

## Resumen de los resultados de un ensayo clínico

### Estudio para comprobar si Gantenerumab es eficaz y seguro en personas en riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer o en estadios muy iniciales de la enfermedad (SKYLINE)

Véase el título completo del estudio al final del resumen.

#### Acerca de este resumen

##### Contenido del resumen

1. Información general sobre este estudio
2. ¿Quién participó en este estudio?
3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?
4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?
5. ¿Cuáles fueron las posibles reacciones adversas?
6. ¿Cómo ha ayudado este estudio a la investigación?
7. ¿Está previsto realizar otros estudios?
8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Este es el resumen de los resultados de un ensayo clínico (denominado «estudio» en este documento), redactado para:

- El público en general y
- las personas que participaron en el estudio (participantes)

El estudio SKYLINE comenzó en abril de 2022. Se interrumpió anticipadamente en marzo de 2023 porque el medicamento que se estaba estudiando no funcionó tan bien como se esperaba a tenor de otros dos estudios (denominados estudios GRADUATE I y GRADUATE II) que estaban investigando el mismo medicamento en personas con EA precoz.

Este resumen del estudio se redactó después de que se puso fin al estudio y representa los resultados en el momento en que se finalizó el estudio, que se han analizado íntegramente.

Ningún estudio individual puede darnos toda la información sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Se necesita la participación de muchas personas en un gran número de 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 resumen; hable siempre con su médico antes de tomar decisiones relacionadas con su tratamiento.**

#### Glosario

- Proteína amiloide = tipo de proteína que se encuentra en mayores cantidades en el cerebro de las personas con enfermedad de Alzheimer. Estas proteínas pueden unirse para formar placas («placas de amiloide») que pueden dañar el cerebro
- ARIA-E = acumulación de líquido o hinchazón del cerebro observada en el escáner cerebral, que puede cursar con o sin síntomas

- 
- ARIA-H = hemorragia cerebral observada en el escáner cerebral, que puede cursar con o sin síntomas
  - Personas en riesgo o en estadios muy iniciales de la enfermedad de Alzheimer = personas que presentan niveles anormales de proteína amiloide en el cerebro, que pueden o no experimentar cambios muy sutiles en la capacidad de pensamiento y la memoria, y que aún no cumplen los criterios necesarios para que un médico diagnostique un deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer. Estas personas pueden o no llegar a presentar síntomas de la enfermedad de Alzheimer a lo largo de su vida
  - Enfermedad de Alzheimer precoz = deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer o demencia leve debida a la enfermedad de Alzheimer
  - Deterioro cognitivo leve = pequeñas alteraciones de la memoria, el razonamiento y la resolución de problemas, pero estas alteraciones aún no afectan significativamente a las actividades cotidianas de la persona.
  - Demencia leve por enfermedad de Alzheimer = fase de la enfermedad en la que las personas siguen funcionando de forma independiente, pero presentan cambios importantes en la memoria, el razonamiento y la resolución de problemas que afectan a sus actividades cotidianas.
  - PACC-5 = prueba para medir el deterioro del pensamiento y la memoria (=cognición) en los estadios muy iniciales de la enfermedad de Alzheimer
  - Acompañante para el estudio = persona que está involucrada directamente en ayudar a una persona con una enfermedad a participar en un estudio clínico (esta función puede ser desempeñada por un familiar o un amigo)

### **Gracias a las personas que participaron en este estudio**

---

Las personas que participaron en este estudio, así como sus familias y acompañantes para el estudio, estuvieron dispuestas a ayudar a los investigadores a responder a preguntas importantes sobre la enfermedad de Alzheimer y el medicamento experimental estudiado, gantenerumab, por ejemplo, si gantenerumab es eficaz y seguro para tratar a las personas en riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer o en estadios muy iniciales de la enfermedad. Dado que el estudio se interrumpió prematuramente, sus conclusiones son limitadas.

