

# ForPatients

by Roche

Esclerosis Múltiple (EM) Esclerosis múltiple primaria progresiva

## WO40404 Ensayo clínico para comparar la seguridad y la eficacia de ocrelizumab con placebo en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva primaria (EMPP)

Estudio de fase IIIb, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de ocrelizumab en adultos con esclerosis múltiple progresiva primaria

**Trial Status**

Activo, no admitiendo

**Trial Runs In**

23 Countries

**Trial Identifier**

NCT04035005 2023-505980-36-00  
WA40404

La información se obtuvo directamente de sitios web de registros públicos, como ClinicalTrials.gov, EuClinicalTrials.eu, ISRCTN.com, etc., y no se ha editado.

### Official Title:

Estudio de fase IIIb, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de ocrelizumab en adultos con esclerosis múltiple progresiva primaria

### Trial Summary:

En este estudio se evaluará la eficacia y la seguridad del ocrelizumab ( Ocrevus®) en comparación con el placebo en participantes con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP), incluidos los participantes en estadio tardío de la enfermedad. Este estudio se centra en la progresión de la discapacidad en el límite superior. Este estudio consistirá en las siguientes fases: selección, tratamiento a doble ciego, seguimiento 1 (FU1), una extensión de etiqueta abierta (OLE) opcional, seguimiento 2 (FU2) y monitoreo de células B (BCM).

**Hoffmann-La Roche**

Sponsor

**Fase 3**

Phase

**NCT04035005 2023-505980-36-00 WA40404**

Trial Identifiers

### Eligibility Criteria:

**Gender**

All

**Age**

#18 Years & # 65 Years

**Healthy Volunteers**

No

## 1. ¿Por qué es necesario este estudio?

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad en la que el sistema inmunitario ataca la cubierta protectora de las fibras nerviosas del cerebro y de la médula espinal. Esto provoca problemas de comunicación entre el cerebro y el resto del cuerpo. La EM se encuentra en un estado «activo» cuando el sistema inmunitario ataca a las fibras nerviosas y causa síntomas. Los síntomas incluyen inestabilidad, cansancio, debilidad, visión borrosa y sensación de hormigueo. La esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) es una forma de EM de inicio lento y cuyos síntomas empeoran de forma constante. Por el momento, la EM no tiene cura.

Este estudio está probando un medicamento llamado ocrelizumab. El ocrelizumab está autorizado por las autoridades sanitarias (como la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos) para el tratamiento de la EMPP. Los estudios demuestran que el ocrelizumab puede ayudar a las personas con EMPP a mantener su capacidad de utilizar las manos, los brazos y los hombros (conocida como «función de las extremidades superiores») durante más tiempo, pero se necesita más información.

El objetivo de este estudio es evaluar cómo actúa el ocrelizumab para estabilizar o mejorar los signos y síntomas de la EMPP en comparación con un medicamento que no contiene principios activos (placebo). También se analizarán la seguridad y la eficacia del funcionamiento del ocrelizumab para mantener la función de las extremidades superiores en comparación con el placebo en pacientes con EMPP.

## 2. ¿Quién puede participar en el estudio?

Las personas de entre 18 y 65 años con EMPP pueden participar en este estudio si tienen una puntuación en la escala EDSS de entre 3,0 (discapacidad leve-moderada sin problemas para caminar) y 8,0 (limitadas a una cama o silla con cierto uso de los brazos) y pueden completar la prueba 9-HPT en un plazo de entre 25 segundos y 4 minutos, con cada mano.

Es posible que las personas no puedan participar en este estudio si reciben o han recibido ciertos tratamientos con anterioridad, incluido el ocrelizumab. Ciertos trastornos médicos, como infecciones activas, otras enfermedades del cerebro o de la médula espinal, problemas cardíacos, hepáticos o pulmonares, cáncer o la imposibilidad de someterse a una RM también impedirán la participación. No pueden participar en el estudio mujeres embarazadas o en período de lactancia.

