

Resumen de los resultados de los ensayos clínicos

Análisis de diferentes dosis de un nuevo medicamento (fenebrutinib) y su efecto sobre el ritmo cardíaco (intervalo QT) en personas sanas

Consulte el final del resumen para ver el título completo del estudio.

Sobre este resumen

En este documento se resumen los resultados de un ensayo clínico (denominado "estudio").

Este resumen está escrito para:

- Miembros del público
- Personas que participaron en el estudio

Este resumen se basa en la información de la que se disponía en el momento de su redacción.

El estudio se inició en abril de 2021 y finalizó en agosto de 2022. Este resumen se redactó una vez finalizado el estudio.

Un solo estudio no puede decirnos todo lo que hay que saber sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Hacen falta muchas personas en varios estudios para saber todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes 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 cualquier decisión sobre su tratamiento.**

Contenido del resumen

1. Información general sobre este estudio
2. ¿Quiénes participaron en este estudio?
3. ¿Qué pasó durante el estudio?
4. ¿Qué resultados se obtuvieron?
5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?
6. ¿Cómo ha contribuido este estudio a la investigación?
7. ¿Está previsto hacer otros estudios?
8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Damos las gracias a quienes participaron en este estudio

Las personas que participaron en este estudio han ayudado a los investigadores a responder preguntas importantes sobre fenebrutinib.

Información principal sobre este estudio

- Este estudio se realizó para analizar diferentes dosis de un nuevo medicamento (fenebrutinib) y su efecto sobre el intervalo QT en personas sanas.
- Las personas que se incorporaron a la parte A del estudio recibieron fenebrutinib. Las personas que se incorporaron a la parte B recibieron fenebrutinib, un placebo (un comprimido sin ningún medicamento) y moxifloxacino (un medicamento aprobado que se sabe que afecta al ritmo cardíaco).
- En este estudio participaron 101 personas de un país, los EE. UU.
- El principal hallazgo fue que fenebrutinib no afectó al ritmo cardíaco de ninguna manera causante de preocupación.
- Nadie en este estudio tuvo efectos secundarios serios. Fenebrutinib en la dosis baja y en la dosis alta causó efectos adversos (no graves) a 4 personas cada uno.

1. Información general sobre este estudio

¿Por qué se realizó este estudio?

La esclerosis múltiple (EM) afecta principalmente al sistema nervioso central (SNC), que incluye el cerebro y la médula espinal. Dado que el SNC coordina muchas funciones corporales, los efectos de la EM pueden afectar a casi todas las partes del organismo.

La enfermedad puede causar una amplia variedad de síntomas. No todos tendrán todos los síntomas, y pueden variar en gravedad con el tiempo.

Investigaciones recientes han demostrado que las células inmunitarias (linfocitos B, células mieloides y microglía) desempeñan funciones importantes en esta enfermedad.

Los linfocitos B pueden convertirse en células productoras de anticuerpos. En el estado de EM, crean anticuerpos que dañan la cubierta protectora (mielina) de los nervios. Los linfocitos B también actúan como mensajeros de otras células inmunitarias y pueden enviar señales que causan más daño a los nervios.

Las células mieloides y la microglía se suman a la hinchazón en curso (inflamación) observada en la EM. Estas células son los principales cuidadores de nuestro cerebro y médula espinal en estado sano. En el estado de EM, las células mieloides y la microglía pueden descomponer la mielina. También pueden liberar sustancias nocivas y enviar señales que dañan aún más los nervios.

La EM no tiene cura. Los tratamientos aprobados disponibles pueden retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida. Los tratamientos vienen acompañados de efectos secundarios, algunos graves, que deben ser controlados. Los investigadores siguen buscando mejores tratamientos.

Fenebrutinib es un medicamento experimental que los investigadores están analizando. En otros estudios se han obtenido resultados alentadores en relación con la EM. Aún quedan por realizar varios estudios para conocer mejor fenebrutinib.

Este estudio se realizó para averiguar si fenebrutinib afectaba al latido cardíaco o al ritmo cardíaco. Para averiguarlo, los investigadores realizaron una prueba para medir una parte de la señal eléctrica del corazón llamada "intervalo QT" en personas tratadas con fenebrutinib.

