

Estudio sobre la eficacia y la seguridad de ravulizumab en pacientes con ELA

Estado No iniciado	Tipo de Participantes Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género Ambos	Fases Fase III	Participantes esperados 354
Resultados Sin resultados	Bajo nivel intervención No	Enfermedad rara Si

Información

Identificador

2019-004619-30

Enfermedad investigada

ELA, enfermedad neurodegenerativa debilitante

Título Científico

Estudio multicéntrico fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos con una extensión abierta para evaluar la eficacia y la seguridad de ravulizumab en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Evaluar el efecto de ravulizumab comparado con placebo sobre la puntuación de la escala revisada de valoración funcional de la esclerosis lateral amiotrófica (ALSFRS-R) en pacientes adultos con esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

Variables de Evaluación Primaria

Cambio con respecto al inicio en la puntuación total

Momentos temporales de evaluación primaria

Semana 50

Objetivo Secundario

Evaluar el efecto de ravulizumab comparado con placebo sobre la supervivencia sin ventilación asistida (SSVA) en pacientes adultos con ELA

Evaluar el efecto de ravulizumab comparado con placebo sobre la función respiratoria en pacientes adultos con ELA

Variables de Evaluación Secundaria

Tiempo hasta la primera aparición de uno de los siguientes acontecimientos durante el periodo controlado aleatorizado de 50 semanas:

¿Mortalidad por cualquier causa

¿Primer uso de ventilación no invasiva (VNI) durante ¿ 22 horas al día durante ¿ 10 días consecutivos

¿Primer uso de ventilación asistida permanente (VAP) durante ¿ 22 horas al día durante ¿ 7 días consecutivos

¿Cambio con respecto al inicio en el porcentaje (%) previsto de la capacidad vital lenta (CVL) en la semana 50

¿Incidencia de acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAST), acontecimientos adversos graves surgidos durante el tratamiento (AAGST) y AAST que provocan la interrupción del fármaco del estudio ¿ Cambio porcentual en la puntuación muscular máxima combinada con respecto al inicio en la semana 50 medida mediante dinamometría manual (DM)

¿ Cambio con respecto al inicio en las concentraciones de NfL en suero en la semana 50

¿ Cambio en la concentración en suero de ravulizumab a lo largo del estudio

¿ Cambio en la concentración en suero del componente 5 (C5) del complemento libre a lo largo del estudio

¿ Presencia y título de anticuerpos antifármaco (AAF)

Momentos temporales de evaluación secundaria

Semana 50, a través del ensayo

Criterios de Inclusión

1. Tener como mínimo 18 años de edad en el momento de firmar el formulario de consentimiento informado.
 2. Diagnóstico de ELA, lo que se define como cumplir los criterios posibles, probables respaldados por pruebas analíticas, probables o definitivos de diagnóstico de ELA según los criterios de El Escorial revisados de la Federación Mundial de Neurología. Los pacientes con diagnóstico de ELA esporádica o familiar serán aptos para su inscripción.
 3. Inicio de la ELA, que se define como el momento de aparición de la primera debilidad muscular (p. ej., debilidad en las extremidades, disartria, disfagia, disnea), ¿ 36 meses antes de la visita de selección.
-

4. Progresión según la ALSFRS-R previa al estudio entre la aparición de la enfermedad y la selección de -0,3 puntos al mes o peor (calculada mediante el declive de la puntuación total en la ALSFRS-R desde 48, dividido por los meses transcurridos desde la aparición de los síntomas de la ELA).

5. CVL vertical \geq 65 % del valor previsto en la selección.

6. Vacunado contra N. meningitidis en los 3 años anteriores al tratamiento o en el momento de iniciar el tratamiento con ravulizumab. Los pacientes que comiencen el tratamiento con el fármaco del estudio menos de 2 semanas después de recibir una vacuna antimeningocócica recibirán una antibioterapia profiláctica adecuada hasta 2 semanas después de la vacunación.

7. Los pacientes que entren en el ensayo recibiendo un tratamiento según la práctica clínica habitual para la ELA (es decir, riluzol o edaravona), ya sea en combinación o en monoterapia, deben tener una pauta posológica estable de una duración adecuada antes de la selección sin que esté previsto interrumpirla o modificar la dosis durante el periodo del estudio, como se indica a continuación:

\geq Si un paciente entra en el estudio recibiendo riluzol, debe llevar \geq 30 días con una dosis estable de riluzol antes del día 1.

