

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 009 670**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2019** **PCT/IB2019/056198**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2020** **WO20016850**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2019** **E 19768898 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2024** **EP 3823623**

54 Título: **Un compuesto de amino-pirimidina sustituido para usarse en un método para tratamiento y prevención de esclerosis múltiple**

30 Prioridad:

20.07.2018 US 201862700977 P

12.09.2018 US 201862730184 P

26.04.2019 US 201962839273 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2025

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.00%)

Frankfurter Strasse 250

64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

DYROFF, MARTIN;

MITCHELL, DAVID y

PAPASOULIOTIS, ORESTIS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 3 009 670 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Un compuesto de amino-pirimidina sustituido para usarse en un método para tratamiento y prevención de esclerosis múltiple

Campo de la invención

Esta solicitud reivindica el beneficio de y prioridad a la solicitud de patente provisional de Estados Unidos número de serie 62/700,977, presentada el 20 de julio de 2018; solicitud de patente provisional de Estados Unidos número de serie 62/730,184, presentada el 12 de septiembre de 2018; y solicitud de patente provisional de Estados Unidos número de serie 62/839,273, presentada el 26 de abril de 2019.

Campo de la invención

La invención proporciona el compuesto 1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse al tratar o prevenir esclerosis múltiple de acuerdo con regímenes de dosificación preferidos.

Antecedentes

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica, inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central y es una causa común de discapacidad neurológica grave en adultos jóvenes. Aproximadamente 85 % de los pacientes con esclerosis múltiple presentan inicialmente esclerosis múltiple recidivante, que se caracteriza por exacerbaciones agudas periódicas de la actividad de enfermedad (lesión inflamatoria multifocal, recaídas) y períodos de remisión, que consisten en recuperación parcial o completa. Con recaídas recurrentes, la discapacidad tiende a acumularse.

Existe una necesidad insatisfecha de terapias altamente efectivas y bien toleradas para pacientes con esclerosis múltiple recidivante en todas las etapas de la enfermedad. El tratamiento temprano con un fármaco modificador de enfermedad altamente eficaz pero seguro puede ser muy ventajoso para la calidad de vida a largo plazo de los pacientes con esclerosis múltiple y puede desacelerar el proceso de atrofia cerebral, que acompaña al daño axonal y pérdida de materia gris y blanca. Una solución oral y segura para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple con alta actividad de enfermedad sería una opción de tratamiento atractiva para los pacientes que cambian de terapia. Los enfoques terapéuticos actualmente disponibles para tratar la esclerosis múltiple incluyen interferón-beta, acetato de glatirámico, fingolimod y natalizumab. Sin embargo, estos productos terapéuticos no son capaces de tratar a todos los pacientes y/o provocar efectos secundarios adversos.

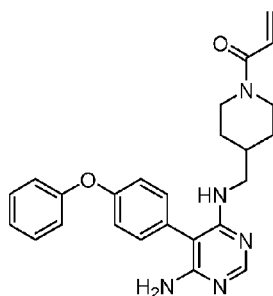
La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos US 2017/0136018 describe métodos para tratar o prevenir la esclerosis múltiple usando ciertos compuestos. Serían deseables protocolos de dosificación particulares para tratamiento y prevención de esclerosis múltiple usando ciertos compuestos. Xavier Montalban et al., en Multiple Sclerosis Journal; vol.24(2), suplemento, octubre de 2018, p.984 y en Neurology, vol.92 (15), suplemento, abril de 2019 divulga la eficacia y seguridad de evobrutinib en pacientes con esclerosis múltiple recidivante.

Por consiguiente, existe la necesidad de nuevos métodos terapéuticos que proporcionen eficacia mejorada y/o efectos secundarios reducidos para tratar la esclerosis múltiple. La presente invención aborda esta necesidad y proporciona otras ventajas relacionadas.

Sumario

Se señala que las referencias a métodos de tratamiento en el sumario y descripción detallada de la invención en esta descripción se van a interpretar como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usarse en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) por terapia.