## 3. ¿Cómo funciona este estudio?

Las personas completarán pruebas de selección para comprobar si pueden participar en el estudio. El período de selección tendrá lugar 6 meses antes del inicio del tratamiento.

# ForPatients

*by Roche*

El estudio consta de dos fases de tratamiento. En la primera fase, se asignará aleatoriamente (como a cara o cruz) a todas las personas que se unan a este estudio a 1 de los 2 grupos y se les administrará ocrelizumab o placebo en forma de goteo en una vena (infusión) 6 veces durante unos 2 años y medio.

Los participantes tendrán la misma probabilidad de ser asignados a un grupo o al otro.

La primera fase es «controlada con placebo» y doble ciego. «Controlada con placebo» significa que los participantes se incluyen en un grupo que va a recibir un medicamento o en un grupo que va a recibir «placebo» (un medicamento que no contiene principios activos pero que tiene el mismo aspecto que el medicamento del estudio). La comparación de los resultados de los diferentes grupos ayuda a los investigadores a saber si los cambios observados se deben al medicamento del estudio o si son fruto del azar. «Doble ciego» significa que ni los participantes en el estudio ni el equipo que lo dirige sabrán qué tratamiento se está administrando hasta que finalice el estudio. Esto se hace para asegurarse de que los resultados del tratamiento no se vean afectados por lo que las personas esperan del tratamiento recibido. Sin embargo, el médico del estudio puede averiguar en qué grupo se encuentra el participante si la seguridad de los participantes está en riesgo.

Después de esta fase, los participantes que cumplan los criterios y acepten continuar el tratamiento se incorporarán a la segunda fase y se les administrará ocrelizumab en forma de goteo en una vena (infusión) durante al menos otras 4 dosis. La segunda fase es «sin enmascaramiento», lo que significa que todas las personas implicadas, incluidos el participante y el médico del estudio, sabrán que se ha administrado ocrelizumab.

Durante este estudio, el médico del estudio verá a los participantes dos veces durante el primer mes de tratamiento y luego cada 3 o 6 meses para comprobar la eficacia del tratamiento y los efectos no deseados que puedan presentar los participantes. Los participantes tendrán una visita de seguimiento 6 meses después de finalizar el tratamiento del estudio, durante la cual el médico del estudio comprobará si el participante se encuentra bien. El tiempo total de participación en el estudio será de un máximo de 10 años y medio. Los participantes tienen derecho a suspender el tratamiento del estudio y a abandonarlo en cualquier momento, si así lo desean.

## **4. ¿Cuáles son los principales resultados medidos en este estudio?**

Los principales resultados medidos en el estudio para evaluar si el medicamento ha funcionado corresponden al tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de la función de las extremidades superiores en un 20 %, determinado mediante la prueba de clavijas con 9 orificios (9-HPT), o al tiempo transcurrido hasta que la capacidad física empeora, medido mediante una puntuación en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS).

Otros resultados clave que se miden en el estudio son:

- Alteraciones detectadas mediante gammagrafía cerebral (resonancia magnética nuclear; RM)
- La cantidad y la gravedad de los efectos no deseados
- Cómo llega el ocrelizumab a diferentes partes del cuerpo, y cómo el cuerpo cambia y se deshace de él
- Cómo afecta el ocrelizumab al sistema inmunitario

## **5. ¿Existen riesgos o beneficios por participar en este estudio?**

Participar en el estudio puede hacer que los pacientes se sientan mejor o no. Sin embargo, la información recogida en el estudio podría ayudar a otras personas con enfermedades similares en el futuro.

Es posible que en el momento de realizar el ensayo no se conozcan totalmente la seguridad y la eficacia del tratamiento en estudio. El estudio implica algunos riesgos para los participantes. Sin embargo, estos riesgos no suelen ser mayores que los relacionados con la atención médica habitual o la evolución natural de la enfermedad. Se informará a las personas interesadas en participar acerca de los riesgos y los beneficios, así como de cualquier procedimiento o prueba adicional a la que deban someterse. Todos los detalles del estudio se recogerán en un documento de consentimiento informado. En este documento se facilita también información sobre los posibles efectos y otras opciones de tratamiento.