\geq Si un paciente entra en el estudio recibiendo edaravona, debe haber empezado con ella \geq 60 días (2 ciclos de tratamiento) antes del día 1.

Nota: Los pacientes que no estén recibiendo riluzol o edaravona en el momento de la selección podrán participar en el estudio.

8. Peso corporal \geq 40 kg en la selección.

9. Hombre o mujer: \geq El uso de anticonceptivos por parte de mujeres y hombres debe ser coherente con las normativas locales relativas a los métodos anticonceptivos para los participantes en estudios clínicos.

10. Ser capaz de otorgar su consentimiento informado por escrito o de palabra, según lo establecido en la Sección 10.1.3, lo que incluye el cumplimiento de los requisitos y restricciones enumerados en el formulario de consentimiento informado (FCI) y en este protocolo.

Criterios de Exclusión

1. Antecedentes de infección por N. meningitidis. 2. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (demostrada mediante el título de anticuerpos anti-VIH-1 o anti-VIH-2). 3. Antecedentes de infecciones de origen desconocido. 4. Infección bacteriana, vírica o fúngica sistémica activa en los 14 días previos a la administración del fármaco del estudio del día 1. 5. Presencia de fiebre \geq 38 °C (100,4 °F) en los 7 días previos a la administración del fármaco del estudio del día 1. 6. Hipersensibilidad a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes de ravulizumab. 7. Dependencia de ventilación mecánica invasiva o no invasiva. La dependencia de ventilación mecánica se define como no ser capaz de permanecer tumbado (en decúbito supino) sin ella, no poder dormir sin ella o un uso diurno $>$ 6 horas al día durante $>$ 3 días a la semana. Se permite la ventilación no invasiva para la apnea del sueño previa consulta con el supervisor médico. 8. Cualquier afección médica que, en opinión del investigador, pueda interferir en la participación del paciente en el ensayo, suponga algún riesgo adicional para el paciente o genere confusión en la evaluación del paciente. 9. Presencia de enfermedad psiquiátrica o demencia inestable que pueda interferir en la participación del paciente en el ensayo, suponga algún riesgo adicional para el paciente o genere confusión en la evaluación de la paciente. 10. Antecedentes de toxicomanía o alcoholismo (según la clasificación del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales) en el año anterior a la selección que puedan limitar la participación del paciente en el estudio, según el criterio del investigador. 11. Antecedentes de enfermedad de Parkinson, miastenia grave, esclerosis múltiple o cualquier otro trastorno neurológico que pueda generar confusión en el diagnóstico o la evaluación del paciente según el criterio del investigador. 12. Tratamiento previo o en curso con inhibidores del complemento. 13. Uso de inmunoglobulina i.v. (IgIV) en las 3 semanas anteriores a la selección. 14. Tener un sistema de electroestimulación diafragmática (SED) al entrar en el estudio o tener prevista la colocación de un SED durante el estudio. 15. Participación en cualquier otro estudio de productos en investigación o exposición a fármacos o dispositivos en investigación en los 30 días anteriores a la selección o las 5 semividas del fármaco del estudio, lo que sea mayor, o cualquier exposición anterior a terapia génica. 16. Mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o que tengan intención de quedarse embarazadas durante el transcurso del estudio.

Calendario

(Última actualización: 14/06/2020)

Autorización 14/05/2020	Inicio de Ensayo No aportado	Inclusión Primer Paciente No aportado	Interrumpido No aportado	Reiniciado No aportado
--	---	--	---	---

Fin de reclutamiento No aportado	Fin prematuro (España) No aportado	Fin prematuro (Global) No aportado	Fin del ensayo en España No aportado	Fin del ensayo global No aportado
---	---	---	---	--

Promotor

Alexion Pharmaceuticals Estados Unidos

121 Seaport Boulevard 02210 Boston

Contact Person

Alexion Europe SAS - European Clinical Trial Information

+34 93 2723127

clinicaltrials.eu@alexion.com

Monetary support: Alexion Pharmaceuticals|

Centros

No iniciado (12/06/2020)