La invención proporciona el compuesto 1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse al tratar o prevenir esclerosis múltiple de acuerdo con regímenes de dosificación reivindicados. El compuesto se administra de manera oral al paciente en una cantidad de dosificación y frecuencia seleccionada para lograr efectos terapéuticos superiores. El compuesto 1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona tiene el nombre común internacional evobrutinib y se representa por la fórmula I que tiene la fórmula:



Evobrutinib también se conoce bajo su código de investigación M2951. Los pacientes tratados usando los métodos, composiciones y kits terapéuticos son preferentemente pacientes adultos, y un método preferido se refiere al tratamiento de pacientes adultos con formas recidivantes de esclerosis múltiple, tal como cuando se administra evobrutinib al paciente cada día de la semana durante el tiempo necesario.

En la presente se proporcionan métodos donde el compuesto se administra de manera oral al paciente en proximidad en el momento a cuando el paciente consume alimentos. Adicionalmente, en la presente se proporcionan métodos no reivindicados donde el compuesto se administra de manera oral al paciente cuando el paciente está en un estado de ayuno. Se ha encontrado que la administración oral de evobrutinib a un paciente en proximidad en el momento a cuando el paciente consume alimentos da por resultado un incremento significativo en la biodisponibilidad de evobrutinib, el incremento significativo en la biodisponibilidad de evobrutinib proporciona el beneficio de ser capaz de administrar una cantidad reducida de evobrutinib al paciente. Por esta razón, puede haber beneficios para, por ejemplo, un régimen de dosificación en el que una primera dosis unitaria que contiene evobrutinib se administra al paciente en el momento en que el paciente consume un desayuno por la mañana, y una segunda dosis unitaria que contiene evobrutinib se administra al paciente en el momento en que el paciente consume una cena por la noche. Esta y otras características para los métodos terapéuticos se describen con más detalle más adelante.

Por consiguiente, un aspecto de la invención proporciona un método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple, donde el método comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad del mismo un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria que varía de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La cantidad diaria se administra en dos dosis (BID). Las dosis se pueden administrar en la forma de una o más tabletas o cápsulas. El método se caracteriza además de acuerdo con, por ejemplo, si el paciente ha consumido recientemente alimentos, tal como preferentemente donde el paciente ha consumido alimentos (por ejemplo, una comida) dentro de 1 hora antes de recibir la o las formulaciones unitarias.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple, donde el método comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad del mismo un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria que varía de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar al paciente en la forma de dos o más formulaciones unitarias que contienen el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, las formulaciones unitarias son una tableta o cápsula. El método se puede caracterizar además de acuerdo con, por ejemplo, si el paciente ha consumido alimentos recientemente, tal como preferentemente donde el paciente ha consumido alimentos (por ejemplo, una comida) dentro de 1 hora antes de recibir la o las formulaciones unitarias, que puede ser, por ejemplo, una dosis una vez al día.

Otro aspecto no reivindicado de la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple, donde el método comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad del mismo una dosis una vez al día de un compuesto de la fórmula I en una cantidad que varía de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis una vez al día se puede administrar al paciente en la forma de dos o más formulaciones unitarias que contienen el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la dosis una vez al día se puede administrar al paciente en la forma de una formulación unitaria individual que contiene el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la o las formulaciones unitarias son una tableta o cápsula. El método se puede caracterizar además de acuerdo con, por ejemplo, si el paciente ha consumido alimentos recientemente, tal como preferentemente donde el paciente ha consumido alimentos (por ejemplo, una comida) dentro de 1 hora antes de recibir la dosis una vez al día. El método también se puede caracterizar adicionalmente por, por ejemplo, características de la dosis diaria de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como cuando la dosis diaria es aproximadamente 75 mg del compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple, donde el método comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad de lo mismo dos veces al día una dosis unitaria

