

## Resultados del ensayo clínico



<b>Promotor de la investigación:</b>	Eisai Ltd.
<b>Fármaco en investigación:</b>	Elenbecestat, también denominado E2609
<b>Título abreviado del ensayo:</b>	Ensayo para saber cómo funciona el elenbecestat y hasta qué punto es seguro para los adultos con la enfermedad de Alzheimer precoz

## ¡Gracias!

Usted ha participado en el ensayo 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 el elenbecestat puede ayudar a adultos con enfermedad de Alzheimer precoz, también denominada EAP. Las personas que tienen la enfermedad de Alzheimer presentan problemas de memoria, actividad mental y conducta que afectan a sus actividades diarias. La enfermedad de Alzheimer empeora con el paso del tiempo. Las personas con EAP tienen problemas menores y más leves de memoria y actividad mental que las personas con enfermedad de Alzheimer tardía. Estos problemas no siempre afectan a sus vidas diarias.

Eisai, compañía farmacéutica japonesa y promotora de este ensayo, le agradece su ayuda. Eisai se compromete a mejorar la salud mediante la investigación continua en áreas con necesidades no cubiertas y a compartir con usted los resultados del ensayo en el que ha participado. Eisai ha elaborado este resumen con una organización de redacción médica y normativa llamada Synchrogenix.

Si ha participado en el ensayo y tiene preguntas sobre los resultados, hable con el médico o el personal del centro del ensayo.

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

El ensayo empezó en Diciembre de 2016 y terminó en enero de 2020.

El estudio se detuvo por recomendación de un grupo de seguimiento independiente que revisó los resultados. Dicho grupo señaló que el tratamiento parecía no dar lugar a beneficios para los pacientes y generar un aumento de algunos tipos de acontecimientos adversos.

El promotor del ensayo ha revisado los datos recopilados y ha creado un informe de los resultados. Este es un resumen de dicho informe.

En el ensayo, se incluyó a 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 ensayo, 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 EAP. Cuando se realizó el ensayo y se redactó este resumen, no existían medicamentos autorizados para el tratamiento de la EAP. Los investigadores pensaron que el elenbecestat podía ayudar a las personas con EAP.

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

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

- ¿Mejoró el elenbecestat la memoria y la actividad mental de los participantes frente a placebo tras 24 meses de tratamiento de acuerdo con la puntuación de la suma de casillas de la prueba denominada Escala de valoración de la demencia clínica?
- ¿Mejoró el elenbecestat la memoria y la actividad mental de los participantes frente a placebo tras 24 meses de tratamiento de acuerdo con las puntuaciones combinadas de distintas pruebas, que juntas se denominan puntuación compuesta de la enfermedad de Alzheimer?
- ¿Redució el elenbecestat el nivel de amiloide en el cerebro frente a placebo tras 24 meses de tratamiento?
- ¿Qué acontecimientos adversos presentaron los participantes que usaron el elenbecestat? Un acontecimiento adverso es un problema médico que puede o no estar causado por el tratamiento del ensayo.

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

## ¿Qué tipo de ensayo fue este?

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

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

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

**El ensayo fue de doble enmascaramiento.** Esto significa que ni los participantes, compañeros, médicos, personal del ensayo ni el promotor sabían qué tratamiento usaban los participantes.

Los participantes tomaron un comprimido del placebo o un comprimido de 50 miligramos o mg del elenbecestat por vía oral todas las mañanas durante 24 meses como máximo. Un placebo es un comprimido que tiene el mismo aspecto que el comprimido del fármaco del ensayo pero que no contiene nada del fármaco.

La siguiente figura indica cómo se administró el tratamiento durante el ensayo.



## ¿Qué ocurrió durante el ensayo?

**Durante el periodo de selección,** los médicos del ensayo realizaron un reconocimiento médico completo para asegurarse de que todos los participantes podían participar en el ensayo.