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

Barcelona

BARCELONA

No iniciado (14/05/2020)

HOSPITAL SAN RAFAEL

Madrid

MADRID

No iniciado (14/05/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARI DE BELLVITGE

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

No iniciado (14/05/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

No iniciado (14/05/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO

Bilbao

VIZCAYA/BIZKAIA

No iniciado (14/05/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFIA

Córdoba

CÓRDOBA

No iniciado (14/05/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITECNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

Medicamentos

Ultomiris

Concentrado para solución para perfusión

-
Principios Activos: RAVULIZUMAB|

Experimental

Sin resultados

An Efficacy and Safety Study of Ravulizumab in ALS Patients

State Not initiated	Type of participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender Both	Phases Phase III	Expected Participants 354
Results No results	Low level of intervention No	Rare disease Yes

Information

Identifier

2019-004619-30

Investigated Disease

ALS, motor neuron disease

Scientific Title

A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study With an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Ravulizumab in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

Rationale

Not provided

Main Objective

To evaluate the effect of ravulizumab compared with placebo on amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised (ALSFRRS-R) score in adult patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

Primary Endpoints

Change from baseline in ALSFRS-R total score

Temporary moments of secondary assessment

Week 50 visit

Secondary Objective

To evaluate the effect of ravulizumab compared with placebo on ventilation assistance-free survival (VAFS) in adult patients with ALS

To evaluate the effect of ravulizumab compared with placebo on respiratory function in adult patients with ALS

To evaluate the safety of ravulizumab compared with placebo in adult patients with ALS

To evaluate the effect of ravulizumab compared with placebo on muscle strength in adult patients with ALS

To evaluate the effect of ravulizumab compared with placebo on neurofilament light chain (NfL) concentrations in adult patients with ALS

To characterize the pharmacokinetics (PK) of ravulizumab in adult patients with ALS

To characterize the pharmacodynamics (PD) of ravulizumab in adult patients with ALS

To characterize the immunogenicity of ravulizumab in adult patients with ALS

Secondary Endpoints

Time to the earliest occurrence of 1 of the following events during the 50-week Randomized Controlled Period:

¿ All-cause mortality

¿ First use of non-invasive ventilation (NIV) for

¿ 22 hours per day for ¿ 10 consecutive days

¿ First use of permanent assisted ventilation (PAV) for

¿ 22 hours per day for ¿ 7 consecutive days

¿ Change from baseline in percent (%) predicted slow vital capacity (SVC) at Week 50

¿ Incidence of treatment-emergent adverse events (TEAEs), treatment-emergent serious adverse events (TESAEs), and TEAEs leading to study drug discontinuation

¿ Percent change in combined muscle megascore from baseline at Week 50 as assessed by handheld dynamometry (HHD)

¿ Change from baseline in NfL concentrations in serum at Week 50

¿ Change in serum ravulizumab concentration over the study duration

¿ Change in serum free complement component 5 (C5) concentration over the study duration

¿ Presence and titer of antidrug antibodies (ADAs)