Se sabe que muchos medicamentos aumentan el intervalo QT. Los médicos necesitan saber qué medicamentos pertenecen a esta categoría, de modo que se pueda controlar a los pacientes para detectar un aumento del riesgo de efectos secundarios relacionados con el corazón.

¿Cuál era el medicamento del estudio?

Fenebrutinib: Este fue el medicamento en estudio. Se trata de un tipo de medicamento llamado "inhibidor de la tirosina-cinasa de Bruton" o "inhibidor de la BTK". Ha demostrado ser prometedora en "enfermedades autoinmunitarias", donde el propio sistema inmunitario del cuerpo se ataca a sí mismo. Los investigadores están estudiando actualmente este medicamento para ver si puede ayudar a tratar la EM.

La BTK es una proteína que ayuda a activar ciertas células inmunitarias, como los linfocitos B, las células mieloides y la microglía. La activación incorrecta de estas células causa EM en algunas personas. Al desactivar la BTK, fenebrutinib podría controlar estas células inmunitarias y reducir el daño causado por la enfermedad.

Moxifloxacino: Este fue un medicamento utilizado como "control positivo" en este estudio. Se trata de un tipo de antibiótico que se sabe que afecta al intervalo QT. Se administró moxifloxacino a los participantes en el estudio para confirmar que se podía medir un aumento notable del intervalo QT en los participantes en el estudio.

El intervalo QT se mide mediante una prueba de electrocardiografía (ECG). Es una medida del tiempo que tarda el músculo cardíaco en contraerse y luego recuperarse. Este es el tiempo que tarda un impulso eléctrico en desplazarse de una sección del corazón a otra.

Placebo: En este estudio, algunas personas recibieron tratamiento con un "placebo" en lugar del medicamento real. El placebo parecía la medicina real, pero no contenía ninguna medicina. Los investigadores querían comparar los tratamientos para averiguar el efecto de la medicina real.

¿Qué querían averiguar los investigadores?

Este estudio constó de dos partes: la parte A y la parte B.

En la parte A, las principales preguntas que los investigadores querían responder eran:

1. ¿Era seguro y podía la gente tolerar una dosis única de fenebrutinib en función de los efectos secundarios?
2. ¿Qué ocurrió con las concentraciones de fenebrutinib en el organismo en diferentes momentos después de tomar el medicamento?

En la parte B, la pregunta principal que los investigadores querían responder era:

3. ¿Tiene fenebrutinib algún efecto sobre el intervalo QT?

¿Qué tipo de estudio fue?

Estudio de fase 1

Este fue uno de los primeros estudios realizados en personas para analizar el medicamento. El objetivo era analizar dosis diferentes y buscar efectos secundarios para ver si las dosis analizadas podían ser toleradas por las personas.

Estudio aleatorizado

Se trató de un tipo de estudio en el que se decidió por casualidad quién se incorporaba a cada grupo de tratamiento. Fue como tirar una moneda para decidir a qué grupo unirse. Esto se hizo para reducir el sesgo en los resultados del estudio.

Estudio con doble enmascaramiento (en inglés: double-blind study)

En este estudio, ni las personas del estudio ni los investigadores sabían quién estaba recibiendo qué tratamiento. Esto se hizo para reducir el sesgo en los resultados del estudio.

Estudio comparativo con placebo

En este estudio, algunas personas recibieron el tratamiento real, mientras que otras recibieron un placebo, que parecía el tratamiento real pero no tuvo ningún efecto medicinal. Esto se hizo para que los investigadores pudieran ver el efecto real de la medicina del estudio - en lugar del efecto de la creencia de que usted está siendo tratado.

Estudio con control positivo

Un control positivo es un tratamiento que ya se sabe que produce un determinado efecto. Si el tratamiento de control positivo muestra los efectos esperados, confirma que el efecto puede detectarse en el estudio. Esto significa que el estudio se configuró correctamente para medir el efecto, incluso si otro medicamento (el medicamento del estudio) no genera el efecto.