### **Riesgos asociados al medicamento del estudio**

Los participantes pueden sufrir efectos no deseados derivados del medicamento utilizado en este estudio. Estos efectos no deseados pueden ser leves o graves, e incluso potencialmente mortales, y varían de una persona a otra. Durante este estudio, los participantes se someterán a revisiones periódicas para comprobar si se producen efectos no deseados.

### **Ocrelizumab**

Se informará a los participantes sobre los efectos no deseados conocidos del ocrelizumab y los posibles efectos no deseados en función de los estudios realizados en seres humanos y de laboratorio o según el conocimiento que se tenga sobre medicamentos similares. Los efectos no deseados conocidos incluyen infecciones, niveles bajos de ciertas células inmunitarias (llamadas «linfocitos B») y de proteínas que forman parte de las defensas naturales del organismo contra infecciones u otras sustancias extrañas (conocidas como «anticuerpos») y niveles más bajos de protección frente a la vacunación.

# ForPatients

*by Roche*

El ocrelizumab y el placebo se administrarán por goteo en vena (infusión). Los efectos no deseados conocidos incluyen picor, erupción, dolor de garganta, enrojecimiento de la piel, dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, sensación de cansancio o debilidad, y náuseas y vómitos.

Los medicamentos del estudio podrían ser perjudiciales para el feto. Las mujeres y los hombres deben tomar precauciones para evitar la exposición del feto al tratamiento del estudio.

## ***Inclusion Criteria:***

- Puntuación de la EDSS en la selección y al inicio  $\geq 3,0$  a  $8,0$ , ambos inclusive
- Duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas de EM en relación con la fecha de aleatorización:

Menos de 20 años en pacientes con una puntuación de EDSS en la selección  $7,0 - 8,0$

Menos de 15 años en pacientes con una EDSS en la selección  $5,5 - 6,5$  Menos de 10

años en pacientes con una EDSS en la selección  $\leq 5,0$

- Antecedentes documentados o presencia en la selección de al menos uno de los siguientes hallazgos de laboratorio en una muestra de líquido cefalorraquídeo: índice de IgG elevado o una o más bandas oligoclonales de IgG detectadas mediante isoelectroenfoque
- Selección y 9-HPT inicial completados en  $>25$  segundos (promedio de las dos manos)
- Estabilidad neurológica durante #30 días antes del inicio
- Capacidad para completar el 9-HPT en un plazo de 240 segundos con cada mano en la selección y al inicio
- Estabilidad neurológica durante  $\geq 30$  días antes del inicio
- Los pacientes tratados previamente con inmunosupresores, inmunomoduladores u otros tratamientos inmunomoduladores deben someterse a un periodo de lavado adecuado de acuerdo con la ficha técnica local del fármaco inmunosupresor/inmunomodulador utilizado
- Mujeres en edad fértil: compromiso de practicar la abstinencia (abstenerse de mantener relaciones heterosexuales) o utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el periodo de tratamiento y durante 6 o 12 meses después de la última dosis de ocrelizumab. Se requiere el cumplimiento de los requisitos locales, si son más estrictos.
- Para pacientes mujeres sin capacidad de procrear: Las mujeres pueden ser incluidas si son quirúrgicamente estériles (es decir, histerectomía, ooforectomía bilateral completa) o posmenopáusicas, a menos que la paciente esté recibiendo una terapia hormonal para su menopausia o si son quirúrgicamente estériles

## ***Exclusion Criteria:***

- Antecedentes de EM recurrente-remitente o secundaria progresiva en la selección
- Infección oportunista grave confirmada, incluida: infección bacteriana, viral, fúngica, micobacteriana activa u otra infección, incluida tuberculosis o enfermedad micobacteriana atípica
- Pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) o con un alto grado de sospecha de esta enfermedad
- Neoplasia maligna activa conocida o en seguimiento activo para detectar la recurrencia de la neoplasia maligna
- Estado inmunocomprometido

