan a sus actividades diarias. La enfermedad de Alzheimer empeora con el paso del tiempo. En las personas con AET los problemas de memoria y razonamiento son más leves y menos frecuentes que en las personas con enfermedad de Alzheimer avanzada. Estos problemas no siempre afectan a sus vidas diarias.

Eisai, compañía farmacéutica japonesa y patrocinadora de este estudio, le agradece su ayuda. Eisai se compromete a mejorar la salud mediante la investigación continua en campos con necesidades no cubiertas y a compartir con usted los resultados del estudio en el que participó. Eisai elaboró este resumen con una organización de redacción médica y normativa llamada Synchrogenix.

Si participó en el estudio y tiene preguntas sobre los resultados, hable con el médico o el personal del centro del estudio.

## ¿Qué ha ocurrido desde que empezó el estudio?

El estudio empezó en octubre de 2016 y terminó en enero de 2020.

El estudio se suspendió por recomendación de un grupo independiente de control que revisó los resultados. Dicho grupo señaló que el tratamiento parecía no aportar beneficios a los pacientes y aumentaba algunos tipos de eventos adversos.

El patrocinador del estudio revisó los datos recopilados y creó un informe de los resultados. Este es un resumen de dicho informe.

En el estudio hubo 2212 participantes de 206 centros de América del Norte y del Sur, del este y oeste de Europa, de Japón, de China y de otros países asiáticos.

De los 2212 participantes del estudio, 2209 recibieron el tratamiento en fase de investigación al menos una vez.

## ¿Por qué era necesaria la investigación?

Los investigadores buscaban una forma diferente de tratar a las personas con AET. Cuando se realizó el estudio y se redactó este resumen, no existían medicamentos autorizados para el tratamiento de AET. Los investigadores pensaron que elenbecestat podía ayudar a las personas con AET.

Los investigadores del estudio querían saber si elenbecestat funciona en un gran número de adultos con AET. También querían saber si estas personas presentarían problemas médicos durante el estudio.

Las principales preguntas que los investigadores quisieron responder en este estudio fueron:

- ¿Mejóro elenbecestat la memoria y el razonamiento de los participantes en comparación con placebo tras 24 meses de tratamiento, de acuerdo con la puntuación obtenida al sumar las casillas de la prueba denominada "Escala de valoración clínica de la demencia"?
- ¿Mejóro elenbecestat la memoria y el razonamiento de los participantes en comparación con placebo tras 24 meses de tratamiento de acuerdo con las puntuaciones combinadas de distintas pruebas, que juntas se denominan "Combinación de puntuaciones de la enfermedad de Alzheimer"?
- ¿Redujo elenbecestat el nivel de amiloide en el cerebro en comparación con placebo tras 24 meses de tratamiento?
- ¿Qué eventos adversos presentaron los participantes que usaron elenbecestat? Un evento adverso es un problema médico que puede o no estar causado por el tratamiento del estudio.

Debe saber que este estudio se diseñó para obtener las respuestas más precisas a las preguntas indicadas anteriormente. Los investigadores querían responder a otras preguntas con el fin de saber más sobre cómo actúa elenbecestat. Sin embargo, estas no eran las principales preguntas para las que se había diseñado el estudio.

## ¿Qué tipo de estudio fue este?

Para responder a estas preguntas, los investigadores solicitaron la ayuda de hombres y mujeres como usted. Los participantes del estudio tenían entre 50 y 85 años. El 49 % eran hombres y el 51 % eran mujeres.

Todos los participantes del estudio tenían AET. Presentaban un deterioro cognitivo leve por enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Alzheimer leve. El deterioro cognitivo implica que una persona tiene dificultades para recordar, aprender o tomar decisiones que afectan a su vida diaria.

En este estudio, cada participante debía tener un compañero que respondiera los cuestionarios y hablara con el personal del estudio. Un compañero es una persona capaz de ayudar al participante durante el estudio y dedicar al menos ocho horas a la semana al participante.

**El estudio fue de doble enmascaramiento.** Esto significa que ni los participantes o sus compañeros, ni los médicos o el personal del estudio, ni el patrocinador sabían qué tratamiento usaban los participantes.

