

Resultados do ensaio clínico



Promotor da investigação:

Eisai Ltd.

Medicamento estudado:

Elenbecestat, também chamado de E2609

Título resumido do ensaio:

Um ensaio para investigar a atuação do elenbecestat e avaliar a sua segurança em adultos com doença de Alzheimer precoce

Obrigado!

Você participou neste ensaio clínico para o medicamento experimental elenbecestat, também chamado E2609. Você e todos os participantes ajudaram os investigadores a aprender mais sobre se o elenbecestat pode ajudar adultos com doença de Alzheimer precoce, também referida como DAP. As pessoas com doença de Alzheimer têm problemas de memória, de pensamento e de comportamentos que afetam as suas atividades da vida diária. A doença de Alzheimer agrava-se com o tempo. As pessoas com DAP têm menos problemas com a memória e o pensamento, e mais ligeiros, do que as pessoas com doença de Alzheimer tardia. Estes problemas nem sempre afetam os seus quotidianos.

A Eisai, uma empresa farmacêutica japonesa e promotora deste ensaio, agradece-lhe a sua ajuda. A Eisai está empenhada em melhorar a saúde através da investigação contínua em áreas com necessidades não satisfeitas e em partilhar consigo os resultados do ensaio no qual participou. A Eisai preparou este resumo com uma organização de redação médica e regulamentar chamada Synchrogenix.

Se participou no ensaio e tem perguntas sobre os resultados, fale com o médico ou com a equipa do seu centro do ensaio.

O que aconteceu desde que o ensaio começou?

O ensaio começou em Dezembro de 2016 e terminou em janeiro de 2020.

O estudo foi interrompido por recomendação de um grupo de controlo independente que reviu os resultados. Este grupo concluiu que não havia benefício aparente com o tratamento e descobriu um aumento de alguns tipos de eventos adversos com o tratamento.

O promotor do ensaio analisou os dados recolhidos e criou um relatório dos resultados. Este é um resumo do referido relatório.

O ensaio incluiu 2212 participantes de 206 centros na América do Norte e do Sul, Europa Ocidental e Oriental, Japão, China e outros países asiáticos.

Dos 2212 participantes deste ensaio, 2209 participantes receberam o tratamento experimental pelo menos uma vez.

Por que era necessária a investigação?

Os investigadores procuravam uma forma diferente de tratar as pessoas que têm DAP. À data deste ensaio e da redação deste resumo, não havia medicamentos aprovados para tratar a DAP. Os investigadores acharam que o elenbecestat poderia ajudar as pessoas com DAP.

Os investigadores deste ensaio queriam saber se o elenbecestat atua num grande número de adultos com DAP. Também queriam descobrir se as pessoas apresentariam quaisquer problemas médicos durante o ensaio.

As principais questões que os investigadores pretendiam responder com este ensaio eram:

- O elenbecestat melhorou a memória e o pensamento dos participantes em comparação com o placebo após 24 meses de tratamento, quando medidos usando a pontuação da soma das caixas do teste denominado escala de avaliação clínica da demência?
- O elenbecestat melhorou a memória e o pensamento dos participantes em comparação com o placebo após 24 meses de tratamento, quando medidos usando as pontuações combinadas de diferentes testes que, quando juntas, são chamadas de pontuação composta da doença de Alzheimer?
- O elenbecestat reduziu o nível de amiloide no cérebro em comparação com o placebo após 24 meses de tratamento?
- Que eventos adversos tiveram os participantes que tomaram elenbecestat? Um evento adverso é um problema médico que pode ou não ser causado pelo tratamento experimental.

É importante saber que este ensaio foi concebido para obter as respostas mais precisas às perguntas apresentadas acima. Havia outras perguntas que os investigadores pretendiam responder para descobrir mais sobre a atuação do elenbecestat. Mas estas não eram as perguntas principais às quais o ensaio objetivava responder.

Que tipo de ensaio foi este?

Para responder a estas perguntas, os investigadores pediram a ajuda de homens e mulheres como você. Os participantes do ensaio tinham entre 50 e 85 anos de idade. Destes participantes, 49% eram homens e 51% eram mulheres.

Todos os participantes neste ensaio tinham DAP. Tinham um défice cognitivo ligeiro devido à doença de Alzheimer, ou doença de Alzheimer ligeira. Défice cognitivo significa que uma pessoa tem dificuldade em recordar, aprender ou tomar decisões que afetam a sua vida quotidiana.