## Información esencial sobre este estudio

- El estudio (conocido como estudio SKYLINE) comparó un nuevo tratamiento experimental en investigación, denominado gantenerumab, con un placebo (un tratamiento ficticio con un aspecto parecido a gantenerumab pero que no contenía ningún medicamento), en personas en riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer o en estadios muy iniciales de la enfermedad.
- El SKYLINE se realizó para comprobar si el medicamento del estudio, gantenerumab, era eficaz y seguro para prevenir o ralentizar el desarrollo de los síntomas relacionados con la enfermedad de Alzheimer en personas en riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer o en estadios muy iniciales de la enfermedad. Los médicos investigadores querían comparar el medicamento del estudio con un placebo.
- El estudio SKYLINE se interrumpió antes de tiempo tras examinar detenidamente toda la información disponible porque los principales resultados de otros dos estudios de gantenerumab (estudios GRADUATE I y GRADUATE II) mostraron que gantenerumab no era eficaz (era improbable que ayudara a las personas con enfermedad de Alzheimer precoz).
- Un total de 25 personas de las 1200 previstas, con edades comprendidas entre los 60 y los 80 años, en riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer o en estadios muy iniciales de la enfermedad, procedentes de 3 países, participaron en el estudio SKYLINE antes de que se interrumpiera anticipadamente.
- De las 25 personas que participaron en el estudio SKYLINE, 12 fueron elegidas al azar para recibir un placebo y 13 para recibir gantenerumab.
- Una de las 13 personas (7,7%) que tomaron gantenerumab y una de las 12 (8,3%) que tomaron el placebo presentaron posibles reacciones adversas. Todas las posibles reacciones adversas se toleraron bien (lo que significa que fueron de intensidad leve) y los tipos de posibles reacciones adversas que experimentaron estas personas fueron similares a los observados en estudios anteriores de gantenerumab. Ninguna de las personas que tomaron gantenerumab o placebo presentó una posible reacción adversa grave.

## 1. Información general sobre este estudio

### ¿Por qué se llevó a cabo este estudio?

Los estudios han demostrado que las personas con enfermedad de Alzheimer tienen concentraciones anormales de proteína amiloide, que se agrupan formando pequeños agregados (oligómeros) y grumos (placas de amiloide) en el encéfalo.

La enfermedad de Alzheimer progresa en etapas, pero cada persona la experimenta de manera diferente. Los síntomas progresan desde un deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer en los estadios iniciales, hasta una demencia que afecta gravemente a la vida diaria en los estadios posteriores de la enfermedad.

Algunas personas tienen niveles anormales de proteína amiloide, pero no presentan cambios en su capacidad de pensamiento y memoria (=cognición) o presentan solo cambios muy sutiles. Se considera que estas personas están en riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer o pueden encontrarse en estadios muy iniciales de la enfermedad de Alzheimer.

El estudio SKYLINE se realizó para comprobar si el medicamento del estudio, denominado gantenerumab, serviría para prevenir o ralentizar el desarrollo de los síntomas relacionados con la enfermedad de Alzheimer en personas en riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer o en estadios muy iniciales de la enfermedad. El estudio se interrumpió antes de tiempo cuando solo se habían recogido datos de un número limitado de personas (25) que recibieron el fármaco del estudio, ya fuera gantenerumab o un placebo, durante un máximo de 27 semanas.

### ¿Cuál fue el medicamento del estudio?

En el estudio SKYLINE se probó un medicamento llamado «gantenerumab».

- Gantenerumab es un tipo de anticuerpo monoclonal, lo que significa que es un tipo de medicamento que ayuda al sistema inmunitario a reconocer y eliminar específicamente la proteína amiloide nociva que está relacionada con la enfermedad de Alzheimer.
- Gantenerumab se administró a personas mediante inyección en su domicilio o en un centro del estudio.

Gantenerumab se comparó con un «placebo».

- El placebo tenía el mismo aspecto que gantenerumab, pero no contenía ningún medicamento real. Esto significa que no ejerció ningún efecto farmacológico en el organismo.
- Los investigadores compararon gantenerumab con un placebo para poder demostrar cuáles de los efectos beneficiosos o las posibles reacciones adversas podían estar causadas realmente por el medicamento.
- Las personas que recibieron placebo se consideraron un «grupo de referencia». La comparación entre el grupo de referencia y el grupo que recibió gantenerumab permite determinar mejor si los beneficios y las posibles reacciones adversas observados en las personas que recibieron gantenerumab estaban causados por el medicamento y no era probable que debieran al azar.