que contiene un compuesto de la fórmula I en una cantidad que varía de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 50 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Esta administración dos veces al día de la dosis unitaria puede proporcionar ventajas, tal como la reducción de la variación en los niveles en plasma sanguíneo del principio activo a lo largo del día al administrar la primera dosis unitaria por la mañana y la segunda dosis unitaria por la noche. La dosis unitaria se puede administrar al paciente en la forma de dos o más formulaciones unitarias que contienen el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la dosis unitaria se puede administrar al paciente en la forma de una formulación unitaria individual que contiene el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la o las formulaciones unitarias son una tableta o cápsula. El método se caracteriza además de acuerdo con, por ejemplo, si el paciente ha consumido recientemente alimentos, tal como preferentemente donde el paciente ha consumido alimentos (por ejemplo, una comida) dentro de 1 hora antes de recibir la dosis unitaria. El método también se puede caracterizar adicionalmente por, por ejemplo, características de la dosis unitaria, tal como cuando la dosis unitaria contiene el compuesto de la fórmula I en una cantidad de aproximadamente 35 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple, donde el método comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad de lo mismo dos veces al día una dosis unitaria que contiene un compuesto de la fórmula I en una cantidad de aproximadamente 45 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el paciente consume una comida dentro de aproximadamente 1 hora de la administración. La dosis unitaria puede estar, por ejemplo, en la forma de una tableta o cápsula. El método se caracteriza además de acuerdo con la proximidad en el momento entre la administración y el paciente que consume una comida. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, una primera dosis unitaria se administra al paciente dentro de 1 hora después de que el paciente consume un desayuno, y una segunda dosis unitaria se administra al paciente dentro de 1 hora después de que el paciente consume una cena. Como se indicó anteriormente, se ha encontrado que la administración oral de evobrutinib a un paciente en proximidad en el momento a cuando el paciente consume alimentos da por resultado un incremento significativo en la biodisponibilidad de evobrutinib, el incremento significativo en la biodisponibilidad de evobrutinib proporciona el beneficio de ser capaz de administrar una cantidad reducida de evobrutinib al paciente.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 representa un diagrama de flujo del diseño para el estudio de dosis ascendente individual (parte 1) y el estudio de dosis ascendente múltiple (parte 2) con evobrutinib en un estudio clínico de fase I, como se describe adicionalmente en el ejemplo 1.

La figura 2A proporciona gráficas que representan datos farmacocinéticos para evobrutinib en la forma de exposición en suero media aritmética (SD) de evobrutinib versus el tiempo después de la dosis individual el día 1 de la parte 1 (estudio de dosis ascendente individual), como se describe adicionalmente en el ejemplo 1.

La figura 2B proporciona gráficas que representan datos farmacocinéticos para evobrutinib en la forma de exposición en suero media de evobrutinib versus tiempo en el día 1 y día 14 de la parte 2 (estudio de dosis ascendente múltiple), como se describe adicionalmente en el ejemplo 1.

La figura 3A proporciona gráficas que representan la exposición a evobrutinib normalizada por dosis individual (AUC y $C_{\text{máx}}$) después de la dosificación individual el día 1 de la parte 1 (estudio de dosis ascendente individual), como se describe adicionalmente en el ejemplo 1.

La figura 3B proporciona gráficas que representan la exposición a evobrutinib normalizada por dosis individual (AUC y $C_{\text{máx}}$) después de la dosificación individual en el día 1 de la parte 2 (estudio de dosis ascendente múltiple), como se describe adicionalmente en el ejemplo 1.

La figura 3C proporciona gráficas que representan la exposición a evobrutinib normalizada por dosis individual (AUC y $C_{\text{máx}}$) después de la dosificación múltiple el día 14 de la parte 2 (estudio de dosis ascendente múltiple), como se describe adicionalmente en el ejemplo 1.

La figura 4 es una gráfica que representa la relación entre la concentración de evobrutinib y $\Delta\Delta\text{QTcF}$, como se describe adicionalmente en el ejemplo 1.

La figura 5 representa un diagrama de flujo del diseño para examinar evobrutinib en pacientes humanos que padecen esclerosis múltiple recidivante (RMS) en un estudio clínico de fase II, como se describe adicionalmente en el ejemplo 2.

La figura 6 es una gráfica de barras que representa el número medio de lesiones de mejora de gadolinio por semana en cada brazo de tratamiento del estudio clínico, como se describe adicionalmente en el ejemplo 2.

La figura 7 es una gráfica que representa las concentraciones plasmáticas medias de evobrutinib (ng/mL) para

cuando se administra como (i) un polvo en cápsula a un paciente humano bajo condiciones de ayuno, (ii) una tableta a un paciente humano bajo condiciones de ayuno, y (iii) una tableta a un paciente humano bajo condiciones de alimentación, como se describe adicionalmente en el ejemplo 3.

La figura 8 es una gráfica que representa los resultados de tasa de recaída anualizada generados a partir de la simulación descrita en el ejemplo 3. Las líneas horizontales en la gráfica corresponden al 80 % medio de la distribución de AUC por dosis/régimen. Los tres puntos son el 1er, 2do (mediana) y 3er cuartil. Las categorías de exposición corresponden a quintiles de la distribución de AUC para pacientes con evobrutinib. Las medias observadas (puntos) se grafican en el punto medio del grupo de exposición de AUC correspondiente. Los datos mostrados corresponden a un tamaño de muestra total de 154 pacientes.