Neste ensaio, cada participante precisava de ter um parceiro de estudo para preencher os questionários e falar com a equipa do estudo. Um parceiro de estudo é uma pessoa que pode apoiar um participante durante o ensaio e que passou pelo menos 8 horas por semana com o participante.

Este ensaio foi "duplo-cego". Isto significa que os participantes, os parceiros do estudo, os médicos e a equipa do estudo, e o promotor não sabiam que tratamento experimental os participantes receberam.

Os participantes receberam comprimidos de placebo ou de elenbecestat 50 miligramas, ou mg, tomados por via oral uma vez, todas as manhãs, durante um máximo de 24 meses. Um placebo é um comprimido que se parece com o do tratamento do ensaio mas que não contém qualquer medicamento.

A figura abaixo mostra como o tratamento foi administrado durante este ensaio.



2209
Participantes
receberam tratamento

1101 receberam elenbecestat
1108 receberam placebo



Os participantes foram designados aleatoriamente para receber um comprimido de 50 mg de elenbecestat ou placebo. Um placebo é um comprimido que se parece com o do tratamento do ensaio mas que não contém qualquer medicamento.



Todos os participantes receberam elenbecestat ou placebo por até **24 meses.**

O que aconteceu durante o ensaio?

Durante o período de triagem, os médicos do ensaio fizeram um exame de saúde completo para se certificarem de que cada participante podia participar no ensaio.

Os médicos ou a equipa do ensaio também:

- Perguntaram que medicamentos cada participante estava a tomar
- Confirmaram que o participante tinha DAP
- Colheram amostras de sangue e urina
- Capturaram imagens do cérebro usando imagiologia por ressonância magnética, ou IRM
- Capturaram imagens do cérebro usando tomografia por emissão de positrões, ou PET, se os participantes concordaram em fazê-lo
- Colheram uma pequena quantidade de fluido que circula ao redor do cérebro e da medula espinhal, se os participantes concordaram em fazê-lo; Este teste chama-se uma punção lombar. É feito inserindo uma agulha na área ao redor da coluna vertebral para recolher algum fluido.
- Verificaram a saúde cardíaca de cada participante através de um eletrocardiograma, ou ECG
- Pediram aos participantes e aos seus parceiros de estudo que preenchessem os questionários

Durante o período de tratamento, os participantes foram designados aleatoriamente para receber elenbecestat ou um placebo uma vez todas as manhãs durante até 24 meses.

Durante todo o ensaio, os médicos ou a equipa do ensaio:

- Continuaram a verificar o estado de saúde dos participantes, perguntaram que medicamentos estavam a tomar e recolheram amostras de sangue e urina
- Perguntaram aos participantes como se estavam a sentir e se tiveram algum evento adverso
- Verificaram a saúde cardíaca de cada participante
- Verificaram o cérebro dos participantes usando um exame de IRM
- Pediram aos participantes e aos seus parceiros de estudo que preenchessem os questionários

Durante o ensaio, o médico do estudo pediu aos participantes para deixarem de receber o tratamento experimental se tivessem:

- Contagens baixas de glóbulos brancos no organismo
- Determinados problemas no fígado ou na pele
- Convulsões
- Infecção grave

Fizeram isto para proteger a saúde e o bem-estar dos participantes.

Após um período de 24 meses, os participantes poderiam continuar a receber elenbecestat por mais 24 meses, se assim o desejassem. Mas o ensaio foi interrompido precocemente pelo promotor, pelo que sem participantes receberam elenbecestat após os primeiros 24 meses.

Após a sua última dose, todos os participantes regressaram ao centro de estudo cerca de 4 semanas e 12 semanas depois.

Os participantes:

- Foram submetidos a colheita de amostras de sangue e urina
- Continuaram a preencher os questionários juntamente com os seus parceiros de estudo

A figura abaixo mostra como o ensaio foi feito.

Como foi feito este ensaio?