Estudio de dosis ascendentes

En este tipo de estudios, el primer grupo recibe el tratamiento del estudio en una dosis baja. Los investigadores los controlan de cerca para detectar efectos secundarios o reacciones. Si la dosis evaluada resulta segura, el siguiente grupo recibe una dosis mayor.

Estudio cruzado

En un "estudio cruzado", las personas reciben diferentes tratamientos en un orden específico, a lo largo del tiempo. Después de un "periodo de reposo farmacológico" para permitir que el primer tratamiento salga del organismo, cada grupo pasa (o cambia) a otro tratamiento. Este tipo de estudio permite a los investigadores comparar diferentes tratamientos en una misma persona. También se ha diseñado para demostrar que la secuencia de obtención de los tratamientos no afecta a los resultados.

¿Cuándo y dónde tuvo lugar el estudio?

El estudio se inició en abril de 2021 y finalizó en agosto de 2022. Este resumen se redactó una vez finalizado el estudio.

El estudio tuvo lugar en un centro del estudio de un país, los EE. UU.

2. ¿Quién participó en este estudio?

Parte A

Dieciséis personas se incorporaron a la parte A. Tenían entre 24 y 60 años. Trece (81 %) eran varones y tres (19 %) eran mujeres.

Parte B

Ochenta y cinco personas se unieron a la parte B. Tenían entre 22 y 60 años. Sesenta y cinco personas (77 %) eran varones y veinte (24 %) eran mujeres.

Las personas podían participar en el estudio si cumplían todas las condiciones siguientes:

- Varones y mujeres de entre 18 y 60 años de edad que no pueden quedarse embarazadas ni dejar embarazadas a sus parejas
- Las mujeres no estaban embarazadas ni amamantando
- Satisfacen el cociente altura/peso (IMC 18-31 kg/m²)
- En buen estado de salud (antecedentes médicos, ECG, constantes vitales)
- Los resultados de los análisis de sangre estuvieron dentro del intervalo normal (análisis clínicos)
- Resultados negativos en las pruebas de detección del fármaco

Las personas no podían participar en el estudio si cumplían alguna de las condiciones siguientes:

- Antecedentes o presencia de enfermedades no permitidas en el estudio
- Antecedentes de cirugía o cualquier afección gástrica o gastrointestinal que pudiera afectar a la absorción del medicamento en estudio
- Antecedentes de drogadicción o alcoholismo en el último año
- Uso de cualquier medicamento (con o sin receta o en investigación) durante un periodo restringido
- Uso de tabaco o productos que contengan nicotina durante un periodo restringido
- Comer o beber cualquier cosa con pomelo, alcohol o cafeína cuando no estaba permitido
- Donación de sangre, pérdida de sangre o recepción de hemoderivados durante un periodo restringido

3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?

Parte A

Selección: los investigadores hicieron preguntas e hicieron pruebas médicas para ver si las personas interesadas en incorporarse al estudio cumplían todas las condiciones del estudio. Esto ocurrió hasta 28 días antes de que comenzara el estudio.

Tratamiento: las personas que cumplieron las condiciones del estudio fueron ingresadas en el centro del estudio un día antes del tratamiento (día -1). Al día siguiente (día 1), las personas fueron asignadas aleatoriamente al tratamiento con fenebrutinib o placebo. El día 3, todos se fueron a casa.

Los participantes en el estudio recibieron una dosis única de tratamiento (fenebrutinib o placebo) por la mañana, tras permanecer en ayunas durante al menos 8 horas. El grupo 1 recibió 400 miligramos (mg) y el grupo 2 recibió 700 mg. Seis personas recibieron

fenebrutinib y dos placebo en cada grupo. Los tratamientos consistieron en comprimidos tomados por vía oral con agua.

Seguimiento: las personas del estudio recibieron una llamada telefónica de seguimiento del centro del estudio 5 días después del tratamiento, para que los investigadores pudieran plantear más preguntas relacionadas con la salud.

Parte B

Cribado: las personas se sometieron a cribado igual que en la parte A.