Los participantes tomaron una pastilla de placebo o una pastilla de 50 miligramos (mg) de elenbecestat por vía oral todas las mañanas durante 24 meses como máximo. Un placebo es una pastilla que tiene el mismo aspecto que la pastilla del fármaco del estudio pero no contiene nada del fármaco.

En la siguiente figura se muestra cómo se administró el tratamiento durante este estudio.



## ¿Qué ocurrió durante el estudio?

**Durante el periodo de selección,** los médicos del estudio realizaron una valoración médica completa para asegurarse de que cada participante podía inscribirse en el estudio.

Los médicos o el personal del estudio también:

- Preguntaron qué medicamentos usaban los participantes
- Confirmaron que los participantes tenían AET
- Tomaron muestras de sangre y orina
- Tomaron imágenes del cerebro mediante resonancia magnética, también denominada IRM
- Tomaron imágenes del cerebro mediante tomografía de emisión de positrones, también denominada TEP, a los participantes que aceptaron la TEP
- Tomaron una pequeña cantidad del líquido que se encuentra alrededor del cerebro y de la médula espinal en los participantes que aceptaron este procedimiento. Esta prueba se denomina punción lumbar. Para realizarla, se introduce una aguja en la zona de alrededor de la columna vertebral para recoger un poco del líquido.
- Evaluaron la salud cardíaca de los participantes mediante un electrocardiograma, también denominado ECG
- Pidieron a los participantes y a sus compañeros en el estudio que respondieran los cuestionarios

**Durante el periodo de tratamiento,** se asignó aleatoriamente a los participantes a usar elenbecestat o placebo una vez todas las mañanas durante 24 meses como máximo.

**Durante el estudio,** los médicos o el personal del estudio:

- Siguieron evaluando el estado de salud de los participantes, preguntando qué medicamentos usaban y tomando muestras de sangre y orina
- Preguntaron a los participantes cómo se sentían y si habían presentado algún evento adverso
- Evaluaron la salud cardíaca de los participantes
- Evaluaron el cerebro de los participantes mediante IRM
- Pidieron a los participantes y a sus compañeros en el estudio que respondieran los cuestionarios

Durante el estudio, el médico del estudio pidió a los participantes que dejaran de usar el tratamiento del estudio si tenían:

- Un recuento bajo de glóbulos blancos en el organismo
- Ciertos problemas en el hígado o la piel
- Convulsiones

- Infección grave

De este modo, protegían la salud y el bienestar de los participantes.

Transcurridos 24 meses, los participantes podían seguir usando elenbecestat durante otros 24 meses si querían. Sin embargo, el patrocinador interrumpió el estudio de forma prematura, por lo que solo algunos participantes usaron elenbecestat tras los primeros 24 meses.

**Después de la última dosis**, todos los participantes volvieron al centro del estudio aproximadamente 4 semanas y 12 semanas después.

Los participantes:

- Se sometieron a análisis de sangre y orina
- Siguieron respondiendo los cuestionarios junto a sus compañeros en el estudio

En la siguiente figura se indica cómo se realizó el estudio.

## ¿Cómo se realizó este estudio?

### Periodo de selección

Los médicos o el personal del estudio:

- Hicieron pruebas para comprobar si se podía incluir a los participantes en el estudio
- Tomaron muestras de sangre y orina
- Entregaron cuestionarios a los participantes y a sus compañeros en el estudio
- Tomaron imágenes del cerebro mediante un tipo de estudio denominado IRM
- Tomaron imágenes del cerebro mediante un tipo de estudio denominado TEP si los participantes aceptaban
- Revisaron la salud cardíaca de los participantes mediante ECG
- Pidieron a los participantes y a sus compañeros en el estudio que respondieran los cuestionarios

### Periodo de tratamiento

Todos los participantes pudieron seguir usando el fármaco hasta que:

- Presentaron un evento adverso intolerable
- Decidieron dejar el estudio

Todos los participantes recibieron el tratamiento asignado durante 24 meses como máximo.

Dado que el estudio se interrumpió de forma prematura, pocos participantes recibieron el fármaco del estudio durante el periodo completo de 24 meses.

### Después de la última dosis

Todos los participantes volvieron al centro del estudio unas 4 semanas y 12 semanas después de haber recibido la última dosis del fármaco del estudio.

Los médicos o el personal del estudio tomaron muestras de sangre y orina.

