

# ENSAYOS CLÍNICOS EN ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES EN LA COMUNITAT VALENCIANA

Este documento recoge los ensayos clínicos activos más relevantes en enfermedades neuromusculares en la Comunitat Valenciana. Al ser un campo en constante evolución, lo expuesto a continuación puede sufrir cambios o no estar actualizado, por lo que si existen dudas es recomendable contactar personalmente con los responsables de las unidades donde se llevan a cabo:

Hospital General Universitario de Alicante:

- Dra. Carmina Díaz Marín ([diaz\\_carmari@gva.es](mailto:diaz_carmari@gva.es))

Hospital Universitario y Politécnico La Fe: ([neuromuscular.lafe@gmail.com](mailto:neuromuscular.lafe@gmail.com))

\*Enfermedad de motoneurona:

- Dr. Francisco Vázquez Costa ([juanvazquezneuro@gmail.com](mailto:juanvazquezneuro@gmail.com))

\*Miopatías:

- Dra. Nuria Muelas Gómez ([muelas\\_nur@gva.es](mailto:muelas_nur@gva.es))

\*Neuropatías y enfermedades de la unión neuromuscular:

- Dra. Teresa Sevilla Mantecón ([sevilla\\_ter@gva.es](mailto:sevilla_ter@gva.es))
- Dra. Marina Frasquet Carrera ([frasquet\\_mar@gva.es](mailto:frasquet_mar@gva.es))

## **HOSPITAL GENERAL UNIVERITARIO DE ALICANTE:**

### **MIOPATÍAS - Distrofia muscular de Duchenne:**

- ✓ LELANTOS:
  - Ensayo comercial fase 2.
  - Anti CTFG
  - Diseño:
    - Screening 4 semanas
    - fase ciega: 52 semanas. TT iv cada 15 días, puede hacerse en domicilio tras las primeras dosis.
    - Fase de extensión: 208 semanas (puede añadirse atalureno)
  - Criterios de inclusión:
    - Diagnóstico de enf de Duchenne con mutación genética identificada.
    - No ambulantes
    - Que puedan tolerar la RM y espirometría
    - CVF 45-85%
    - FEVI  $\geq$  50%
    - Tratamiento con corticoides en los últimos 6 meses, estable 3 meses.
  - Criterios de exclusión:
    - En tratamiento con atalureno u otro producto investigación.
    - Los generales.

### **MIASTENIA GRAVIS:**

- ✓ TAKEDA
  - Ensayo comercial fase 2.
  - Diseño:
    - Doble ciego con tres ramas de tratamiento: 300mg-600 mg- placebo. SC semanal, precisa premedicación (paracetamol+ antihistamínico).
    - Administración 8 sem, seguimiento seguridad 8 sem y seguimiento largo plazo 16 semanas.
    - Si precisa tratamiento de rescate (IG, prednisona dosis alta o PF) salen de la fase de tratamiento.
    - Variables de eficacia y, sobre todo, de seguridad.
  - Criterios de inclusión:
    - MGG con AC+ ARACHO o AntiMusk.
    - Clase II a IV de la MGFA (el diag por el equipo de especialistas del ensayo)
    - Puntuación  $\geq$  6 MG-ADL
    - Si en tratamiento IS: al menos 6 meses con igual dosis en 3 meses
    - Si corticoides: al menos 3 meses y dosis estable un mes
    - Mestinon: estable 2 semanas
    - No más de iacho+-corticoide+- un IS
  - Criterios de exclusión:
    - Timoma
    - Timectomía en el último año
    - IG en las últimas 4 semanas
    - EPOC o asma con FEV1 $<$ 50%
    - RTX u otro monoclona en los últimos 6 meses (linfos memoria normales)
    - Vacunas gérmenes vivos 4 semanas antes
    - Disfunción de órganos
    - TBC, hepatitis, ....

