

Resumen de los resultados del ensayo clínico

Un estudio para examinar un nuevo medicamento llamado “GDC-0134”, para tratar a pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

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

Acerca de este resumen

Este es un resumen de los resultados de un ensayo clínico (en este documento, se denomina “estudio”).

Este resumen se ha redactado para los siguientes destinatarios:

- Miembros del público.
- Las personas que participaron en el estudio, denominados “participantes”.

Este resumen se basa en la información conocida al momento de la redacción.

El estudio comenzó en mayo de 2016 y finalizó en marzo de 2020. Este resumen se redactó después de que el estudio había finalizado.

Ningún estudio puede informarnos todo lo relativo a los riesgos y los beneficios de un medicamento. Se necesitan muchas personas en muchos 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 único resumen.**
- **Consulte siempre a 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 sucedió durante el estudio?
4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?
5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?
6. ¿Cómo ha ayudado este estudio a la investigación?
7. ¿Hay planes para realizar otros estudios?
8. ¿Dónde puedo obtener más información?

Gracias a las personas que participaron en este estudio

Las personas que participaron han ayudado a los investigadores a responder preguntas importantes sobre la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y un medicamento del estudio llamado “GDC-0134”.

Información clave sobre este estudio

- Este estudio se realizó para averiguar la seguridad de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) al ser tratados con un nuevo medicamento de estudio.
- A algunos pacientes se les administró un medicamento llamado “GDC-0134”, mientras que a otros se les administró un placebo que no contenía ningún medicamento. Se decidió al azar qué tratamiento se administraría a cada paciente.
- Este estudio incluyó a 49 pacientes con ELA en 3 países.
- El principal hallazgo fue que existe un riesgo por tomar este medicamento. Se desconoce si este medicamento tiene algún beneficio.
- En este estudio, hubo 3 partes. Los 49 pacientes podían unirse a más de una parte del estudio:
 - Diecisiete pacientes recibieron tratamiento en la parte 1 y recibieron una dosis de medicamento en un máximo de 4 ocasiones diferentes. Nadie tuvo efectos secundarios graves causados por el medicamento del estudio.
 - Treinta pacientes recibieron tratamiento en la parte 2 y recibieron hasta 4 semanas de medicamento. Nadie tuvo efectos secundarios graves causados por el medicamento del estudio.
 - Treinta y dos pacientes recibieron tratamiento a largo plazo en la parte 3 y recibieron hasta 48 semanas de medicamento. Tres pacientes tuvieron efectos secundarios graves causados por el medicamento del estudio.
- El patrocinador decidió no seguir estudiando este medicamento.

1. Información general sobre este estudio

¿Por qué se realizó este estudio?

La esclerosis lateral amiotrófica (**ELA**) es una enfermedad incurable. Afecta aproximadamente a 3 de cada 100 000 adultos en los Estados Unidos. En general, las personas tienen entre 40 y 70 años cuando se les diagnostica por primera vez.

La ELA es una enfermedad en la que hay fallo (**degeneración**) de los nervios que controlan el movimiento del cuerpo. Esto afecta a las extremidades, el habla, la deglución y la respiración.

Los pacientes con ELA pueden progresar a un estado en el que se necesiten máquinas para ayudar a respirar. La mayoría de los pacientes con ELA mueren entre 3 y 5 años después del diagnóstico.

Solo había dos medicamentos disponibles para los pacientes con ELA en el momento de iniciar este estudio. En algunos países, solo había un medicamento disponible. Por lo tanto, hubo una necesidad de desarrollar otros medicamentos nuevos que pudieran ser mejores o más seguros.

GDC-0134 se ha probado en modelos animales. Basándose en los resultados de dichos estudios, los investigadores decidieron que GDC-0134 podría ser útil como posible nuevo medicamento en pacientes con ELA.

Este estudio se realizó para comprobar si era seguro para los pacientes con ELA tomar GDC-0134. Esta fue la primera vez que se administró GDC-0134 a los pacientes.

¿Cuál fue el medicamento del estudio?

Los investigadores han identificado una proteína en el organismo que participa en la degeneración de los nervios. Esta proteína se llama "**DLK**".