Tratamiento: Hubo cuatro tratamientos:

- Tratamiento A: Fenebrutinib 400 mg
- Tratamiento B: Fenebrutinib 700 mg
- Tratamiento C: 400 mg de moxifloxacino
- Tratamiento D: Placebo

Grupos de tratamiento: se asignó aleatoriamente a los pacientes a uno de los cuatro grupos. Los tratamientos se administraron en el siguiente orden a cada grupo:

- Grupo 1: A, B, C, D
- Grupo 2: B, C, D, A
- Grupo 3: C, D, A, B
- Grupo 4: D, A, B, C

Qué ocurrió: el día -1, las personas se incorporaron al centro del estudio. El día 1, fueron asignados aleatoriamente a cuatro grupos y recibieron su primer tratamiento. El día 9 recibieron su segundo tratamiento. El día 11 se fueron a casa.

Los pacientes regresaron al centro del estudio al cabo de 8 días como mínimo desde el último tratamiento. Repitieron el proceso anterior y recibieron el tercer y el cuarto tratamiento para sus grupos de tratamiento.

Cada tratamiento (A, B, C, D) se administró con un intervalo de al menos 8 días. Este fue el periodo de "reposo farmacológico" que permitió que el medicamento pasara a ser indetectable en el organismo antes del siguiente tratamiento.

Seguimiento: las personas del estudio recibieron una llamada telefónica de seguimiento del centro del estudio 4-6 días después del último tratamiento, para que los investigadores pudieran plantear más preguntas relacionadas con la salud.

4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

Pregunta 1: ¿Fue seguro y pudo la gente tolerar una dosis única de fenebrutinib en función de los efectos secundarios?

No se produjeron efectos secundarios graves con las dosis evaluadas en este estudio. Se notificaron algunos efectos adversos no graves con las dosis de fenebrutinib analizadas en este estudio, que se comentan con detalle en el apartado 5. Teniendo en cuenta la naturaleza de los efectos secundarios y la frecuencia con la que se producen, los investigadores decidieron que fenebrutinib podría ser tolerado con seguridad por las personas hasta la dosis máxima evaluada en este estudio.

Pregunta 2: ¿Qué ocurrió con las concentraciones de fenebrutinib en el organismo en diferentes momentos después de tomar el medicamento?

Se obtuvieron muestras de sangre en diferentes momentos de muestreo y se analizaron para determinar la presencia de fenebrutinib. La concentración máxima hallada en el organismo fue proporcional a la dosis (400 o 700 mg) administrada. Se tardó alrededor de una hora y media en alcanzar la concentración más alta en el cuerpo. Tardó entre 7 y 9 horas en caer a la mitad de la concentración más alta. Estos resultados ayudan a los investigadores a decidir con qué frecuencia se debe tomar el medicamento para que sea eficaz.

Pregunta 3: ¿Tiene fenebrutinib algún efecto sobre el intervalo QT?

Se realizó un ECG para controlar el latido cardíaco en los momentos de valoración entre 1 y 4 horas después de la administración de moxifloxacino. Se observó un aumento del intervalo QT. Esto significaba que, si se producía un aumento del intervalo QT en las personas, este podía medirse.

Los tratamientos con fenebrutinib no aumentaron el intervalo QT de manera significativa.

En este apartado solo se muestran los resultados clave de este estudio. Puede encontrar información sobre todos los demás resultados en los sitios web al final de este resumen (véase la Sección 8).

5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?

Los efectos secundarios son problemas médicos (como sensación de mareo) que ocurrieron durante el estudio.

- Si se detectaron en este estudio, se describirán en este resumen, ya que el médico del estudio consideró que estaban relacionados con los tratamientos del estudio.
- No todos los participantes en un estudio sufrirán todos los efectos secundarios.
- Los efectos adversos pueden ser de leves a muy graves y pueden ser diferentes en cada persona.
- Es importante estar al tanto de que los efectos secundarios informados en el presente son solo de este estudio. Por lo tanto, los efectos adversos que se muestran aquí pueden ser diferentes de los observados en otros estudios, o los que aparecen en los prospectos del medicamento.
- Los efectos adversos graves y frecuentes se enumerarán en los apartados siguientes si ocurrieron en este estudio.