Los médicos o el personal del ensayo también:

- Preguntaron qué medicamentos tomaban los participantes.
- Confirmaron que los participantes tenían EAP.
- Tomaron muestras de sangre y orina.
- Tomaron imágenes del cerebro mediante resonancia magnética, también denominada RM.
- Tomaron imágenes del cerebro mediante tomografía de emisión de positrones, también denominada TEP, si los participantes accedían a ello.
- Tomaron una pequeña cantidad del líquido que se encuentra alrededor del cerebro y la médula espinal si los participantes accedían a ello. Esta prueba se denomina punción lumbar. Esta implica introducir una aguja en la zona de alrededor de la columna vertebral para recoger algo de líquido.
- Comprobaron la salud cardíaca de los participantes mediante un electrocardiograma, también denominado ECG.
- Pidieron a los participantes y a sus compañeros en el estudio que cumplimentaran los cuestionarios.

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

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

- Siguieron comprobando el estado de salud de los participantes, preguntando qué medicamentos tomaban y tomando muestras de sangre y orina
- Preguntaron a los participantes cómo se sentían y si presentaban algún acontecimiento adverso
- Comprobaron la salud cardíaca de los participantes
- Comprobaron el cerebro de los participantes mediante RM
- Pidieron a los participantes y a sus compañeros en el estudio que cumplimentaran los cuestionarios

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

- Una cifra deficiente 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 el elenbecestat durante otros 24 meses si querían. Sin embargo, el promotor interrumpió el ensayo de forma anticipada, por lo que ningún participante usaron el 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 cumplimentando los cuestionarios junto a sus compañeros en el estudio.

La siguiente figura indica cómo se realizó el ensayo.

## ¿Cómo se realizó este ensayo?

### Periodo de selección

Los médicos o el personal del ensayo:

- Hicieron pruebas para comprobar si se podía incluir a los participantes en el ensayo
- 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 RM
- Tomaron imágenes del cerebro mediante un tipo de estudio denominado TEP si los participantes accedían a ello
- Comprobaron la salud cardíaca de los participantes mediante ECG
- Pidieron a los participantes y a sus compañeros en el estudio que cumplimentaran los cuestionarios

### Periodo de tratamiento

Todos los participantes usaron el tratamiento asignado durante 24 meses como máximo

Todos los participantes pudieron seguir usando el fármaco hasta que:

- Presentaron un acontecimiento adverso intolerable
- Decidieron abandonar el ensayo

Dado que el ensayo se interrumpió de forma anticipada, pocos participantes usaron el fármaco del ensayo durante el periodo completo de 24 meses.

### Después de la última dosis

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

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

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

## ¿Cuáles fueron los resultados del ensayo?

Este es un resumen de los principales resultados del ensayo. 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 quisieron responder. En caso de se disponga de un informe científico de este ensayo clínico, también lo encontrará en dichos sitios web.

Los investigadores analizan los resultados de numerosos ensayos para decidir qué opciones terapéuticas podrían funcionar y tolerarse mejor. Otros ensayos 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 2 ensayos realizados de la misma forma. Los resultados de los participantes de los 2 ensayos se combinaron para obtener información suficiente como para determinar si el tratamiento del ensayo ayudaba a disminuir los síntomas de la EAP de los participantes. No obstante, el promotor interrumpió los 2 ensayos de forma anticipada al saber que el elenbecestat no resultaba útil para reducir los síntomas de la EAP.

### **¿Mejó el elenbecestat la memoria y la actividad mental de los participantes frente a placebo tras 24 meses de tratamiento de acuerdo con la puntuación de la suma de casillas de la prueba denominada Escala de valoración de la demencia clínica?**

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 de la demencia clínica o CDR. Esta prueba sirve para analizar la memoria y la actividad mental de los participantes. Todas las preguntas de la CDR tienen una puntuación. Una de las puntuaciones es la suma de las casillas o SB. La reducción de la puntuación en CDR-SB significa que los síntomas de la EAP estaban mejorando.

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

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

Dado que el ensayo se interrumpió de forma anticipada, no a todos los participantes se les determinó la puntuación 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.