Todos los participantes y sus compañeros en el estudio siguieron respondiendo los cuestionarios.

## ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

Este es un resumen de los resultados principales de este estudio. Los resultados que presentó cada paciente podrían ser diferentes y no aparecer en este resumen. Sin embargo, los resultados de cada paciente forman parte del resumen de los resultados. En los sitios web que aparecen al final del resumen encontrará una lista completa de las preguntas que los investigadores querían responder. Cuando esté disponible un informe científico de este estudio clínico, podrá encontrarlo en los sitios web que se mencionan al final de este resumen.

Los investigadores analizan los resultados de numerosos estudios para decidir qué opciones terapéuticas podrían funcionar y tolerarse mejor. Otros estudios podrían proporcionar más información o distintos resultados. Hable siempre con un médico antes de tomar cualquier decisión terapéutica.

Los siguientes datos abarcan los resultados de los participantes de dos estudios realizados de la misma forma. Los resultados de los participantes de los dos estudios se combinaron para obtener información suficiente como para determinar si el tratamiento del estudio ayudaba a disminuir los síntomas de la AET de los participantes. No obstante, el patrocinador interrumpió los dos estudios de forma prematura al saber que elenbecestat no resultaba útil para reducir los síntomas de la AET.

### **¿Mejó elenbecestat la memoria y el razonamiento de los participantes en comparación con placebo tras 24 meses de tratamiento, de acuerdo con la puntuación obtenida al sumar las casillas de la prueba denominada “Escala de valoración clínica de la demencia”?**

Para responder a esta pregunta, los investigadores entrevistaron a los participantes y a sus compañeros en el estudio mediante una prueba denominada “Escala de valoración clínica de la demencia” (CDR, sigla en inglés). Esta prueba sirve para analizar la memoria y el razonamiento de los participantes. Todas las preguntas de la CDR tienen una puntuación. Una de las puntuaciones es la suma de las casillas (SB, sigla en inglés). La reducción de la puntuación en CDR-SB indica que los síntomas de la AET estaban mejorando.

Los investigadores registraron la puntuación en CDR-SB de los participantes antes de que usaran el tratamiento del estudio y el cambio en dicha puntuación tras 24 meses de tratamiento con el fármaco del estudio.

Los investigadores observaron que elenbecestat no mejoraba los síntomas de la AET en comparación con placebo tras 24 meses de tratamiento. Los participantes que usaron elenbecestat y los pacientes que usaron placebo presentaron un aumento de la puntuación en CDR-SB tras 24 meses de tratamiento con el fármaco del estudio.

Dado que el estudio se interrumpió de forma prematura, no se determinó la puntuación de todos los participantes en CDR-SB tras 24 meses de tratamiento. Por lo tanto, no están disponibles los resultados de la puntuación en CDR-SB de todos los participantes.

En la siguiente tabla se indica el promedio del cambio en CDR-SB de los participantes tras 24 meses de tratamiento.

<b>Promedio del cambio de puntuación en CDR-SB tras 24 meses de tratamiento</b>		
	<b>De los 98 participantes que usaron placebo durante 24 meses</b>	<b>De los 91 participantes que usaron elenbecestat durante 24 meses</b>
<b>Promedio del cambio de puntuación en CDR-SB tras 24 meses de tratamiento</b>	2.17	1.99

**¿Mejó elenbecestat la memoria y el razonamiento de los participantes en comparación con placebo tras 24 meses de tratamiento de acuerdo con las puntuaciones combinadas de distintas pruebas, que juntas se denominan “Combinación de puntuaciones de la enfermedad de Alzheimer”?**

Para responder a esta pregunta, los investigadores utilizaron distintos conjuntos de pruebas para evaluar la memoria y el razonamiento de los participantes. Todas las preguntas de dichas pruebas tienen una puntuación. Algunas de las puntuaciones de estas pruebas se combinaron para obtener la puntuación combinada de la enfermedad de Alzheimer, o ADCOMS. La reducción de la puntuación ADCOMS significa que los síntomas de la AET estaban mejorando.

Los investigadores registraron la puntuación ADCOMS de los participantes antes de que usaran el tratamiento del estudio y el cambio en dicha puntuación tras 24 meses de tratamiento con el fármaco del estudio.