La figura 9 es una gráfica que representa la distribución simulada de la tasa de recaída anualizada para evobrutinib administrado a (i) 75 mg BID en estado de ayuno o (ii) 45 mg BID en estado alimentado, como se describe adicionalmente en el ejemplo 3.

La figura 10 es una gráfica que representa la distribución simulada de la tasa de recaída anualizada para evobrutinib administrado a (i) 10 mg BID en estado alimentado, (ii) 45 mg BID en estado alimentado o (iii) 100 mg BID en estado alimentado, como se describe adicionalmente en el ejemplo 3.

La figura 11 es una gráfica que representa la distribución simulada de la tasa de recaída anualizada para evobrutinib administrado a (i) 45 mg BID en estado alimentado, (ii) 20 mg QD en estado alimentado o (iii) 200 mg QD en estado alimentado, como se describe adicionalmente en el ejemplo 3.

La figura 12 es una gráfica que representa la distribución simulada de la tasa de recaída anualizada para evobrutinib administrado a (i) 45 mg BID en estado alimentado, (ii) 15 mg BID en estado de ayuno (iii) 150 mg BID en estado de ayuno, como se describe adicionalmente en el ejemplo 3.

La figura 13 es una gráfica que representa la distribución simulada de la tasa de recaída anualizada para evobrutinib administrado a (i) 45 mg BID en estado alimentado, (ii) 30 mg QD en estado de ayuno o (iii) 300 mg QD en estado de ayuno, como se describe adicionalmente en el ejemplo 3.

Descripción Detallada de la Invención

La invención proporciona métodos, composiciones y kits médicos para tratar y prevenir esclerosis múltiple usando 1-4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con regímenes de dosificación reivindicados. El compuesto se administra de manera oral al paciente en una cantidad de dosificación y frecuencia seleccionada para lograr efectos terapéuticos superiores. Un régimen de dosificación para tratar o prevenir la esclerosis múltiple comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad de lo mismo un compuesto de la fórmula I, como se define en la presente, en una cantidad diaria que varía de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un régimen de dosificación para tratar o prevenir la esclerosis múltiple de acuerdo con la presente invención comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad de lo mismo dos veces al día una dosis unitaria que contiene un compuesto de la fórmula I, como se describe en la presente, en una cantidad que varía de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 50 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Esta administración dos veces al día de la dosis unitaria puede proporcionar ventajas, tal como la reducción de la variación en los niveles en plasma sanguíneo del principio activo a lo largo del día al administrar la primera dosis unitaria por la mañana y la segunda dosis unitaria por la noche.

Aún otro régimen de dosificación para tratar o prevenir la esclerosis múltiple comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad de lo mismo dos veces al día una dosis unitaria que contiene un compuesto de la fórmula I, como se describe en la presente, en una cantidad de aproximadamente 45 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando el método utiliza una dosis unitaria que proporciona el compuesto de la fórmula I en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, la dosis unitaria contiene una cantidad de la sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I suficiente para proporcionar 45 mg del compuesto de la fórmula I. Preferentemente, en el régimen de dosificación, la dosis unitaria, que se administra dos veces al día, contiene un compuesto de la fórmula I en forma de base libre en una cantidad de 45 mg.

En la presente se proporcionan métodos donde el compuesto se administra de manera oral al paciente en proximidad en el momento a cuando el paciente consume alimentos. Se ha encontrado que administrar de manera oral evobrutinib a un paciente en proximidad en el momento a cuando el paciente consume alimentos da por resultado un incremento significativo en la biodisponibilidad de evobrutinib. El incremento significativo en la biodisponibilidad de evobrutinib cuando se administra a un paciente en un estado alimentado proporciona el beneficio de ser capaz de administrar una cantidad menor de evobrutinib al paciente. Por esta razón, puede haber beneficios para, por ejemplo, un régimen de dosificación en el que una primera dosis unitaria que contiene

evobrutinib se administra al paciente en el momento en que el paciente consume un desayuno por la mañana, y una segunda dosis unitaria que contiene evobrutinib se administra al paciente en el momento en que el paciente consume una cena por la noche.