Período de triagem

Os médicos ou a equipa do ensaio:

- Fizeram testes para ver se os participantes podiam aderir ao estudo
- Colheram amostras de sangue e urina
- Forneceram questionários aos participantes e aos seus parceiros de estudo
- Capturaram imagens do cérebro usando um teste chamado IRM
- Capturaram imagens do cérebro usando um exame chamado PET, se os participantes concordaram em fazê-lo
- Verificaram a saúde cardíaca de cada participante com um ECG
- Pediram aos participantes e aos seus parceiros de estudo que preenchessem questionários

Período de tratamento

Todos os participantes poderiam continuar a receber o medicamento até que:

Todos os participantes receberam um tratamento designado por um período máximo de 24 meses

- Tivessem um evento adverso intolerável
- Decidissem abandonar o ensaio

Uma vez que o ensaio foi interrompido precocemente, poucos participantes receberam o tratamento do ensaio durante todo o período de 24 meses.

Após a última dose

Todos os participantes regressaram ao centro de estudo cerca de 4 semanas e 12 semanas depois de receberem a última dose do tratamento do ensaio.

Todos os participantes e parceiros de estudo continuaram a preencher questionários.

Os médicos ou a equipa do ensaio colheram amostras de sangue e urina.

Quais foram os resultados do ensaio?

Este é um resumo dos principais resultados deste ensaio. Os resultados de cada participante podem ser diferentes e não constar deste resumo. Mas os resultados de cada participante fazem parte do resumo dos resultados. Nos sítios da Web relacionados no final deste resumo pode ser encontrada uma lista completa das perguntas que os investigadores queriam responder. Quando um relatório científico deste ensaio clínico estiver disponível, poderá ser encontrado nos sítios da Web relacionados no final deste resumo.

Os investigadores analisam os resultados de muitos ensaios para decidir quais as opções de tratamento que podem atuar melhor e que são bem toleradas. Outros ensaios podem fornecer novas informações ou resultados diferentes. Fale sempre com um médico antes de tomar quaisquer decisões sobre o tratamento.

As informações abaixo incluem os resultados dos participantes em 2 ensaios que foram realizados da mesma forma. Os resultados dos participantes nos 2 ensaios foram combinados para obter informações suficientes para saber se o tratamento do ensaio ajudou a reduzir os sintomas da DAP dos participantes. Mas ambos os ensaios foram interrompidos precocemente pelo promotor quando foram informados de que o elenbecestat não ajudou a reduzir os sintomas da DAP.

O elenbecestat melhorou a memória e o pensamento dos participantes em comparação com o placebo após 24 meses de tratamento, quando medido usando a pontuação da soma das caixas do teste denominado escala de avaliação clínica da demência?

Para responder à pergunta, os investigadores entrevistaram os participantes e os seus parceiros de estudo utilizando o teste chamado escala de avaliação clínica da demência, ou Clinical Dementia Rating scale (CDR). Este teste é usado para avaliar a memória e o pensamento dos participantes. A cada pergunta da CDR é atribuída uma pontuação. Uma das pontuações chama-se soma das caixas, ou SB. Uma diminuição na pontuação CDR-SB significa que os sintomas da DAP estavam a melhorar.

Os investigadores registaram a pontuação CDR-SB dos participantes antes de receberem o tratamento experimental e depois registaram a alteração na pontuação CDR-SB dos participantes após 24 meses de tratamento experimental.

Os investigadores concluíram que o elenbecestat não melhorou os sintomas da DAP em comparação com o placebo após 24 meses de tratamento. Os participantes que receberam elenbecestat e os participantes que receberam placebo tiveram a pontuação CDR-SB aumentada após 24 meses de tratamento experimental.

Uma vez que o ensaio foi interrompido precocemente, nem todos os participantes conseguiram concluir a CDR-SB após 24 meses de tratamento. Deste modo, os resultados da pontuação CDR-SB não estão disponíveis para todos os participantes.

A tabela abaixo mostra a variação média na pontuação CDR-SB dos participantes após 24 meses de tratamento.

Alteração média na pontuação CDR-SB após 24 meses de tratamento		
	Dos 98 participantes que concluíram 24 meses de tratamento com placebo	Dos 91 participantes que concluíram 24 meses de tratamento com elenbecestat
Alteração média na pontuação CDR-SB após 24 meses de tratamento	2,17	1,99

O elenbecestat melhorou a memória e o pensamento dos participantes em comparação com o placebo após 24 meses de tratamento, quando medido usando as pontuações combinadas de diferentes testes que, quando juntos, são chamados de pontuação composta da doença de Alzheimer?