## ¿Qué querían averiguar los investigadores?

---

- Los niveles anormales de amiloide en el cerebro están asociados a la enfermedad de Alzheimer. En estudios anteriores se sugirió que gantenerumab era eficaz para eliminar la proteína amiloide del cerebro, lo que hipotéticamente prevendría o ralentizaría el desarrollo de los síntomas asociados a la enfermedad de Alzheimer. Los investigadores realizaron este estudio para comparar gantenerumab con un placebo y comprobar si gantenerumab podría ser eficaz si se administrara a personas mayores con niveles anormales de amiloide en el cerebro, pero sin cambios o con cambios muy sutiles en la capacidad de pensamiento y la memoria (=cognición), es decir, en personas consideradas en riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer o en estadios muy iniciales de la enfermedad, durante un máximo de 4 años. (Consulte el apartado 4 «¿Cuáles fueron los resultados del estudio?»).
- También querían averiguar la seguridad de gantenerumab, para lo cual comprobaron cuántas personas tratadas con gantenerumab presentarían posibles reacciones adversas y determinaron su gravedad, en comparación con las posibles reacciones adversas observadas en las personas que recibieron un placebo.

### **Las principales preguntas que querían responder los médicos investigadores eran las siguientes:**

1. ¿Sirve gantenerumab para prevenir o ralentizar el desarrollo de los síntomas asociados a la enfermedad de Alzheimer cuando se administra a personas en riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer o en estadios muy iniciales de la enfermedad durante un periodo de hasta 4 años?
2. ¿Cuáles son las posibles reacciones adversas de gantenerumab cuando se administra a personas en riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer o en estadios muy iniciales de la enfermedad durante un periodo de hasta 4 años?

## ¿De qué tipo de estudio se trató?

---

Se trató de un estudio de «fase 3». Esto significa que gantenerumab se había evaluado en una cifra menor de personas con enfermedad de Alzheimer antes del comienzo de este estudio.

En este estudio, estaba previsto que aproximadamente 1200 personas en riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer o en estadios muy iniciales de la enfermedad tomaran gantenerumab o un placebo. La finalidad era averiguar si gantenerumab previene o ralentiza el desarrollo de los síntomas asociados a la enfermedad de Alzheimer en personas en riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer o en estadios muy iniciales de la enfermedad, y conocer la seguridad de gantenerumab. Sin embargo, como el estudio se interrumpió antes de tiempo, solo 25 personas recibieron gantenerumab o un placebo.

Este estudio fue «aleatorizado», lo que significa que se decidió al azar si las personas recibían placebo o gantenerumab, como a cara o cruz. La elección al azar de los medicamentos del estudio que reciben los participantes hace que sea más probable que los tipos de personas incluidas en ambos grupos (p. ej., edad y raza) sean similares. Aparte de los medicamentos exactos evaluados en cada grupo, todos los demás aspectos relacionados con la asistencia fueron idénticos entre los grupos.

Este estudio se realizó para comparar los resultados de las personas que tomaron un placebo con los resultados de las personas que tomaron gantenerumab.

Este estudio también fue «doble ciego». Esto significa que ni las personas que participaban en el estudio ni los investigadores sabían quién recibía placebo o gantenerumab. Esto se hizo para garantizar que los resultados del estudio no se vieran influidos en modo alguno.