La siguiente tabla 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 el placebo durante 24 meses</b>	<b>De los 91 participantes que usaron el 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 el elenbecestat la memoria y la actividad mental de los participantes frente a placebo tras 24 meses de tratamiento de acuerdo con las puntuaciones combinadas de distintas pruebas, que juntas se denominan puntuación compuesta de la enfermedad de Alzheimer?**

Para responder a esta pregunta, los investigadores utilizaron distintos conjuntos de pruebas para comprobar la memoria y la actividad mental 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 compuesta de la enfermedad de Alzheimer o ADCOMS. La reducción de la puntuación ADCOMS significa que los síntomas de la EAP estaban mejorando.

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

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

Dado que el ensayo se interrumpió de forma anticipada, 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.

La siguiente tabla 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 el placebo durante 24 meses</b>	<b>De los 115 participantes que usaron el elenbecestat durante 24 meses</b>
<b>Promedio del cambio en ADCOMS tras 24 meses de tratamiento</b>	0,24	0,23

### **¿Redujo el elenbecestat el nivel de amiloide en el cerebro frente a placebo tras 24 meses de tratamiento?**

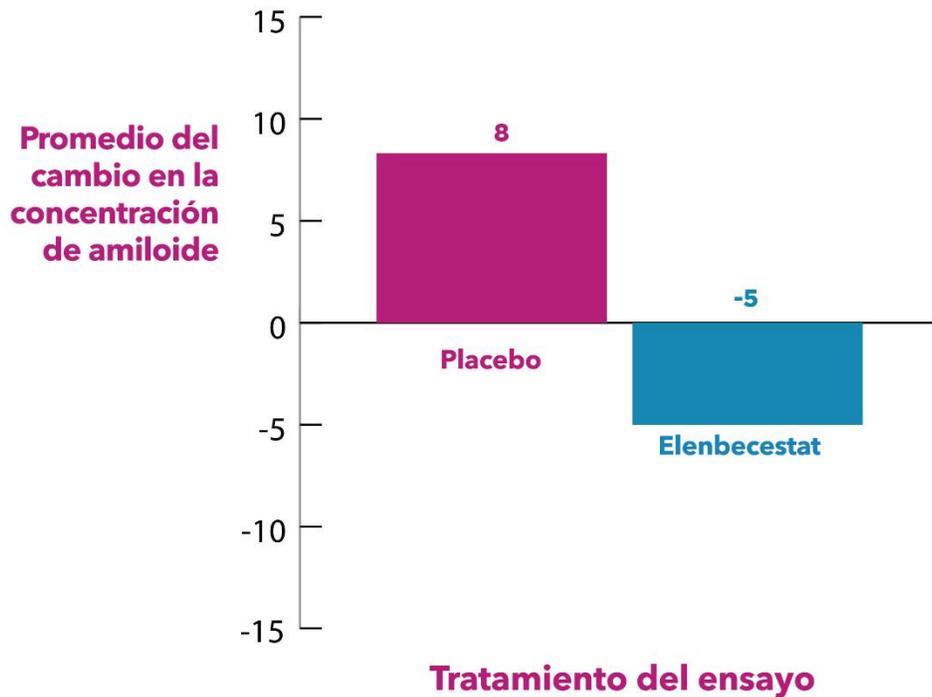
El amiloide es una proteína que puede acumularse entre las neuronas a modo de depósitos de placa. Las personas con la enfermedad de Alzheimer tienen una cantidad excesiva de amiloide en el cerebro. La concentración de amiloide en el cerebro se determinó mediante TEP. La TEP es un tipo de estudio que 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 ensayo y registraron el cambio en dicho nivel tras 24 meses de tratamiento con el fármaco del ensayo.