5 Preferentemente, la esclerosis múltiple es esclerosis múltiple recidivante.

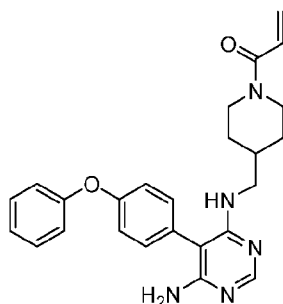
Los métodos se pueden caracterizar además de acuerdo con realizaciones descritas en la presente. Diferentes aspectos y realizaciones de la invención se exponen más adelante en secciones; sin embargo, los aspectos y/o realizaciones de la invención descritos en una sección particular no se van a limitar a ninguna sección particular.

10 I. Definiciones

Para facilitar un entendimiento de la presente invención, varios términos y frases se definen más adelante.

15 Los términos “un”, “una”, “el” y “la” como se usan en la presente, significan “uno o más” e incluyen el plural a menos que el contexto sea inapropiado.

Como se usa en la presente, el término “evobrutinib” se refiere al compuesto que tiene la siguiente estructura química:



El nombre químico de evobrutinib es 1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1 -il)prop-2-en-1-ona.

25 Como se usa en la presente, el término “paciente” se refiere a organismos que se se van a tratar por los métodos de la presente invención. Estos organismos incluyen preferentemente, pero no se limitan a, mamíferos (por ejemplo, murinos, simios, equinos (caballos), bovinos (ganado), porcinos, caninos, felinos y similares) y más preferentemente incluyen humanos.

30 Como se usa en la presente, el término “que trata” incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminuir, reducir, modular, mejorar o eliminar, que da por resultado la mejora de la condición, enfermedad, trastorno y similares.

35 Como se usa en la presente, el término “composición farmacéutica” se refiere a uno o más principios activos, y uno o más ingredientes inertes que conforman el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, una composición farmacéutica de la presente invención abarca cualquier composición elaborada al mezclar un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

40 La frase “farmacéuticamente aceptable” se emplea en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosis que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

45 En todo momento de la descripción, donde se describen las composiciones y kits como que tienen, que incluyen o que comprenden componentes específicos, o donde se describen los procesos y métodos como que tienen, que incluyen o que comprenden pasos específicos, se contempla que, adicionalmente, hay composiciones y kits de la presente invención que consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes citados y que hay procesos y métodos de acuerdo con la presente invención que consisten esencialmente en, o consisten en, los pasos de procesamiento citados.

55 Un compuesto de la invención se puede presentar en la forma de una base libre, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un solvato de una sal. En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención puede estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a

sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. Por consiguiente, un compuesto de la invención que contiene uno o más grupos ácidos puede estar presente en forma de sal, y se puede usar de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Los ejemplos más precisos de estas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoníaco o aminas orgánicas tal como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Un compuesto de la invención que contiene uno o más grupos básicos, es decir, grupos que se pueden protonar, puede estar presente en forma de sal y se puede usar de acuerdo con la invención en la forma de una sal de adición con ácido inorgánico u orgánico. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos por el experto en la técnica. La presente invención también incluye todas las sales de un compuesto de la presente invención que, debido a la baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para usarse en productos farmacéuticos, pero que se pueden usar, por ejemplo, como compuestos intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

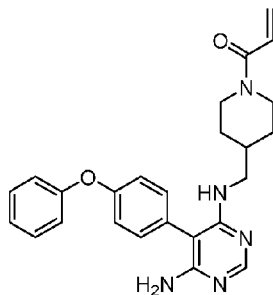
Como cuestión general, las composiciones que especifican un porcentaje son en peso a menos que se especifique de otro modo. Además, si una variable no se acompaña por una definición, entonces prevalece la definición anterior de la variable.

II. Aplicaciones terapéuticas

La invención proporciona métodos para tratar o prevenir la esclerosis múltiple usando evobrutinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los métodos se describen con más detalle más adelante.