- La degeneración de los nervios por DLK puede estar implicada en varias enfermedades, incluida la ELA.
- GDC-0134 bloquea la DLK. Se conoce como "**inhibidor de la DLK**".
- GDC-0134 podría ser útil para pacientes con ELA.
- Los investigadores querían obtener información sobre los efectos de GDC-0134 en pacientes con ELA. Por lo tanto, **GDC-0134 fue el foco de este estudio**. El estudio se diseñó para observar si es seguro administrar GDC-0134 a seres humanos.

Algunos pacientes recibieron tratamiento con GDC-0134 mientras que otros recibieron **tratamiento** con placebo.

- El placebo es de forma similar a GDC-0134, pero no contenía ningún medicamento real. Esto significa que el medicamento no produjo ningún efecto en el organismo.
- Al comparar los efectos de los dos tratamientos (GDC-0134 y placebo), los investigadores querían averiguar el efecto real (en este caso, preocupaciones de seguridad) del medicamento del estudio.

¿Qué querían averiguar los investigadores?

La pregunta principal que los investigadores querían responder era la siguiente:

1. ¿En qué medida fue seguro para los pacientes con ELA recibir GDC-0134?

Otra pregunta que los investigadores querían responder fue:

2. ¿Qué le ocurre al GDC-0134 dentro del organismo?

¿Qué tipo de estudio fue este?

Se trató de un **“estudio de Fase I”**. La fase 1 significa que era uno de los estudios iniciales. De hecho, esta fue la primera vez que los pacientes recibieron tratamiento con GDC-0134.

En una parte del estudio, los pacientes recibieron varias dosis únicas, cada una separada por unas pocas semanas. La dosis comenzó a partir de una dosis baja que siguió aumentando cada vez. Cada vez que un paciente recibió una dosis, puede haber sido de GDC-0134 o de placebo. Esto se conoció como **“dosis única ascendente”** (parte 1).

En otra parte del estudio, diferentes grupos de pacientes recibieron dosis múltiples (una vez al día durante unos 28 días seguidos). El grupo de dosis más bajo comenzó su tratamiento primero. Después de que se descubriera que la dosis más baja era segura, otro grupo de pacientes recibió la siguiente dosis más alta. En cada grupo, un paciente puede haber recibido GDC-0134 o placebo. Esto se denominó **“dosis múltiples ascendentes”** (parte 2).

En la tercera parte del estudio, los pacientes recibieron dosis múltiples durante un período más largo. El tiempo más largo que los pacientes recibieron las dosis fue de aproximadamente 48 semanas (poco menos de un año). Las dosis cambiaron a lo largo de este período. En esta parte, todos los pacientes recibieron GDC-0134. Esto se conoció como **“expansión de seguridad abierta”** (parte 3).

Las partes 1 y 2 estaban **“controladas con placebo”**, lo que significa que los investigadores podrían comparar los resultados de los pacientes que recibieron el medicamento con los que recibieron el placebo, que es una píldora sin ningún medicamento.

El estudio fue **“aleatorizado”**. Eso significa que se decidió al azar quién recibió el medicamento real y quién recibió placebo en la parte 2. La elección aleatoria hace que sea más probable que los tipos de personas en ambos grupos (por ejemplo, en cuanto a edad, raza, etc.) estén en una proporción similar. En la parte 1, cada paciente fue aleatorizado cada vez que recibía una nueva dosis, por lo que el mismo paciente puede haber recibido GDC-0134 y placebo en diferentes ocasiones.

Las partes 1 y 2 del estudio eran **“a doble ciego”** (doble enmascaramiento) porque ni los pacientes ni los médicos sabían quién recibía el medicamento y quién recibía el placebo. El enmascaramiento del tratamiento es una forma de reducir cualquier inequidad (sesgo) cuando los pacientes y los médicos informan de lo que ocurrió después de que los pacientes recibieron sus tratamientos.

¿Cuándo y dónde se llevó a cabo el estudio?

El estudio comenzó en mayo de 2016 y finalizó en marzo de 2020. Este resumen se redactó después de que el estudio había finalizado.