Los investigadores observaron que elenbecestat no mejoraba los síntomas de la AET frente a placebo tras 24 meses de tratamiento. Los participantes que usaron elenbecestat y los pacientes que usaron placebo presentaron un aumento de la puntuación ADCOMS tras 24 meses de tratamiento con el fármaco del estudio.

Dado que el estudio se interrumpió de forma prematura, no todos los participantes completaron las pruebas necesarias para obtener la puntuación ADCOMS tras 24 meses de tratamiento. Por lo tanto, no están disponibles los resultados de la puntuación ADCOMS de todos los participantes.

En la siguiente tabla se indica el promedio del cambio en ADCOMS de los participantes tras 24 meses de tratamiento.

<b>Promedio del cambio en ADCOMS tras 24 meses de tratamiento</b>		
	<b>De los 128 participantes que usaron placebo durante 24 meses</b>	<b>De los 115 participantes que usaron elenbecestat durante 24 meses</b>
<b>Promedio del cambio en ADCOMS tras 24 meses de tratamiento</b>	0.24	0.23

**¿Redujo elenbecestat el nivel de amiloide en el cerebro en comparación con placebo tras 24 meses de tratamiento?**

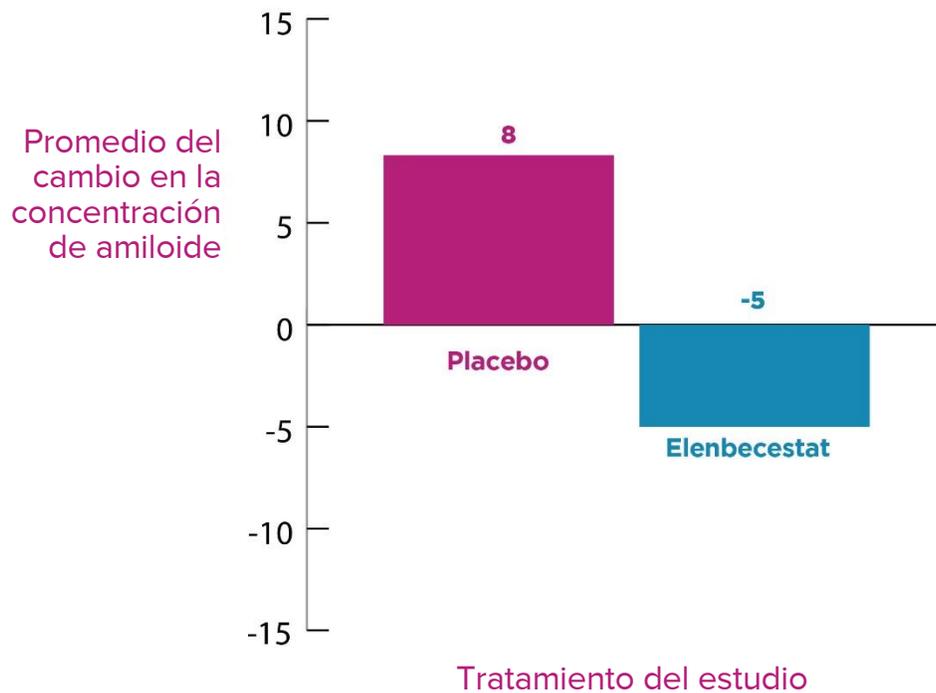
El amiloide es una proteína que puede acumularse entre las neuronas en forma de depósitos de placa. Las personas con enfermedad de Alzheimer tienen una cantidad excesiva de amiloide en el cerebro. La concentración de amiloide en el cerebro se determinó mediante TEP. La TEP es un tipo de prueba que muestra el interior del cerebro, las neuronas y la cantidad de amiloide en el cerebro.

Para responder a esta pregunta, los investigadores determinaron la concentración de amiloide de los participantes mediante TEP antes de que usaran el tratamiento del estudio y registraron el cambio en dicho nivel tras 24 meses de tratamiento con el fármaco del estudio.

Tras 24 meses de tratamiento con el fármaco del estudio, la concentración del amiloide en el cerebro había disminuido considerablemente en los pacientes que usaron elenbecestat, mientras que había aumentado en los pacientes que usaron placebo.