Primer método terapéutico

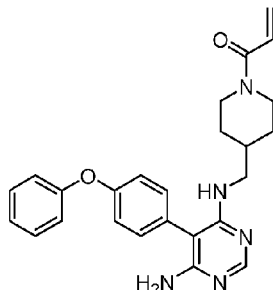
Un aspecto de la invención proporciona un método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple. El método comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad de lo mismo un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria que varía de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la fórmula I se representa por:



El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, la cantidad de compuesto de la fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se administra al paciente. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria que varía de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria que varía de aproximadamente 85 mg a aproximadamente 95 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria de aproximadamente 90 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria de 90 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria de aproximadamente 90 mg. En ciertas realizaciones, al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria de 90 mg. Para mayor claridad, la frase un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria que varía de aproximadamente 85 mg a aproximadamente 95 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo significa que el compuesto de la fórmula I se administra en una cantidad que varía de aproximadamente 85 mg a aproximadamente 95 mg o que una cantidad molar equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I se administra al paciente.

En un aspecto más específico, la invención proporciona un método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple, donde el método comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad de lo mismo un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria que varía de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la fórmula I se representa por:



El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, la cantidad de compuesto de la fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se administra al paciente.

En ciertas realizaciones, al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria que varía de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún otras realizaciones, al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria que varía de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 85 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En aún otras realizaciones, al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria que varía de aproximadamente 85 mg a aproximadamente 95 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En aún otras realizaciones, al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria que varía de aproximadamente 95 mg a aproximadamente 100 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria que varía de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún otra realización, al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria de aproximadamente 90 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En aún otras realizaciones, al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria de 90 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria de aproximadamente 90 mg. En ciertas realizaciones, al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria de 90 mg.

El método se caracteriza además por el número de veces por día que el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al paciente.

De acuerdo con la invención, el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra dos veces al día.

En ciertas realizaciones, al paciente se le administra de manera oral dos veces al día una dosis unitaria, donde cada dosis unitaria contiene un compuesto de la fórmula I en una cantidad de aproximadamente 45 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, al paciente se le administra de manera oral dos veces al día una dosis unitaria, donde cada dosis unitaria contiene un compuesto de la fórmula I en una cantidad de 45 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, al paciente se le administra de manera oral dos veces al día una dosis unitaria, donde cada dosis unitaria contiene un compuesto de la fórmula I en una cantidad de aproximadamente 45 mg. En ciertas realizaciones, al paciente se le administra de manera oral dos veces al día una dosis unitaria, donde cada dosis unitaria contiene un compuesto de la fórmula I en una cantidad de 45 mg.

En ciertas realizaciones donde el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra dos veces al día, el método se puede caracterizar además por la duración del tiempo entre la primera administración y la segunda administración. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, hay al menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 horas entre la primera administración y la segunda administración. En ciertas realizaciones, hay al menos 4 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 5 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 6 horas entre la

administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 7 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 8 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 9 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 10 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 11 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 12 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 14 horas entre la primera administración y la segunda administración. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 14 horas entre la primera administración y la segunda administración. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas, aproximadamente 7 horas a aproximadamente 9 horas, aproximadamente 8 horas a aproximadamente 10 horas, aproximadamente 9 horas a aproximadamente 11 horas, aproximadamente 10 horas a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 11 horas a aproximadamente 13 horas o aproximadamente 12 horas a aproximadamente 14 horas entre la primera administración y la segunda administración.

El método se caracteriza además por si el paciente ha consumido o no recientemente o consumirá alimentos en relación con cuando el paciente recibe el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el paciente ha consumido recientemente alimentos antes de recibir el compuesto (es decir, el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En ciertas realizaciones, el paciente ha consumido alimentos dentro de 1 hora antes de recibir el compuesto (es decir, el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En ciertas realizaciones, el paciente no ha consumido recientemente alimentos antes de recibir el compuesto (es decir, el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En ciertas realizaciones, el paciente no ha consumido alimentos dentro de 1 hora antes de recibir el compuesto (es decir, el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En aún otras realizaciones, el paciente consume una comida dentro de 1 hora de recibir el compuesto. En aún otras realizaciones, el paciente consume una comida dentro de 30 minutos de recibir el compuesto. En aún otras realizaciones, la administración se realiza en un momento en que el paciente consume una comida.

De manera alternativa o además, el método se puede caracterizar además por si el paciente está o no en estado alimentado o en estado de ayuno cuando el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al paciente. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el paciente está en un estado alimentado cuando el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al paciente. En un aspecto no reivindicado de la presente divulgación, el paciente está en un estado de ayuno cuando el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al paciente.