El estudio tuvo lugar en 10 centros del estudio en 3 países:

- Canadá
- Países Bajos
- Estados Unidos

2. ¿Quiénes participaron en este estudio?

Hubo 49 pacientes únicos con ELA que participaron en este estudio. Se trataba de un estudio de 3 partes. Los pacientes podían unirse a más de una parte del estudio: Los resultados se notifican para los pacientes en cada parte del estudio:

Parte 1 17 pacientes	Parte 2 30 pacientes	Parte 3 32 pacientes
Hombres: 11 (65 %) Mujeres: 5 (35 %)	Hombres: 18 (60 %) Mujeres: 12 (40 %)	Hombres: 22 (69 %) Mujeres: 10 (31 %)
Rango de edad: de 37 a 74 años	Rango de edad: de 37 a 73 años	Rango de edad: de 38 a 76 años

Las personas podían participar en el estudio si reunían los siguientes requisitos:

- Tenían al menos 18 años.
- Eran hombres o mujeres con ELA. No importaba si el diagnóstico era posiblemente ELA, probablemente ELA o definitivamente ELA.
- Necesitaban tener cierta capacidad de fuerza muscular para respirar: capacidad vital forzada en posición vertical de al menos el 50 %.
- Necesitaban poder tomar pastillas tragándolas o comiendo el contenido de compota de manzana.
- Tenían que poder ayunar de la comida durante 8 horas antes de la administración y 2 horas después de la administración para las partes 1 y 2.

Las personas no podían participar en el estudio en los siguientes casos:

- No podían pasar una prueba de la vista o tenían otras afecciones médicas del ojo.
- Presentaban otras enfermedades determinadas causadas por la degeneración de los nervios.
- Tenían ciertas afecciones médicas.
- Tomaban otros medicamentos experimentales para la ELA. (Se permitió a los pacientes que tomaban medicamentos aprobados para la ELA seguir tomándolos siempre que la dosis fuera estable durante un período de tiempo especificado antes de iniciar el estudio).

3. ¿Qué sucedió durante el estudio?

Hubo un requisito de **hacer ayuno** para la parte 1 y los días 1 y 15 de la parte 2. Los pacientes tomaron sus tratamientos en forma de cápsula (GDC-0134 o placebo) después de un ayuno nocturno de 8 horas. No se les permitió comer nada durante 2 horas después de tomar el medicamento.

Los otros días de la parte 2 y durante la parte 3, los pacientes tomaron sus tratamientos sin tener en cuenta los alimentos.

Parte 1

Los pacientes se incorporaron a uno de dos grupos (A y B). En cada grupo, el mismo paciente recibió un tratamiento a una dosis. Después de haber pasado al menos 2 semanas, recibieron otro tratamiento a una dosis más alta. Pueden haber recibido GDC-0134 o placebo en cada nuevo nivel de dosis. Se repitió de la siguiente manera:

Grupo A: 20 mg → 40 mg → 80 mg → 160 mg.

Grupo B: 320 mg → 640 mg.

Placebo: en cada nivel de dosis, a dos pacientes del grupo se les asignó aleatoriamente el tratamiento con placebo, mientras que el resto del grupo recibió GDC-0134.

Parte 2

Los pacientes se incorporaron a diferentes grupos de dosis y fueron tratados durante 28 días. Los tratamientos (placebo o GDC-0134) se asignaron a cada paciente de forma aleatoria con una computadora. Los grupos de dosis se muestran en la tabla siguiente.

Parte 3

Todos recibieron GDC-0134 y sabían lo que estaban recibiendo: era “**abierto**”. Esta parte del estudio se realizó para averiguar la seguridad del medicamento del estudio cuando se administró a largo plazo, hasta 48 semanas. Los tratamientos se administraron una vez al día o dos veces al día (600 mg x 2). Los pacientes pueden haber recibido diferentes niveles de dosis en diferentes momentos.