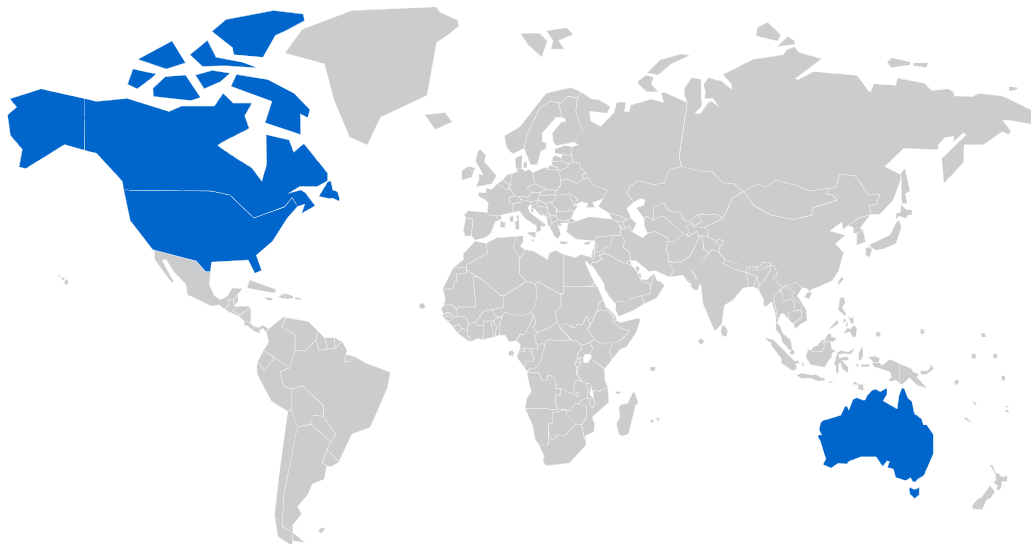
### **¿Cuándo y dónde se llevó a cabo el estudio?**

---

El estudio SKYLINE comenzó en abril de 2022 y se interrumpió antes de tiempo porque gantenerumab no funcionó tan bien como se esperaba a tenor de otros dos estudios (denominados GRADUATE I y GRADUATE II) que estaban investigando gantenerumab en personas con enfermedad de Alzheimer precoz. En este resumen se presentan los resultados del estudio hasta el momento de su interrupción en marzo de 2023.

Debido a su interrupción temprana, el estudio SKYLINE solo se llevó a cabo en 12 centros de estudio de 3 países en Australia y Norteamérica. En un principio estaba previsto que participaran en el estudio más países y centros.

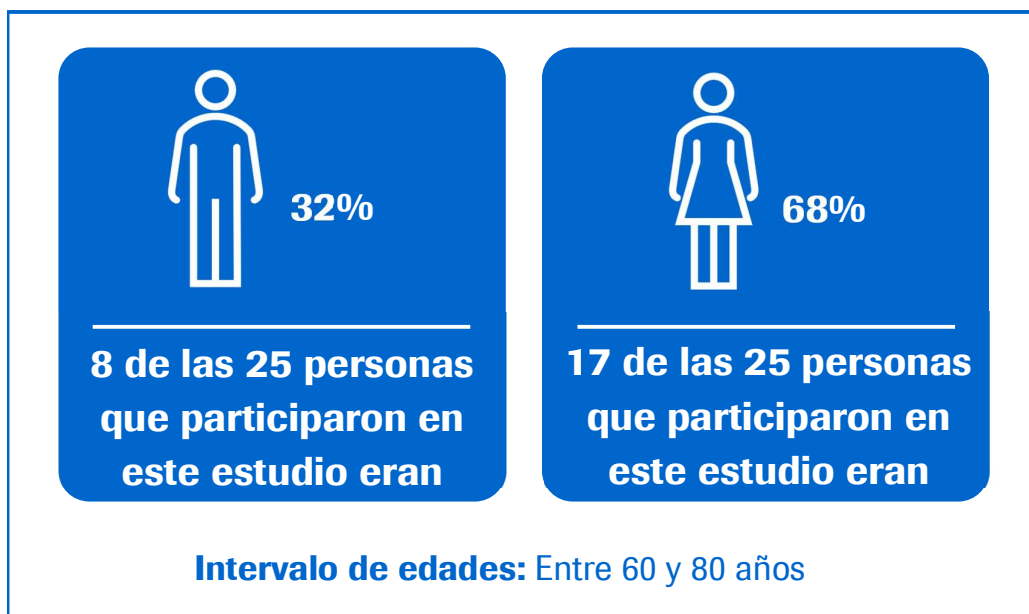
El mapa siguiente indica los países donde se llevó a cabo cualquiera de las partes de este estudio. Los países fueron los siguientes:



- Australia
- Canadá
- Estados Unidos de América

## 2. ¿Quién participó en este estudio?

En el estudio SKYLINE participaron 25 de los 1200 adultos previstos en riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer o en estadios muy iniciales de la enfermedad y recibieron gantenerumab o un placebo durante el estudio.