En un aspecto no reivindicado de la presente divulgación, la invención proporciona un método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple, donde el método comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad de lo mismo una dosis una vez al día de un compuesto de la fórmula I en una cantidad que varía de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el paciente está en un estado de ayuno cuando el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al paciente.

En otro aspecto no reivindicado de la presente divulgación, la invención proporciona un método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple, donde el método comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad de lo mismo una dosis una vez al día de un compuesto de la fórmula I en una cantidad que varía de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el paciente está en un estado alimentado cuando el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al paciente.

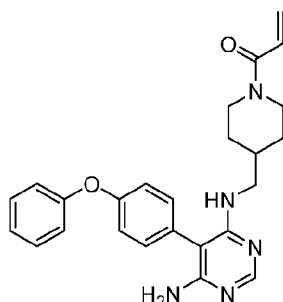
Otro aspecto no reivindicado de la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple, donde el método comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad de lo mismo dos veces al día una dosis unitaria que contiene un compuesto de la fórmula I en una cantidad que varía de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 150 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el paciente está en un estado de ayuno cuando el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al paciente.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple, donde el método comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad de lo mismo dos veces al día una dosis unitaria que contiene un compuesto de la fórmula I en una cantidad que varía de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el paciente está en un estado alimentado cuando el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al paciente. Esta administración dos veces al día de la dosis unitaria puede proporcionar ventajas, tal como la

reducción de la variación en los niveles en plasma sanguíneo del principio activo a lo largo del día al administrar la primera dosis unitaria por la mañana y la segunda dosis unitaria por la noche. La administración de la primera dosis unitaria por la mañana después de que el paciente se despierta y entonces la administración de la segunda dosis unitaria por la noche antes de que el paciente se duerma es deseable desde el punto de vista del procedimiento para facilitar el cumplimiento del paciente.

Segundo método terapéutico (no reivindicado)

Un aspecto de la invención proporciona un método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple. El método comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad de lo mismo una dosis una vez al día de un compuesto de la fórmula I en una cantidad que varía de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la fórmula I se representa por:



El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, si la dosis una vez al día se administra al paciente como una formulación unitaria individual o como dos o más formulaciones unitarias. En ciertas realizaciones, la dosis una vez al día se administra al paciente en la forma de una formulación unitaria individual que contiene el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, la dosis una vez al día se administra al paciente en la forma de dos o más formulaciones unitarias que contienen el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la dosis una vez al día se administra al paciente en la forma de tres formulaciones unitarias que contienen el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la dosis una vez al día se administra al paciente en la forma de tres formulaciones unitarias, cada una que contiene el compuesto de la fórmula I en una cantidad de aproximadamente 25 mg. En ciertas realizaciones, la dosis una vez al día se administra al paciente en la forma de tres formulaciones unitarias, cada una que contiene el compuesto de la fórmula I en una cantidad de 25 mg.

El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, la naturaleza de la o las formulaciones unitarias. En ciertas realizaciones, la o las formulaciones unitarias son una tableta o cápsula.

El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, si la dosis una vez al día contiene (i) un compuesto de la fórmula I o (ii) una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I. En ciertas realizaciones, la dosis una vez al día es aproximadamente 75 mg del compuesto de la fórmula I. En aún otras realizaciones, la dosis una vez al día es 75 mg del compuesto de la fórmula I. En ciertas realizaciones, la dosis una vez al día es aproximadamente 100 mg del compuesto de la fórmula I. En aún otras realizaciones, la dosis una vez al día es 100 mg del compuesto de la fórmula I.

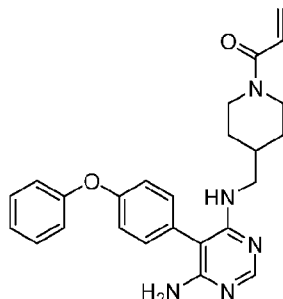
El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, la hora del día en la que se administra la dosis una vez al día al paciente. En ciertas realizaciones, la dosis una vez al día se administra al paciente por la mañana.

El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, si el paciente ha consumido o no recientemente o consumirá alimentos en relación con cuando el paciente recibe la dosis una vez al día. En ciertas realizaciones, el paciente ha consumido alimentos dentro de 2 horas antes de recibir la dosis una vez al día. En ciertas realizaciones, el paciente ha consumido alimentos dentro de 1 hora antes de recibir la dosis una vez al día. En ciertas realizaciones, el paciente consume alimentos dentro de 30 minutos de recibir la dosis una vez al día.