Efectos secundarios graves

Un efecto secundario se considera "grave" si es potencialmente mortal, necesita atención hospitalaria o causa problemas duraderos.

Ninguna de las personas de este estudio notificó efectos secundarios graves.

Nadie abandonó el estudio por efectos secundarios. En este estudio no se produjeron muertes relacionadas con los efectos secundarios.

Efectos adversos más frecuentes

Algunas personas presentaron efectos secundarios que no fueron graves, pero los médicos consideraron que los tratamientos del estudio los causaron.

Parte A

Una de cada dieciséis personas (6 %) de la parte A experimentó cefalea después del tratamiento con fenebrutinib.

Parte B

Cuatro de 85 personas (5%) presentaron efectos adversos después de recibir tratamientos con 400 mg de fenebrutinib. Los efectos adversos fueron:

- Dolor de cabeza - 2 personas (2 %)
- Cambios en el sentido del gusto: hacer que los alimentos tengan un sabor extraño o causar un sabor extraño en la boca (disgeusia) - 1 persona (1 %)
- Sensación de malestar en el estómago que da la sensación de querer vomitar (náuseas) - 1 persona (1%)

Cuatro de 85 personas (5 %) presentaron efectos adversos después de recibir tratamientos con 700 mg de fenebrutinib. Una persona notificó más de un efecto adverso. Los efectos adversos fueron:

- Náuseas - 3 personas (4 %)
- Diarrea - 1 persona (1 %)
- Sensación de mareo - 1 persona (1 %)

Dos personas que recibieron placebo refirieron efectos secundarios. Una persona tuvo la sensación de que estaba a punto de desmayarse (presíncope). Otro tenía dolor de espalda.

Nadie notificó efectos secundarios no graves después del tratamiento con moxifloxacino.

Otros efectos secundarios

Puede encontrar más información sobre otros efectos secundarios (que no se muestran en las secciones anteriores) en los sitios web indicados al final de este resumen (véase la sección 8).

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

La información presentada aquí procede de un único estudio de 101 personas sanas. Estos resultados ayudaron a los investigadores a conocer mejor el fenebrutinib y sus efectos secundarios, especialmente su efecto sobre el intervalo QT.

Un solo estudio no puede decirnos todo lo que hay que saber sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Hacen falta muchas personas en varios estudios para saber todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes 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 cualquier decisión sobre su tratamiento.**

7. ¿Hay planes para otros estudios?

En el momento de redactar este resumen, todavía se estaban realizando otros estudios con la fenebrutinib.

8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Puede encontrar más información sobre este estudio en los sitios web que se indican a continuación:

- <https://www.isrctn.com/ISRCTN26497758>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/autoimmune-disorder/multiple-sclerosis/testing-different-doses-of-a-new-medicine--fenebrutinib--and-its.html>

¿A quién puedo contactar si tengo dudas sobre el estudio?

Si aún tiene dudas después de leer este resumen:

- Visite la plataforma ForPatients y complete el formulario de contacto - <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- Póngase en contacto con un representante en su oficina local de Roche.

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

- Hable con el médico del estudio o con el personal en el hospital o la clínica del estudio.

Si tiene preguntas sobre su propio tratamiento:

- Hable con el médico a cargo de su tratamiento.

¿Quién organizó y pagó este estudio?

Este estudio fue organizado y financiado por Genentech, Inc., South San Francisco, CA, EE. UU. Genentech forma parte de F. Hoffmann-La Roche Ltd., con sede en Basilea (Suiza).

Título completo del estudio y otra información de identificación

El título completo de este estudio es el siguiente:

Estudio de fase I, aleatorizado, con enmascaramiento doble y dosis únicas ascendentes, de dos partes, para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de fenebrutinib en sujetos sanos (parte A) y un estudio de fase I, aleatorizado, con dosis únicas, comparativo con placebo y con control positivo, cruzado, para evaluar el efecto de fenebrutinib sobre el intervalo QT/QTC en sujetos sanos (parte B)

El número de protocolo para este estudio es el siguiente:

GP42654

El "Número de ensayo internacional normalizado, aleatorizado y comparativo" para este estudio es:

ISRCTN26497758