En el estudio pudieron participar pacientes que:

- Tuvieran entre 60 y 80 años al comienzo del estudio.
- Tuvieran niveles anormales de proteína amiloide en el cerebro, confirmados por una de las pruebas siguientes:
  - Análisis del líquido cefalorraquídeo, obtenido con una aguja introducida entre dos vértebras en la parte inferior de la espalda; o
  - Escáner cerebral.
- No presentaran síntomas de la enfermedad de Alzheimer y no se les hubiera diagnosticado enfermedad de Alzheimer precoz (incluidas personas con deterioro cognitivo leve o demencia leve debidos a la enfermedad de Alzheimer); y
- Estuvieran en contacto frecuente con un acompañante en el estudio que pudiera facilitar información sobre la evolución del participante.

En el estudio no pudieron participar pacientes que:

- Tuvieran otras enfermedades causadas por una función anormal del cerebro; o
- Tuvieran otras enfermedades, como cáncer, enfermedades cardíacas, hepáticas, inmunitarias y metabólicas, que no estuvieran bien controladas.

### 3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?

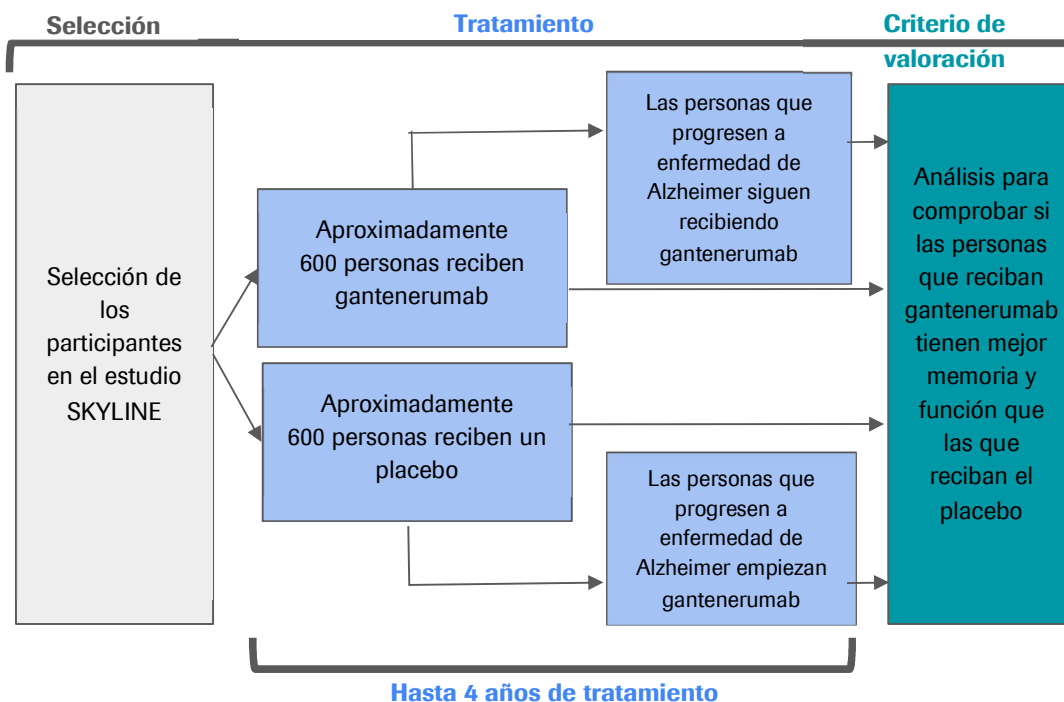
Durante el estudio SKYLINE, los participantes se dividieron al azar en dos grupos y recibieron un placebo o gantenerumab. Ni las personas que participaron en el estudio ni los investigadores sabían qué grupo estaba recibiendo placebo y qué grupo estaba recibiendo gantenerumab.