Otros detalles de las diferentes partes del estudio:

<p style="text-align: center;">Parte 1</p> <p style="text-align: center;">Tratamiento con dosis única ascendente</p> <p style="text-align: center;">Total de pacientes = 17</p>	<p style="text-align: center;">Parte 2</p> <p style="text-align: center;">Tratamiento con dosis múltiples ascendentes</p> <p style="text-align: center;">Total de pacientes = 30</p>	<p style="text-align: center;">Parte 3</p> <p style="text-align: center;">Expansión de seguridad abierta</p> <p style="text-align: center;">Total de pacientes = 32</p>
<p>Grupo A: 9 pacientes. Dosis: 20 mg, 40 mg, 80 mg y 160 mg. (GDC-0134 o placebo)</p> <p>Grupo B: 8 pacientes. Dosis: 320 mg y 640 mg. (GDC-0134 o placebo)</p>	<p>100 mg: 8 pacientes recibieron GDC-0134, 2 recibieron placebo</p> <p>200 mg: 4 pacientes recibieron GDC-0134, 1 recibió placebo</p> <p>400 mg: 4 pacientes recibieron GDC-0134, 1 recibió placebo</p> <p>800 mg: 4 pacientes recibieron GDC-0134, 1 recibió placebo</p> <p>1200 mg: 4 pacientes recibieron GDC-0134, 1 recibió placebo</p>	<p>Los niveles de dosis asignados pueden haber variado para una persona en el período de tratamiento de 48 semanas.</p> <p>Hubo 4 niveles de dosis.</p> <p>El nivel de dosis más bajo asignado fue 400 mg una vez al día.</p> <p>El nivel de dosis más alto asignado fue 1200 mg una vez al día y 600 mg dos veces al día.</p>

Se examinó a los pacientes y se los sometió a pruebas médicas a lo largo del estudio. Fueron tratados por los efectos secundarios cuando fue necesario. Se obtuvieron muestras de sangre en varios momentos diferentes antes y después de los tratamientos. Cuando finalizó el estudio, se pidió a los pacientes que regresaran a su centro del estudio para realizar más pruebas para comprobar su estado de salud general.

4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

Pregunta 1: ¿En qué medida fue seguro para los pacientes con ELA recibir GDC-0134?

Los efectos secundarios se hicieron evidentes en la parte 3.

El efecto secundario más frecuente fue un sentimiento o sensación inusual o dolorosa. Esto incluía una sensación de quemazón o hormigueo/entumecimiento en el cuerpo. Algunos pacientes de la parte 3 del estudio interrumpieron la administración, pausaron la administración o cambiaron (redujeron) la dosis de GDC-0134 debido a efectos secundarios.

En la parte 3, se produjeron efectos secundarios graves en 3 pacientes que se creyó que estaban relacionados con GDC-0134. Uno de estos efectos secundarios graves, el daño en el nervio ocular (neuropatía óptica isquémica), provocó ceguera permanente. Se observaron otros efectos secundarios graves y no graves que se describen a continuación.

Los investigadores decidieron que los efectos secundarios de GDC-0134 hicieron que no fuera seguro continuar investigando este medicamento del estudio para los pacientes con ELA.

Pregunta 2: ¿Qué le ocurrió al GDC-0134 dentro del organismo?

El GDC-0134 se absorbió rápidamente en el organismo después de tomarlo en forma de cápsula. La concentración en el cuerpo aumentó a medida que aumentaba el nivel de dosis de la cápsula.

Esta sección solo muestra los resultados clave de este estudio. Puede encontrar información sobre todos los demás resultados en los sitios web al final de este resumen (consulte la sección 8).

5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?

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

- Se describen en este resumen porque el médico del estudio considera que los efectos secundarios estuvieron relacionados con los tratamientos en el estudio.
- No todos los pacientes de este estudio tuvieron todos los efectos secundarios.
- Los efectos secundarios pueden ser de leves a muy graves y pueden variar de una persona a otra.
- Es importante ser consciente de que los efectos secundarios informados aquí proceden de este único estudio. Por lo tanto, los efectos secundarios indicados aquí pueden ser distintos de los observados en otros estudios, o de los que aparecen en los prospectos del medicamento.
- Los efectos secundarios frecuentes y los graves se enumeran en las secciones siguientes.

Efectos secundarios graves

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

Se pensó que la cantidad y tipos de **efectos secundarios graves** fueron causados por el medicamento del estudio.