Para responder à pergunta, os investigadores utilizaram diferentes conjuntos de testes para avaliar a memória e o pensamento dos participantes. A cada pergunta destes testes é atribuída uma pontuação. Algumas das pontuações destes testes foram combinadas para compor a pontuação composta da doença de Alzheimer, ou ADCOMS. Uma diminuição na pontuação ADCOMS significa que os sintomas da DAP estavam a melhorar.

Os investigadores registaram a pontuação ADCOMS dos participantes antes de receberem o tratamento experimental e depois registaram a alteração na pontuação ADCOMS dos participantes após 24 meses de tratamento experimental.

Os investigadores concluíram que o elenbecestat não melhorou os sintomas da DAP em comparação com o placebo após 24 meses de tratamento. Os participantes que receberam elenbecestat e os participantes que receberam placebo tiveram a pontuação ADCOMS aumentada após 24 meses de tratamento.

Uma vez que o ensaio foi interrompido precocemente, nem todos os participantes conseguiram concluir os testes necessários para a ADCOMS após 24 meses de tratamento. Deste modo, os resultados das pontuações ADCOMS não estão disponíveis para todos os participantes.

A tabela abaixo mostra a variação média na ADCOMS dos participantes após 24 meses de tratamento.

Alteração média na ADCOMS após 24 meses de tratamento		
	Dos 128 participantes que concluíram 24 meses de tratamento com placebo	Dos 115 participantes que concluíram 24 meses de tratamento com elenbecestat
Alteração média na ADCOMS após 24 meses de tratamento	0,24	0,23

O elenbecestat reduziu o nível de amiloide no cérebro em comparação com o placebo após 24 meses de tratamento?

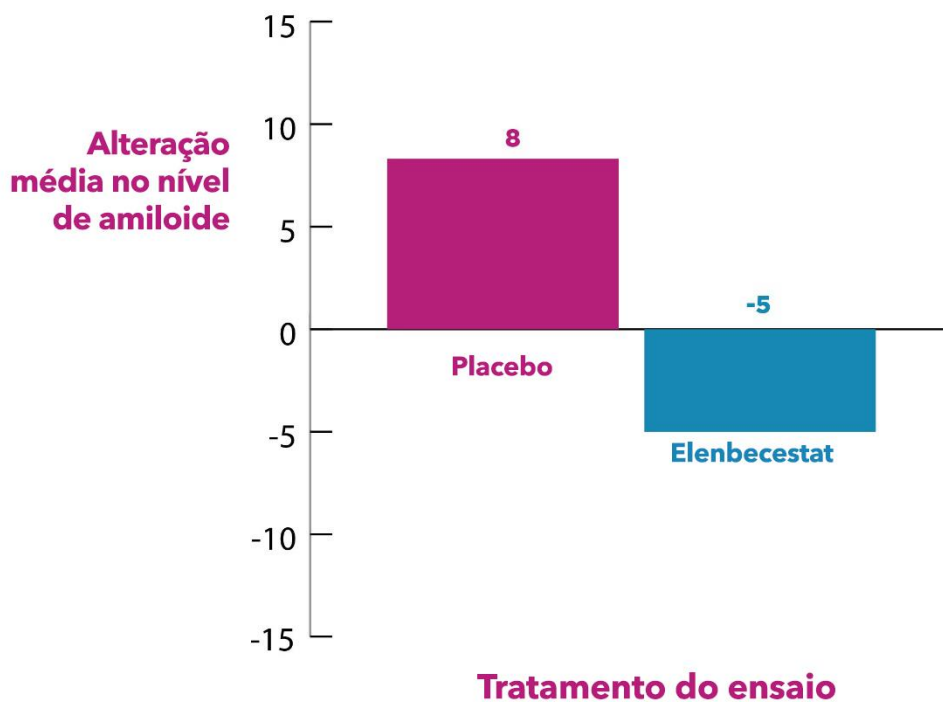
A amiloide é uma proteína que se pode acumular entre as células nervosas do cérebro na forma de depósitos de placa. Existe um excesso de amiloide no cérebro de todas as pessoas com doença de Alzheimer. O nível de amiloide no cérebro foi determinado usando o exame PET. Um exame PET é um teste que mostra o interior do cérebro, as células nervosas e a quantidade de amiloide no cérebro.