La dosis de gantenerumab se aumentó lentamente durante un periodo de 9 meses hasta alcanzar la dosis máxima de 1020 mg al mes que los investigadores querían estudiar. Este aumento lento de la dosis se hizo para intentar reducir las posibilidades de que las personas experimentaran ARIA, una reacción adversa asociada a tratamientos con anticuerpos frente al amiloide, como gantenerumab. Las personas se sometieron a controles de seguridad para verificar que era seguro aumentar la dosis.

Los participantes en el estudio podían elegir entre recibir el medicamento una vez a la semana o cada dos semanas, y entre recibirlo en casa o en el centro de estudio antes de completar 25 semanas en el estudio.

Las personas que progresaran a la fase sintomática de la enfermedad de Alzheimer recibirían gantenerumab, independientemente de que hubieran recibido gantenerumab o placebo desde el comienzo del estudio.

#### Diseño del estudio SKYLINE





## 4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

**Pregunta 1:** ¿Sirve gantenerumab para prevenir o ralentizar el desarrollo de los síntomas asociados a la enfermedad de Alzheimer cuando se administra a personas en riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer o en estadios muy iniciales de la enfermedad durante un periodo de hasta 4 años?

---

En el estudio SKYLINE, los médicos investigadores iban a utilizar una prueba denominada PACC-5 (puntuación compuesta de la cognición en Alzheimer preclínico-5 (Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite-5) para medir la eficacia de gantenerumab en la prevención o ralentización del desarrollo de los síntomas asociados a la enfermedad de Alzheimer en personas en riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer o en estadios muy iniciales de la enfermedad durante 4 años.

La puntuación de la prueba PACC-5 se calcula utilizando una combinación de puntuaciones de 5 pruebas diferentes que miden la memoria y la función de las personas en riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer o en estadios muy iniciales de la enfermedad. Estas 5 pruebas son la escala de memoria de Wechsler (Wechsler Memory Scale), la prueba de recuerdo selectivo libre y con pistas (Free and Cued Selective Reminding Test), la escala de inteligencia para adultos de Wechsler (Wechsler Adult Intelligence Scale), el Mini-Examen Cognoscitivo (Mini-Mental State Examination) y la prueba de fluidez por categorías (Mini-Mental State Examination). La puntuación de la prueba PACC-5 está comprendida entre -3 y 3, y las puntuaciones más altas significan que la persona tiene mejor memoria y función.

Como el estudio SKYLINE se interrumpió antes de tiempo, no participaron suficientes personas, nadie recibió el tratamiento durante más de 27 semanas y, por tanto, las personas que recibieron gantenerumab de forma aleatoria no alcanzaron la dosis máxima. Por esta razón, no se pueden sacar conclusiones sobre el parámetro de eficacia en este estudio.

## 5. ¿Cuáles fueron las posibles reacciones adversas?

Las posibles reacciones adversas son problemas médicos (por ejemplo, mareo) que se produjeron durante el estudio.

- Se describen en este resumen porque el médico del estudio consideró que estas posibles reacciones adversas estuvieron relacionadas con los tratamientos administrados en el estudio.
- No todas las personas que participaron en este estudio presentaron todas las posibles reacciones adversas.
- Las posibles reacciones adversas pueden ser desde leves hasta muy graves y ser diferentes en cada persona.
- Es importante saber que las posibles reacciones adversas aquí descritas corresponden exclusivamente a este estudio. Por consiguiente, las posibles reacciones adversas indicadas podrían ser diferentes de las observadas en otros estudios.
- En los apartados siguientes se enumeran las posibles reacciones adversas graves y frecuentes.

En general, 1 de las 13 (7,7%) personas que recibieron gantenerumab tuvo al menos una posible reacción adversa en comparación con 1 de las 12 (8,3%) personas que recibieron el placebo.

Todas las posibles reacciones adversas fueron leves (lo que significa que fueron fáciles de tratar en caso necesario y que las personas se recuperaron rápidamente).

### Posibles reacciones adversas graves

Una posible reacción adversa se considera «grave» si es potencialmente mortal, requiere atención hospitalaria o causa problemas duraderos.