Tras 24 meses de tratamiento con el fármaco del ensayo, la concentración del amiloide en el cerebro había disminuido considerablemente en los pacientes que usaron el elenbecestat, mientras que había aumentado en los pacientes que usaron el 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 ensayo. La 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 ensayo y hasta 24 meses después de iniciar el tratamiento del ensayo**



## ¿Qué problemas médicos tuvieron los participantes?

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

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

A continuación, se recogen los resultados de los 2204 participantes. Estos usaron el fármaco del ensayo al menos una vez y se sometieron al reconocimiento de los médicos del ensayo para la detección de problemas médicos en al menos una ocasión.

### ¿Cuántos participantes presentaron acontecimientos adversos?

En este ensayo:

- 807 de los 1105 participantes (73 %) que usaron el placebo presentaron acontecimientos adversos.
- 853 de los 1099 participantes (78 %) que usaron el elenbecestat presentaron acontecimientos adversos.

La siguiente tabla indica cuántos participantes presentaron acontecimientos adversos en este ensayo mientras se estaban tratando.

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

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

En este ensayo, 251 de los 2204 participantes (11 %) presentaron acontecimientos adversos graves mientras se estaban tratando.

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

En este ensayo, 5 de los 2204 participantes (0,2 %) murieron por acontecimientos adversos graves mientras se estaban tratando. De los 5 participantes que murieron, 2 habían usado el elenbecestat y 3 el placebo.

La siguiente tabla recoge los acontecimientos adversos graves que se produjeron en el ensayo en al menos el 0,2 % de los participantes de cualquier grupo mientras se estaban tratando. Hubo otros acontecimientos adversos, pero estos se produjeron en menos participantes.

**Acontecimientos adversos graves más frecuentes en el ensayo**

	De los 1105 participantes que usaron el placebo	De los 1099 participantes que usaron el 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 %)
Nebulosidad 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 %)
Crisis cardíaca	3 (0,3 %)	1 (0,1 %)
Infarto de miocardio	3 (0,3 %)	0

**¿Cuáles fueron los acontecimientos adversos más frecuentes?**

En este ensayo, 1660 de los 2204 participantes (75 %) presentaron acontecimientos adversos mientras se estaban tratando.

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

La siguiente tabla recoge los acontecimientos adversos que se produjeron en el ensayo en al menos el 5 % de los participantes de cualquier grupo mientras se estaban tratando. Hubo otros acontecimientos adversos, pero estos se produjeron en menos participantes.

### Acontecimientos adversos más frecuentes en este ensayo

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

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

En este ensayo, los investigadores siguieron aprendiendo si el elenbecestat puede haber ayudado a las personas con EAP.

Los investigadores analizan los resultados de numerosos ensayos para decidir qué opciones terapéuticas podrían funcionar y tolerarse mejor. Este resumen solo recoge los principales resultados de los 2 ensayos. Otros ensayos podrían proporcionar más información o distintos resultados.

No hay programados más ensayos clínicos sobre el elenbecestat.

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

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

- <http://www.clinicaltrials.gov>: una vez se encuentre en el sitio web, introduzca **NCT03036280** en el cuadro de búsqueda y haga clic en “**Search**” (“Buscar”).
- <http://www.clinicaltrialsregister.eu>: una vez se encuentre en el sitio web, introduzca **2016-004128-42** en el cuadro de búsqueda y haga clic en “**Search**” (“Buscar”).

**Título completo del ensayo:** Ensayo 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 del elenbecostat (E2609) en pacientes con enfermedad de Alzheimer precoz

**Número de protocolo:** E2609-G000-302

Eisai, promotor del ensayo, 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 ensayo 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”, que también define nuestra filosofía de atención médica humana (AMH). Con más de 10 000 empleados en nuestra red global de instalaciones de I+D, centros de fabricación y filiales de marketing, nos esforzamos por poner en práctica nuestra filosofía de AMH mediante el suministro de productos innovadores en múltiples áreas terapéuticas con grandes necesidades médicas no cubiertas, como la oncología y la neurología. Para obtener más información, visite <http://www.eisai.com>.

*synchrogenix*

A CERTARA COMPANY

Synchrogenix es una organización de redacción médica y normativa a nivel mundial y no participa en la selección de participantes ni en la realización de ensayos clínicos.

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

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