Temporary moments of secondary assessment

Week 50; throughout the study

Inclusion criteria

1. 18 years of age or older, at the time of signing the informed consent.
 2. A diagnosis of ALS, defined as meeting the possible, laboratory-supported probable, probable, or definite criteria for a diagnosis of ALS according to the revised World Federation of Neurology El Escorial criteria. Patients diagnosed with either sporadic or familial ALS are eligible for enrollment.
 3. ALS onset, defined as time of onset of first muscle weakness (eg, limb weakness, dysarthria, dysphagia, shortness of breath), \geq 36 months from the Screening Visit.
 4. Prestudy ALSFRS-R progression between disease onset and screening of -0.3 points per month or worse (calculated by ALSFRS-R total score decline from 48 divided by the months since onset of ALS symptoms).
 5. Upright SVC \geq 65% predicted at Screening.
 6. Vaccinated against *N. meningitidis* within 3 years prior to, or at the time of, initiating ravulizumab. Patients who initiate study drug treatment less than 2 weeks after receiving a meningococcal vaccine must receive appropriate prophylactic antibiotics until 2 weeks after the vaccination.
 7. Patients who enter the trial receiving standard of care for ALS (ie, riluzole and/or edaravone), either in combination or monotherapy, must be on a stable dosing regimen of adequate duration prior to screening with no plan to discontinue or to change the dose during the study period as follows:
 - If a patient who enters the study is receiving riluzole, the patient must have been on a stable dose of riluzole for \geq 30 days prior to Day 1.
 - If a patient who enters the study is receiving edaravone, the patient must have initiated edaravone \geq 60 days (2 treatment cycles) prior to Day 1.
- Note: Patients not on riluzole and/or edaravone at the time of screening are permitted in the study.
8. Body weight \geq 40 kg at Screening.
 9. Male and/or female
 - Contraceptive use by men or women should be consistent with local regulations regarding the methods of contraception for those participating in clinical studies.
 10. Capable of giving written or verbal informed consent, which includes compliance with the requirements and restrictions listed in the informed consent form (ICF) and in this protocol.

Exclusion criteria

1. History of *N. meningitidis* infection.
2. Human immunodeficiency virus (HIV) infection (evidenced by HIV-1 or HIV-2 antibody titer).
3. History of unexplained infections.
4. Active systemic bacterial, viral, or fungal infection within 14 days prior to study drug administration on Day 1.
5. Presence of fever \geq 38°C (100.4°F) within 7 days prior to study drug administration on Day 1.
6. Hypersensitivity to murine proteins or to 1 of the excipients of ravulizumab.
7. Dependence on invasive or non-invasive mechanical ventilation. Dependence on mechanical ventilation is defined as being unable to lie flat (supine) without it, unable to sleep without it, or daytime use > 6 hours per day for > 3 days per week. Non-invasive ventilation for sleep apnea is allowed subject to discussion with Medical Monitor.
8. Any medical condition that, in the opinion of the Investigator, might interfere with the patient's participation in the trial, poses any added risk for the patient, or confounds the assessment of the patient.
9. The presence of unstable psychiatric disease or dementia that might interfere with the patient's participation in the trial, poses any added risk for the patient, or confounds the assessment of the patient.
10. History of drug and/or alcohol abuse (according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) within 1 year of screening that would limit patient participation in the study as determined by the Investigator.
11. History of Parkinson's disease, myasthenia gravis, multiple sclerosis, or any other neurological disorder that may confound the diagnosis or assessment of the patient as determined by the Investigator.
12. Previously or currently treated with a complement inhibitor.
13. Use of IV immunoglobulin (IVIg) within 3 weeks prior to screening.
14. Has a diaphragm pacing system (DPS) at study entry or

anticipate DPS placement during the course of the study. 15. Participation in any other investigational product study or exposure to an investigational drug or device within 30 days of screening or 5 half-lives of the study drug, whichever is greater or any prior exposure to gene therapy. 16. Pregnant, breastfeeding, or intending to conceive during the course of the study.

Calendar

(Last Update: 14/06/2020)

Authorization 14/05/2020	Start of Trial Not aported	First patient inclusion Not aported	Halted Not aported	Restarted Not aported
End of recruitment Not aported	Premature end (Spain) Not aported	Premature End (Global) Not aported	Trial end (Spain) Not aported	Trial end (Global) Not aported

Sponsor

Alexion Pharmaceuticals Estados Unidos

121 Seaport Boulevard 02210 Boston

Contact Person

Alexion Europe SAS - European Clinical Trial Information

+34 93 2723127

clinicaltrials.eu@alexion.com

Monetary support: Alexion Pharmaceuticals|

Sites

not initialized (12/06/2020)

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

Barcelona

BARCELONA

not initialized (14/05/2020)

HOSPITAL SAN RAFAEL

Madrid

MADRID

not initialized (14/05/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARI DE BELLVITGE

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

not initialized (14/05/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

not initialized (14/05/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO

Bilbao

VIZCAYA/BIZKAIA

not initialized (14/05/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFIA

Córdoba

CÓRDOBA

not initialized (14/05/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITECNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

Medication

Ultomiris

Concentrado para solución para perfusión

-
Active Principles: RAVULIZUMAB|

Experimental

No results