Para responder à pergunta, os investigadores determinaram o nível de amiloide dos participantes, usando o exame PET, antes de receberem o tratamento experimental, e depois registaram a alteração no nível de amiloide dos participantes após 24 meses de tratamento experimental.

Após 24 meses de tratamento experimental, o nível de amiloide no cérebro estava significativamente reduzido nos participantes que receberam elenbecestat e estava aumentado nos participantes que receberam placebo.

O gráfico abaixo apresenta a alteração média no nível de amiloide no cérebro após 24 meses de tratamento experimental. Um número inferior significa que há menos amiloide no cérebro.

**Alteração média no nível de amiloide no cérebro
desde antes de receber o tratamento do ensaio
até 24 meses após receber o tratamento do ensaio**



Que problemas médicos tiveram os participantes?

Os problemas médicos que ocorrem nos ensaios clínicos são chamados "eventos adversos". Um evento adverso é chamado "grave" quando é uma ameaça à vida, causa problemas duradouros, ou quando o participante precisa de ser internado num hospital.

Esta secção é um resumo dos eventos adversos que ocorreram durante este ensaio. Estes problemas médicos podem ou não ser causados pelo medicamento do ensaio. Pode encontrar mais informações sobre os problemas médicos que ocorreram neste ensaio nos sítios da Web relacionados no final deste resumo. É necessária muita investigação para saber se um medicamento causa ou não um problema médico.

Os resultados de todos os 2204 participantes estão incluídos abaixo. Estes receberam o tratamento experimental pelo menos uma vez e foram examinados por médicos do ensaio quanto a problemas médicos pelo menos uma vez.

Quantos participantes tiveram eventos adversos?

Neste ensaio,

- 807 dos 1105 participantes (73%) que receberam o placebo tiveram eventos adversos.
- 853 dos 1099 participantes (78%) que receberam o elenbecestat tiveram eventos adversos.

A tabela abaixo mostra quantos participantes tiveram eventos adversos neste ensaio durante o tratamento.

Eventos adversos neste ensaio		
	Dos 1105 participantes que receberam placebo	Dos 1099 participantes que receberam elenbecestat
Quantos participantes tiveram eventos adversos?	807 (73%)	853 (78%)
Quantos participantes tiveram eventos adversos graves?	117 (11%)	134 (12%)
Quantos participantes deixaram de receber o medicamento do ensaio por causa dos eventos adversos?	68 (6%)	129 (12%)

Quais foram os eventos adversos graves mais comuns?

Neste ensaio, 251 dos 2204 participantes (11%) tiveram eventos adversos graves durante o tratamento.

- 117 dos 1105 participantes (11%) que receberam o placebo tiveram eventos adversos graves.
- 134 dos 1099 participantes (12%) que receberam o elenbecestat tiveram eventos adversos graves.

Neste ensaio, 5 dos 2204 participantes (0,2%) morreram devido a eventos adversos graves durante o tratamento. Destes 5 participantes que morreram, 2 receberam elenbecestat e 3 receberam placebo.

A tabela abaixo mostra os eventos adversos graves no ensaio que ocorreram em pelo menos 0,2% dos participantes em qualquer dos grupos durante o tratamento. Houve outros eventos adversos, mas estes ocorreram em menos participantes.

Eventos adversos graves mais comuns neste ensaio

	Dos 1105 participantes que receberam placebo	Dos 1099 participantes que receberam elenbecestat
Queda	4 (0,4%)	7 (0,6%)
Pneumonia	3 (0,3%)	5 (0,5%)
Gripe	2 (0,2%)	5 (0,5%)
Desmaios	1 (0,1%)	4 (0,4%)
Infeção do trato urinário	2 (0,2%)	3 (0,3%)
Fratura da anca	1 (0,1%)	3 (0,3%)
Cristalino turvo	1 (0,1%)	3 (0,3%)
Fratura do fémur	0	3 (0,3%)
Dor no peito	3 (0,3%)	2 (0,2%)
Dor nas articulações do corpo	6 (0,5%)	1 (0,1%)
Cancro da mama	3 (0,3%)	1 (0,1%)
Dor abdominal	3 (0,3%)	1 (0,1%)
Ataque cardíaco súbito	3 (0,3%)	1 (0,1%)
Ataque cardíaco	3 (0,3%)	0

Quais foram os eventos adversos mais comuns?