## NEUROPATÍAS - CIDP

### ✓ ADHERE

- Ensayo comercial fase 2.
- reducción de IGG por bloqueo del receptor de la FC.
- Diseño:
  - Screening: 21 días.
  - Run-in: 4- 12 semanas. lavado de tratamiento, progresión (INCAT, fuerza puño, I-RODS). Si hay deterioro pasan a la siguiente fase.
  - Fase abierta: 3 a 12 semanas: tratamiento sc semanal.
  - Fase ciega: 48 semanas. Si deterioro a las 4 semanas, el paciente sale del estudio.
  - Fase abierta: otro estudio diferente.
  - Seguridad: hipogammaglobulinemia.
- Criterios de inclusión:
  - CIDP clásica criterios EFNS/PNS 2010 (se revisa el diag por el equipo de especialistas del ensayo)
  - Enfermedad activa (CDAS  $\geq$  2)
  - Puntuación en escala INCAT adaptada a 10,  $\geq$  2 incluyendo debilidad en una pierna.
  - Criterios de tratamiento previo:
    - Sin tratamiento previo.
    - Previamente tratados con corticoides o IG (iv o sc) suspendidos 6 meses antes.
    - En tratamiento con corticoides en pulsos o IG iniciados durante los últimos 5 años y que estén dispuestos a suspender el tratamiento.
- Criterios de exclusión:
  - CIDP sensitiva pura o atípica
  - Otras PNP inflamatorias/secundarias
  - Mielopatía o desmielinización central
  - Otras enfermedades: autoinmunes, neoplásicas, sistémicas, hematológicas, renal, DM no controlada, SIDA, hepatitis B y C, TBC,
  - Historia de intento de suicidio u otro problema psiquiátrico grave
  - Enf cutáneas que interfieran con la administración sc
  - Tratamientos NO permitidos: Ig iv o sc, PF, irradiación linfática, TMO, citokinas o anti-citokinas, corticoides sistémicos, IS, RTX.

## ELA

### ✓ TCIMELA II

- Ensayo no comercial
- Terapia celular im con células mesenquimales en tibial anterior
- Ensayo “experimental”, no supone una ventaja terapéutica para los pacientes.
- Diseño:
  - Doble ciego, aleatorizado
  - Variables de resultado: neurofisiológicas (MUNE, D50...), fuerza tibial anterior medida con dinamómetro
  - Seguridad: analíticas, ecografía, constantes...
- Criterios de inclusión:
  - ELA diagnosticada definitiva o probable (World Federation of Neurology).
  - Fuerza para la extensión de pies 4 MRC o superior.
  - Pacientes en los que sea previsible cumplir el periodo de seguimiento (2 años)
- Criterios de exclusión:
  - DM, PNP... patologías que puedan dificultar la medición de UM
  - Excesivo riesgo anestésico

## **HOSPITAL UNIVERITARIO Y POLITÉCNICO LA FE:**

### **MIOPATÍAS:**

#### **DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE:**

##### **Pacientes ambulantes**

- ✓ Mini-distrofina (Pfizer):
  - Terapia génica (mini-gen distrofina), mediada por adenovirus.
  - Administración IV (dosis única)
  - Hasta 8 años inclusive
  - Corticoides estables 3 meses
  - NSAA 16-30 (afectación no grave)
- ✓ Pamrevlumab( Fibrogen)
  - Anticuerpo monoclonal “anti-fibrosis”.
  - Administración IV, cada 15 días
  - Niños de 6-11 años inclusive
  - Corticoides estables
  - 6MWD 270-450 m y < 10 segs en levantarse del suelo (afectación no grave)
- ✓ Terapia de salto de exón (exon-skipping), Sarepta, para Exon 45:
  - Deleción corregible con salto del exón 45 (del exones 12-44, 18-44, 44, 46-47, 46-48, 46-49, 46-51, 46-53 o 46-55)
  - Edad: 7-13 inclusive
  - Corticoides estables 6 meses
  - 6MWD 300-450 metros

##### **Pacientes no ambulantes**

- ✓ Pamrevlumab (Fibrogen)
  - Anticuerpo monoclonal “anti-fibrosis”.
  - Administración IV, cada 15 días
  - Edad > 12 años
  - Corticoides estables
  - Escala de Brooke ≤ 5
  - CVF 45-85%
  - FEVI ≥ 50%

##### **Pacientes ambulantes y no ambulantes**

Terapia de salto de exón (exon-skipping), Sarepta, para Exon 51:

- Deleción corregible con salto del exón 51
- Edad hasta 21 años
- Corticoides estables 3 meses
- No comorbilidad cardio-respiratoria grave

##### **MIOPATÍAS MITOCONDRIALES:**

- Molécula: REN001, cápsula oral.
- Es un agonista selectivo PPAR delta (mejora producción de energía en la mitocondria).
- Reclutamiento comenzará en 2021.
- Criterios inclusión:
  - A partir de 18 años de edad.
  - Diagnóstico confirmado de miopatía mitocondrial primaria (PMM) con mutación o deleción confirmada en genoma mitocondrial.
  - Que presenten intolerancia al esfuerzo o mialgias con esfuerzo.
  - Capaces de caminar y realizar prueba de marcha de 12 minutos (12MWT) (permitido uso de bastón/asistencias técnicas).
  - Distancia ≤1000 metros en la 12MWT.