# ForPatients

*by Roche*

- Administración de una vacuna de microorganismos vivos atenuados en las 6 semanas previas a la aleatorización
- Incapacidad para realizar una RM o contraindicación de la administración de gadolinio.
- Pacientes que requieren tratamiento sintomático de la EM y/o fisioterapia y que no están en un régimen estable. Los pacientes no deben iniciar un tratamiento sintomático de la EM ni fisioterapia en las 4 semanas siguientes a la aleatorización.
- Contraindicaciones de la premedicación obligatoria para las reacciones relacionadas con la infusión, como:
  - Psicosis no controlada por corticosteroides y glaucoma de ángulo cerrado para antihistamínicos
  - Presencia conocida de otros trastornos neurológicos
  - Embarazo o lactancia, o intención de quedarse embarazada durante el estudio y durante 6 o 12 meses después de la última infusión del fármaco del estudio
  - Carencia de acceso venoso periférico.
  - Enfermedad significativa no controlada, como enfermedad cardiovascular, pulmonar, renal, hepática, endocrina o gastrointestinal, o cualquier otra enfermedad importante que pueda impedir la participación del paciente en el estudio
  - Cualquier enfermedad concomitante que pueda requerir tratamiento prolongado con corticoesteroides sistémicos o inmunodepresores en el transcurso del estudio
  - Antecedentes de alcoholismo u otras drogas
  - Antecedentes de inmunodeficiencia primaria o secundaria
  - Tratamiento con cualquier fármaco en investigación en las 24 semanas previas a la selección (Visita 1) o 5 vidas-medias del fármaco en investigación (lo que suponga más tiempo), o tratamiento con cualquier procedimiento experimental para la EM
  - Tratamiento previo con tratamientos dirigidos a los linfocitos B  
Cualquier tratamiento previo con trasplante de médula ósea y trasplante de células madre hematopoyéticas
  - Antecedentes previos de trasplante o tratamiento antirrechazo
  - Tratamiento con Ig i.v. o plasmaféresis en las 12 semanas previas a la aleatorización
  - Tratamiento con corticosteroides sistémicos en las 4 semanas anteriores a la selección
  - hCG sérica positiva medida en la selección o #-hCG en orina positiva al inicio
  - Pruebas de detección de hepatitis B positivas
  - Cualquier criterio de exclusión adicional según la etiqueta local de ocrelizumab (Ocrevus®), si es más estricto que cualquiera de los anteriores
  - Falta de actividad de RMN en la selección/al inicio si ya se han inscrito más de 650 pacientes sin actividad de RMN, según lo definido por lesión(es) Gd+ en T1 y/o lesión(es) en T2 nueva(s) y/o aumentada(s) en la selección, para garantizar que se aleatorizarán al menos 350 pacientes con actividad de RMN

## Criterios de elegibilidad para la fase de extensión abierta:

- Completaron la fase de tratamiento a doble ciego del ensayo o han recibido PDP de OCR en la fase FU1 y que, en opinión del investigador, pueden beneficiarse del tratamiento con Ocrelizumab. Los pacientes que se retiraron del tratamiento del estudio y recibieron otro tratamiento modificador de la enfermedad (TME) o ocrelizumab comercial no podrán ingresar en la fase de OLE.
- Cumplir los criterios de repetición del tratamiento para el ocrelizumab
- Mujeres en edad fértil: compromiso de practicar la abstinencia (abstenerse de mantener relaciones heterosexuales) o utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el periodo de tratamiento y durante 6 o 12 meses después de la última dosis de ocrelizumab. Se requiere el cumplimiento de los requisitos locales, si son más estrictos.
- Para pacientes mujeres sin capacidad de procrear: Las mujeres pueden ser incluidas si son quirúrgicamente estériles (es decir, histerectomía, ooforectomía bilateral completa) o

# ForPatients

*by Roche*

posmenopáusicas a menos que la paciente esté recibiendo una terapia hormonal para su menopausia o si son quirúrgicamente estériles