El siguiente gráfico indica el promedio del cambio en la concentración del amiloide en el cerebro tras 24 meses de uso del tratamiento del estudio. Una reducción de las cifras implica la reducción del amiloide en el cerebro.

Promedio del cambio en la concentración de amiloide en el cerebro desde antes de iniciar el tratamiento del estudio y hasta 24 meses después de iniciar el tratamiento del estudio



## ¿Qué problemas médicos tuvieron los participantes?

Los problemas médicos que se producen en los estudios clínicos se denominan “eventos adversos”. Un evento adverso es “grave” cuando es potencialmente mortal, causa problemas duraderos o implica el ingreso hospitalario del participante.

En esta sección se resumen los eventos adversos que se produjeron durante el estudio. Estos problemas médicos pudieron o no estar causados por el fármaco del estudio. Los sitios web enumerados al final de este resumen podrían incluir más información sobre los problemas médicos que se produjeron en este estudio. Se necesita mucha investigación para saber si un fármaco causa un problema médico.

Los resultados de los 2204 participantes se incluyen a continuación. Usaron el fármaco del estudio al menos una vez y se sometieron a valoración por parte de los médicos del estudio para la detección de problemas médicos en al menos una ocasión.

### ¿Cuántos participantes presentaron eventos adversos?

En este estudio:

- Presentaron eventos adversos 807 de los 1105 participantes (73 %) que usaron placebo.
- Presentaron eventos adversos 853 de los 1099 participantes (78 %) que usaron elenbecestat.

En la siguiente tabla se indica el número de participantes que presentaron eventos adversos en este estudio mientras recibían el tratamiento.

<b>Eventos adversos en el estudio</b>		
	<b>De los 1105 participantes que usaron placebo</b>	<b>De los 1099 participantes que usaron elenbecestat</b>
<b>¿Cuántos participantes presentaron eventos adversos?</b>	807 (73 %)	853 (78 %)
<b>¿Cuántos participantes presentaron eventos adversos graves?</b>	117 (11 %)	134 (12 %)
<b>¿Cuántos participantes dejaron de usar el fármaco del estudio debido a eventos adversos?</b>	68 (6 %)	129 (12 %)

## ¿Cuáles fueron los eventos adversos graves más frecuentes?

En este estudio, 251 de los 2204 participantes (11 %) presentaron eventos adversos graves mientras recibían el tratamiento.

- Presentaron eventos adversos graves 117 de los 1105 participantes (11 %) que usaron placebo.
- Presentaron eventos adversos graves 134 de los 1099 participantes (12 %) que usaron elenbecestat.

En este estudio, 5 de los 2204 participantes (0.2 %) murieron por eventos adversos graves mientras recibían el tratamiento. De los 5 participantes que murieron, 2 habían usado elenbecestat y 3 placebo.

En la siguiente tabla se incluyen los eventos adversos graves que se produjeron en el estudio en al menos el 0.2 % de los participantes de cualquiera de los dos grupos mientras recibían el tratamiento. Hubo otros eventos adversos, pero estos se produjeron en menos participantes.

## Eventos adversos graves más frecuentes en el estudio

	De los 1105 participantes que usaron placebo	De los 1099 participantes que usaron elenbecestat
Caída	4 (0.4 %)	7 (0.6 %)
Neumonía	3 (0.3 %)	5 (0.5 %)
Gripe	2 (0.2 %)	5 (0.5 %)
Desmayo	1 (0.1 %)	4 (0.4 %)
Infección urinaria	2 (0.2 %)	3 (0.3 %)
Fractura de cadera	1 (0.1 %)	3 (0.3 %)
Nubosidad en el cristalino del ojo	1 (0.1 %)	3 (0.3 %)
Fractura de fémur	0	3 (0.3 %)
Dolor torácico	3 (0.3 %)	2 (0.2 %)
Dolor articular	6 (0.5 %)	1 (0.1 %)
Cáncer de mama	3 (0.3 %)	1 (0.1 %)
Dolor abdominal	3 (0.3 %)	1 (0.1 %)
Ataque cardíaco repentino	3 (0.3 %)	1 (0.1 %)
Ataque cardíaco	3 (0.3 %)	0

## ¿Cuáles fueron los eventos adversos más frecuentes?

En este estudio, 1660 de los 2204 participantes (75 %) presentaron eventos adversos mientras recibían el tratamiento.