## **MIASTENIA GRAVIS: criterios generales (hay varios ensayos en marcha)**

### Criterios de inclusión

Cada paciente debe cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión para ser aleatorizado al tratamiento:

1. El paciente comprende y acepta participar en el estudio proporcionando un formulario de consentimiento informado (FCI) firmado.
2. Tener 18 años o más.
3. Diagnóstico de MG respaldado por una prueba serológica positiva para anticuerpos anti-AChR o anti-MuSK en el screening.
4. Clasificación clínica II a IV de la Fundación de Miastenia Gravis de América (MGFA) en el momento de la selección.
5. Tener síntomas de MG, a pesar del tratamiento que se le ha instaurado.
6. Si recibe medicamentos inmunosupresores (es decir, micofenolato de mofetilo, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, ciclofosfamida), la terapia debe continuar durante al menos 6 meses, con una dosis estable durante al menos 3 meses antes del screening. Los pacientes que reciben azatioprina deben estar en una dosis estable durante al menos 6 meses antes del screening.
7. Si recibe corticosteroides orales, la terapia debe ser estable antes del screening, según ensayo varía entre 1-3 meses. Los corticosteroides, incluida la dexametasona, deben administrarse por vía oral, diaria o en días alternos, a diferencia de la terapia de pulso.
8. Si recibe inhibidores de la colinesterasa (Mestinon), se requiere terapia con una dosis estable al menos 2 semanas antes del screening.
9. Mujeres y hombres en edad fértil tienen que estar de acuerdo con la total abstinencia o usar un anticonceptivo de alta eficacia.
10. Los pacientes deben poder y querer cumplir con los procedimientos del estudio.

### Criterios de exclusión

1. Clase I, IVb, V de Miastenia Gravis o crisis un mes antes de la visita de screening.
2. Recibir rituximab o eculizumab 12 meses antes de screening.
3. Tubo gástrico o terapia ventilatoria.
4. Plasmaféresis 6 semanas antes de la randomización.
5. Tiene timentomía 12 meses antes del screening.
6. Historia de timoma.
7. Otro desorden neurológico.
8. Demencia o nivel de consciencia alterado.
9. Ideas suicidas.
10. Tiene pensado quedarse embarazada.
11. Historia significativa de enfermedad infecciosa 8 semanas antes del screening.
12. Infección crónica tratada con antibióticos o antivirales.
13. Si ha recibido vacuna activa 3 meses antes del screening.
14. VIH, HPB, HPC (es posible que algún ensayo no tenga este criterio).
15. Tener positivo quantiFERON-TB.
16. Abuso de alcohol.
17. Participar en otro ensayo.
18. Donar sangre 30 días antes del screening. O plasma 14 días antes.
19. Cirugía mayor a 3 meses antes del screening.

\*\*\* Esto es una información general, según el ensayo puede haber pequeños cambios.

ELA:

## CRITERIOS INCLUSIÓN

	MASITINIB FASE 3	APL2 (PEGCETACOPLAN) FASE 2	ADORE (EDARAVONA ORAL) FASE 3	COURAGE-ALS (RELDESEMTIV) FASE 3
<b>MECANISMO ACCION</b>	Inhibe macrófagos y mastocitos	Inhibe complement	Antioxidante	Aumenta contractibilidad
<b>INICIO PREVISTO</b>	MARZO-ABRIL	MARZO-ABRIL	SEPTIEMBRE	JULIO
<b>EDAD</b>	18-75	≥18 años	18-80 años	18-80 años
<b>PESO</b>	>41, BMI >21 y <30			
<b>ELAf o ELAs</b>	Ambas	ELA esporádica		Ambas
<b>CATEGORIA DX EECr 2000 Brooks</b>	Probable, probable con apoyo lab o definida	Probable, probable con apoyo lab o definida	Posible, probable, probable con laboratorio, definida	Probable-lab, probable o definida * Posible si MNI, no MNS pura.
<b>Tº EVOLUCIÓN desde inicio</b>	≤24 meses	≤72 semanas (18 meses)	≤24 meses	≤ 24 meses
<b>ALSFRS-R o TASA PROGRESIÓN</b>	Tasa progres: 0.3-1.1 >26 con al menos 3 ptos en ítem disfagia y 2 en el resto Pérdida de 1 punto entre screening y basal	≥30	0.35 - 1.5 por mes	≤ 44
<b>SVC upright pred</b>	FVC ≥60%	SVC ≥60%	SVC ≥70%	FVC ≥ 65%, variabilidad en FVC <10% en 5 intentos
<b>RILUZOL O EDARAVONA (si no lo llevan son igualmente elegibles)</b>	Estable 3 meses	Riluzol > 30 días dosis estable  Edaravona > 60 días	No edaravona iv en los últimos 6 meses	Dosis estable Riluzol >30 días dosis estable Edaravona >60 días No tto en los ult. 30d
<b>VACUNA</b>		Strepto. Pneumoniae Neisseria meningitidis(A, C, W, Y, B) Harmophilus influenza B <5 años antes al inicio Si no: vacunar min 7 días antes a Visita 2b.		