	Parte 1	Parte 2	Parte 3
Pacientes con efectos secundarios graves	Ninguno	Ninguno	3 pacientes, 9 %
Lista de efectos secundarios graves			Daño en el nervio del ojo que provoca ceguera (neuropatía isquémica óptica)
			Sensación molesta en el cuerpo (disestesia)
			Erupción cutánea y resultados anómalos en los análisis de sangre (erupción eritematosa, proteinuria y trombocitopenia)

Nadie murió debido a un efecto secundario grave del medicamento del estudio.

De los 3 pacientes que experimentaron efectos secundarios graves, 2 interrumpieron su tratamiento.

Efectos secundarios más frecuentes

Algunos pacientes tuvieron efectos secundarios que no eran graves pero que se pensó que eran causados por el medicamento del estudio.

En la parte 1, ninguno de los efectos secundarios se produjo en más de una persona, por lo que no hubo “efectos secundarios más frecuentes”. En la parte 2, 3 de los 11 pacientes que informaron efectos secundarios “relacionados” estaban tomando placebo cuando se produjo ese efecto secundario.

Efectos secundarios más frecuentes (observados en 3 o más pacientes):

	Parte 1	Parte 2	Parte 3
Pacientes con efectos secundarios	4 pacientes, 24 %	11 pacientes, 37 %	20 pacientes, 63 %
N.º de efectos secundarios	8	25	87
Efectos secundarios más frecuentes informados general (se producen en 3 o más pacientes)		Sensación de cansancio (fatiga) (4 pacientes, 13 %)	Estreñimiento 5 pacientes (16 %) Sensación de mareo 5 pacientes (16 %) Sensación de cansancio (fatiga) 5 pacientes (16 %) Sensación de quemazón (4 pacientes, 13 %) Problema ocular: trastorno de la retina (3 pacientes, 9 %) Erupción cutánea (3 pacientes, 9 %) Zumbido en el oído: acúfenos (3 pacientes, 9 %) Somnolencia (3 pacientes, 9 %) Hormigueo: parestesia (3 pacientes, 9 %)
Pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a cualquier efecto secundario	2 pacientes (4 %)	1 paciente (3 %)	9 pacientes (28 %)

Otros efectos secundarios

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

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

La información que se presenta aquí es de un solo estudio de 49 pacientes con ELA. Estos resultados ayudaron a los investigadores a obtener más información sobre la ELA y el GDC-0134.

Los investigadores decidieron que los efectos secundarios de GDC-0134 hicieron que no fuera seguro continuar investigando este medicamento del estudio en otros estudios para los pacientes con ELA.

Ningún estudio puede informarnos todo lo relativo a los riesgos y los beneficios de un medicamento. Se necesitan muchas personas en muchos estudios para averiguar todo lo que necesitamos saber.

- **Esto significa que no debe tomar decisiones basadas en este único resumen.**
- **Consulte siempre a su médico antes de tomar cualquier decisión sobre su tratamiento.**

7. ¿Hay planes para realizar otros estudios?

En el momento de redactar este resumen, no estaban previstos otros estudios para investigar GDC-0134.

8. ¿Dónde puedo obtener más información?

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

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02655614>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/als/a-study-of-gdc-0134-to-determine-initial-safety--tolerability--a.html>

¿Con quién puedo comunicarme si tengo preguntas acerca de este estudio?

Si tiene alguna pregunta adicional después de leer este resumen:

- Visite la plataforma ForPatients y complete el formulario de contacto: <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- Comuníquese 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 del hospital o la clínica del estudio.

Si tiene preguntas acerca de su propio tratamiento:

- Hable con el médico a cargo de su tratamiento.

¿Quién organizó y pagó este estudio?

Este estudio fue organizado y pagado por Genentech, Inc., South San Francisco, CA, EE. UU. Genentech es parte de F. Hoffmann-La Roche Ltd., con sede central 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, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, de dosis únicas y múltiples ascendentes para determinar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética iniciales de GDC-0134 en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.

- El número de protocolo para este estudio es **GN29823**.
- El identificador de ClinicalTrials.gov para este estudio es **NCT02655614**.
- El número EudraCT de este estudio es **2017-002931-41**.