No se produjeron posibles reacciones adversas graves durante el estudio. Nadie tuvo que dejar de tomar el medicamento del estudio debido a posibles reacciones adversas. No se produjeron muertes durante el estudio.

### Posibles reacciones adversas más frecuentes

---

Todas las posibles reacciones adversas fueron leves, lo que significa que fueron fáciles de tratar en caso necesario, y las personas se recuperaron rápidamente.

Dos posibles reacciones adversas se consideraron relacionadas con el medicamento del estudio. Estas posibles reacciones adversas fueron dolor general (notificado por una persona que recibía el placebo) y una reacción en el lugar de la inyección (notificada por una persona que recibía gantenerumab).

La reacción en el lugar de inyección es una reacción en el lugar donde se inyecta un medicamento debajo de la piel. La persona que sufrió la reacción en el lugar de inyección presentó una erupción cutánea e hinchazón.

Las anomalías en las pruebas de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA) son hallazgos de la resonancia magnética (RM) que se observan en ocasiones en personas tratadas con gantenerumab y fármacos similares a gantenerumab. Pueden cursar con o sin síntomas.

Hay dos tipos de ARIA: 1) ARIA-E, que consiste en la acumulación transitoria de líquido en el cerebro, y 2) ARIA-H, que es una pequeña hemorragia dentro del cerebro o en su superficie.

Ninguna de las personas que participaron en el estudio tuvo un episodio de ARIA-E. Una persona tratada con gantenerumab tuvo un episodio de ARIA-H después del inicio del estudio y no presentó ningún síntoma, de modo que no fue necesario tomar medidas adicionales.

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

Dado que el estudio SKYLINE se interrumpió antes de tiempo, los resultados son limitados y no se pueden extraer conclusiones sobre si gantenerumab sería eficaz para prevenir o ralentizar el desarrollo de los síntomas asociados a la enfermedad de Alzheimer en personas en riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer o en estadios muy iniciales de la enfermedad.

Ningún estudio individual puede darnos toda la información sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Se necesita la participación de muchas personas en un gran número de estudios para averiguar todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de los obtenidos en otros estudios con el mismo medicamento.

- **Esto significa que no debe tomar decisiones basadas en este resumen; hable siempre con su médico antes de tomar decisiones relacionadas con su tratamiento.**

## 7. ¿Está previsto realizar otros estudios?

Por el momento no está previsto efectuar otros estudios con gantenerumab.

## 8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Puede encontrar más información sobre este estudio en los siguientes sitios web:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05256134>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-001184-25/ES>
- <https://forpatients.roche.com/>

Si desea más información sobre los resultados de los estudios GRADUATE I y GRADUATE II, puede consultarlos en resúmenes independientes:

- GRADUATE I:  
<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/efficacy-and-safety-study-of-gantenerumab-in-participants-with-e.html>
- GRADUATE II:  
<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/safety-and-efficacy-study-of-gantenerumab-in-participants-with-e.html>

### ¿A quién puedo dirigirme si tengo preguntas sobre este estudio?

Si después de leer este resumen aún le quedan preguntas:

- Visite la plataforma ForPatients y rellene el formulario de contacto – <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/a-study-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-gantener-84528.html>
- Póngase en contacto con un representante de la oficina local de Roche.

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

- Hable con el médico investigador o con el personal del estudio en el hospital o en el centro del estudio.

Si tiene preguntas sobre su propio tratamiento:

- Hable con el médico responsable de su tratamiento.

### ¿Quién ha organizado y financiado este estudio?

Este estudio ha sido organizado y financiado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, con sede en Basilea, Suiza.

### Título completo del estudio y demás información identificativa

El título completo de este estudio es: «Estudio en fase III, multicéntrico, randomizado, de grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de gantenerumab en participantes en riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer o en estadíos muy iniciales de la enfermedad».

El estudio se conoce como «SKYLINE».

- El código del protocolo correspondiente a este estudio es: WN42444.
- El identificador de este estudio en ClinicalTrials.gov es: NCT06256134.
- El número EudraCT de este estudio es: 2021-001184-25.