## CRITERIOS EXCLUSIÓN

	MASITINIB FASE 3	APL2 (PEGCETACOPLAN) FASE 2	ADORE (EDARAVONA ORAL) FASE 3	COURAGE-ALS (RELDESEMTIV) FASE 3
<b>INSUFICIENCIA RESPIRATORIA VENTILACION PATOLOGIA PULMONAR</b>		Pat. Pulmonar no ELA que dificulte interpretación (EPOC, FP, HP)  Diafragma pacing system	VMNI o VMI Pat. Pulmonar no ELA que interfiera en la valoración de función pulmonar	Traqueostomía Patología pulmonar que interfiera en la valoración (ej: EPOC) Diafragma pacing system
<b>OTRAS COMORBILIDAD.</b>	Antec de toxicidades cutáneas, enf hematológicas graves con anemia, neutropenia o trombocitopenia Enfermedades cardiovasculares graves		Patología cardíaca, endocrino o  hemato inestable	Patología cardíaca, HTA o DM mal controladas, alt.  ECG, ICC gastrointestinal
<b>INFECCIONES</b>		VHC + (por PCR)	VHB o VHC	
		VHB crónica inactiva con carga viral >1000IU/ml (>500 copias/ml) en screening VHB crónica activa <1000IU/ml → tto profiláctico antiviral según guías locales	VIH	
	Infección activa grave	Infecciones crónicas o recurrentes	Infección activa	
<b>NEOPLASIAS</b>	Neoplasia activa en los últimos 5 años	Neoplasia activa (que no sea carcinoma basocelular o escamoso cutáneo) Linfoma agresivo o que requiera tto Trasplante órgano	Neoplasia activa o enfermedad hematológica	Neoplasia activa, en tto o historia de cancer con supervivencia <5 años (excluyendo ca. basocelular, in situ cervix)

	<b>ALEXION (RAVULIZUMAB) FASE 3</b>	<b>APL2 (PEGCETACOPLAN) FASE 2</b>	<b>ADORE (EDARAVONA ORAL) FASE 3</b>	<b>COURAGE-ALS (RELDESEMTIV) FASE 3</b>
<b>HEPATOPATÍA</b>	Disfunción hepática (transas >1.5 ln oBR >2 ln)	Disfunción hepática (transas o BR >2 ln)	Disfunción hepática o biliar	GOT o GPT ≥ 3 veces lsn BT, BD, BI > lsn Gilbert, sdr. Rotor, Dubin-Johnson
<b>INSUFICIENCIA RENAL</b>	Crea<60, proteinuria>30		Disfunción renal (aclaramiento <50ml/min Cockroft Gault)	FG <45ml/min/1.73m <sup>2</sup> Proteína orina/ creatinina > 1000mg/g (113mg/mmol)
<b>ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS</b>	Patología psiquiátrica o demencia no controlada	Dx de otras neurodegenerativas, demencia, psiquiátrica Enf. Neuromusculares	Otras neurodegenerativa dx DFT o ELP. Patología psiquiátrica no controlada, NM, PNP	Deterioro cognitivo Otras enf. Neurológicas o m-e que interfieran Patología psiquiátrica no controlada Amputación extrem
<b>MEDICACIONES CONCOMITANTES /PREVIAS</b>	Inhibidores de algunos enzimas hepáticos	Tto previo con inhibidores del complemento u otro tto ensayo <30 días antes o 5 vidas medias	Edaravona IV < 6 meses antes	Inh potente del Cit P450 <7 días previo a 1ª dosis o inductor potente CYP3A4 14 días antes
<b>PARTICIPACION EN ENSAYO PREVIO</b>	<3 meses antes o 5vidas medias del fármaco		<30 días antes de visita screening	<30 días antes de visita screening Haber recibido tirasemtiv o reldesemtiv previamente, terapia génica. Medicamento OCT1/OCT2 sustrato >7 días antes 1ª dosis