Neste ensaio, 1660 dos 2204 participantes (75%) tiveram eventos adversos durante o tratamento.

Os eventos adversos mais comuns foram constipação, infeção do nariz, da garganta ou da laringe, infeção do trato urinário, tonturas, queda e sobredosagem accidental.

A tabela abaixo mostra os eventos adversos no ensaio que ocorreram em pelo menos 5% dos participantes em ambos os grupos durante o tratamento. Houve outros eventos adversos, mas estes ocorreram em menos participantes.

Eventos adversos mais comuns neste ensaio

	Dos 1105 participantes que receberam placebo	Dos 1099 participantes que receberam elenbecestat
Constipação	67 (6%)	71 (7%)
Contagens baixas de glóbulos brancos no organismo	18 (2%)	71 (7%)
Queda	64 (6%)	67 (6%)
Sobredosagem acidental	55 (5%)	66 (6%)
Erupção cutânea	22 (2%)	61 (6%)
Infeção do nariz, da garganta ou da laringe	50 (5%)	58 (5%)
Tonturas	46 (4%)	58 (5%)
Sonhos anormais	36 (3%)	57 (5%)
Infeção do trato urinário	56 (5%)	46 (4%)

De que forma este ensaio ajudou os doentes e os investigadores?

Neste ensaio, os investigadores aprenderam mais sobre se o elenbecestat pode ter ajudado pessoas com DAP.

Os investigadores analisam os resultados de muitos ensaios para decidir quais as opções de tratamento que podem atuar melhor e que são bem toleradas. Este resumo mostra apenas os principais resultados dos 2 ensaios. Outros ensaios podem fornecer novas informações ou resultados diferentes.

Não estão planeados outros ensaios clínicos com elenbecestat.

Onde posso obter mais informação sobre o ensaio?

Pode encontrar mais informações sobre este ensaio nos sítios da Web relacionados abaixo. Quando um relatório científico deste ensaio clínico estiver disponível, poderá ser encontrado nos sítios da Web relacionados abaixo:

- <http://www.clinicaltrials.gov> - Quando estiver no sítio da Web, escreva NCT03036280 na caixa de pesquisa e clique em "**Search**" (Pesquisar).
- <http://www.clinicaltrialsregister.eu> – Quando estiver no sítio da Web, escreva 2016-004128-42 na caixa de pesquisa e clique em "**Search**" (Pesquisar).

Título completo do ensaio: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, 24-Month Study with an Open Label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Elenbecestat (E2609) in Subjects with Early Alzheimer's Disease (Um estudo de 24 meses, controlado por placebo, duplo-cego, com grupos paralelos, com uma fase de extensão de rótulo aberto para avaliar a eficácia e segurança do elenbecestat [E2609] em indivíduos com doença de Alzheimer precoce)

Número de protocolo: E2609-G000-301

A Eisai, o promotor deste ensaio, tem sede em Tóquio, Japão, e sede regional em Woodcliff Lake, Nova Jersey, EUA, e em Hatfield, Hertfordshire, Reino Unido. O número de telefone para informações gerais é 44-845-676-1400.

Obrigado

A Eisai gostaria de lhe agradecer pelo seu tempo e interesse em participar neste ensaio clínico. A sua participação forneceu uma valiosa contribuição para a investigação e melhoria de cuidados de saúde.



A Eisai Co., Ltd. é uma empresa farmacêutica global de investigação e desenvolvimento sediada no Japão. Definimos a nossa missão empresarial como "pensar primeiro nos doentes e nas suas famílias e aumentar os benefícios que os cuidados de saúde proporcionam", o que chamamos de a nossa filosofia de cuidados de saúde humana (csh). Com mais de 10000 funcionários a trabalhar na nossa rede global de instalações de I&D, locais de fabrico e subsidiárias de marketing, esforçamo-nos por concretizar a nossa filosofia de csh, fornecendo produtos inovadores em múltiplas áreas terapêuticas com elevadas necessidades médicas não satisfeitas, incluindo oncologia e neurologia. Para mais informações, visite <http://www.eisai.com>.

synchronix

UMA EMPRESA CERTARA

A Synchronix é uma organização mundial de escrita médica e regulamentar e não está envolvida no recrutamento de participantes nem na realização de ensaios clínicos.

Sede da Synchronix: 2951 Centerville Road, Suite 100 Wilmington, DE 19808

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