Los eventos adversos más frecuentes fueron resfriado común; infección de nariz, garganta o laringe; infección urinaria; mareos; caídas y sobredosis accidental.

En la siguiente tabla se incluyen los eventos adversos que se produjeron en el estudio en al menos el 5 % de los participantes de cualquiera de los dos grupos mientras recibían el tratamiento. Hubo otros eventos adversos, pero estos se produjeron en menos participantes.

## Eventos adversos más frecuentes en este estudio

	De los 1105 participantes que usaron placebo	De los 1099 participantes que usaron elenbecestat
Resfriado común	67 (6 %)	71 (7 %)
Recuentos más bajos de glóbulos blancos en el organismo	18 (2 %)	71 (7 %)
Caída	64 (6 %)	67 (6 %)
Sobredosis accidental	55 (5 %)	66 (6 %)
Sarpullido	22 (2 %)	61 (6 %)
Infección de nariz, garganta o laringe	50 (5 %)	58 (5 %)
Mareos	46 (4 %)	58 (5 %)
Sueños extraños	36 (3 %)	57 (5 %)
Infección urinaria	56 (5 %)	46 (4 %)

## ¿Cómo ha ayudado este estudio a pacientes e investigadores?

En este estudio, los investigadores se informaron más sobre si elenbecestat puede haber ayudado a las personas con AET.

Los investigadores analizan los resultados de numerosos estudios para decidir qué opciones terapéuticas podrían funcionar y tolerarse mejor. Este resumen solo muestra los principales resultados de los dos estudios. Otros estudios podrían proporcionar más información o distintos resultados.

No se han planificado más estudios clínicos con elenbecestat.

## ¿Dónde puedo obtener más información sobre el estudio?

Puede encontrar más información sobre este estudio en los sitios web que se indican a continuación. En caso de que se disponga de un informe científico de este estudio clínico, también lo encontrará aquí:

- <http://www.clinicaltrials.gov>: una vez se encuentre en el sitio web, introduzca **NCT02956486** en el cuadro de búsqueda y haga clic en “**Search**” (“Buscar”).
- <http://www.clinicaltrialsregister.eu>: una vez se encuentre en el sitio web, introduzca **2016-003928-23** en el cuadro de búsqueda y haga clic en “**Search**” (“Buscar”).

**Título completo del estudio:** estudio comparativo con placebo, con doble enmascaramiento y grupos paralelos de 24 meses de duración con una fase de extensión abierta, para la evaluación de la eficacia y la seguridad de elenbecestat (E2609) en pacientes con enfermedad de Alzheimer en etapa temprana

**Número de protocolo:** E2609-G000-301

Eisai, patrocinador del estudio, tiene su sede central en Tokio (Japón). Las sedes regionales están en Woodcliff Lake (Nueva Jersey, EE. UU.) y Hatfield (Hertfordshire, Reino Unido). El número de teléfono para información general es el 44-845-676-1400.

## Gracias

Eisai desea darle las gracias por su tiempo e interés en participar en este estudio clínico. Su participación ha proporcionado una valiosa contribución a la investigación y a la mejora de la atención médica.



Eisai Co., Ltd. es una compañía farmacéutica global de investigación y desarrollo con sede en Japón. Nuestra misión corporativa se define como “pensar primero en los pacientes y sus familias y aumentar los beneficios que proporciona la atención médica”, lo que también define nuestra filosofía de atención médica humana (AMH). Contamos con más de 10 000 empleados en nuestra red global de instalaciones de I+D, centros de fabricación y filiales de marketing, y nos esforzamos por poner en práctica nuestra filosofía de AMH mediante el suministro de productos innovadores en múltiples campos terapéuticos con grandes necesidades médicas no cubiertas, como la oncología y la neurología. Para obtener más información, visite <http://www.eisai.com>.

*synchronix*

A CERTARA COMPANY

Synchronix es una organización mundial de redacción médica y normativa que no participa en el reclutamiento de participantes ni en la realización de los estudios clínicos.

Sede central de Synchronix: 2951 Centerville Road, Suite 100 Wilmington, DE 19808 (Estados Unidos)

<http://www.synchronix.com> • 1-302-892-4800