El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, el número de días consecutivos en los que el paciente recibe la dosis una vez al día. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el paciente recibe la dosis una vez al día durante una duración de al menos 2 semanas. En ciertas realizaciones, el paciente recibe la dosis una vez al día durante una duración de al menos 1 mes. En ciertas realizaciones, el paciente recibe la dosis una vez al día durante una duración de al menos 2 meses, 3 meses, 4 meses o 5 meses. En ciertas realizaciones, el paciente recibe la dosis una vez al día durante una duración de al menos 6 meses.

Tercer método terapéutico

Un aspecto de la invención proporciona un método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple. El método comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad de lo mismo dos veces al día una dosis unitaria que contiene un compuesto de la fórmula I en una cantidad que varía de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 50 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la fórmula I se representa por:



Esta administración dos veces al día de la dosis unitaria puede proporcionar ventajas, tal como la reducción de la variación en los niveles en plasma sanguíneo del principio activo a lo largo del día al administrar la primera dosis unitaria por la mañana y la segunda dosis unitaria por la noche. La administración de la primera dosis unitaria por la mañana después de que el paciente se despierta y entonces la administración de la segunda dosis unitaria por la noche antes de que el paciente se duerma es deseable desde el punto de vista del procedimiento para facilitar el cumplimiento del paciente.

El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, la dosis unitaria se administra al paciente como una formulación unitaria individual o dos o más formulaciones unitarias. En determinadas realizaciones, la dosis unitaria se administra al paciente en la forma de dos o más formulaciones unitarias que contienen el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la dosis unitaria se administra al paciente en la forma de dos formulaciones unitarias que contienen el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la dosis unitaria se administra al paciente en la forma de una formulación unitaria individual que contiene el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, la naturaleza de la o las formulaciones unitarias. En ciertas realizaciones, la o las formulaciones unitarias son una tableta o cápsula.

El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, la cantidad de compuesto de la fórmula I en una dosis unitaria. En ciertas realizaciones, la dosis unitaria contiene el compuesto de la fórmula I en la cantidad de aproximadamente 35 mg. En ciertas realizaciones, la dosis unitaria contiene el compuesto de la fórmula I en la cantidad de 35 mg. En ciertas realizaciones, la dosis unitaria contiene el compuesto de la fórmula I en la cantidad de aproximadamente 45 mg. En ciertas realizaciones, la dosis unitaria contiene el compuesto de la fórmula I en la cantidad de 45 mg.

El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, la duración del tiempo entre la administración de una primera dosis unitaria a un paciente y la administración de una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 4 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 5 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 6 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 7 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 8 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 9 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 10 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 11 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 12 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 14 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 14 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 7 horas a aproximadamente 9 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 10 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al

paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 9 horas a aproximadamente 11 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 12 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 11 horas a aproximadamente 13 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 14 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones diferentes, hay aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día.

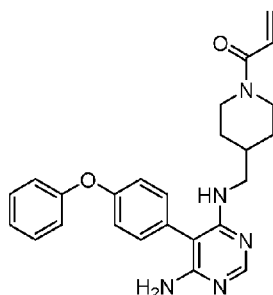
El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, la hora del día en la que se administran las dosis unitarias al paciente. En ciertas realizaciones, una primera dosis unitaria se administra al paciente por la mañana, y una segunda dosis unitaria se administra al paciente por la noche.

El método se caracteriza además por si el paciente ha consumido recientemente o no o consumirá alimentos en relación con cuando el paciente recibe una dosis unitaria. En ciertas realizaciones, el paciente ha consumido alimentos dentro de 2 horas antes de recibir la dosis unitaria. En ciertas realizaciones, el paciente ha consumido alimentos dentro de 1 hora antes de recibir la dosis unitaria. En ciertas realizaciones, el paciente consume alimentos dentro de 30 minutos de recibir la dosis unitaria.

El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, el número de días consecutivos en los que el paciente recibe la dosis diaria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el paciente recibe la dosis unitaria dos veces al día durante una duración de al menos 2 semanas. En ciertas realizaciones, el paciente recibe la dosis unitaria dos veces al día durante una duración de al menos 1 mes. En ciertas realizaciones, el paciente recibe la dosis unitaria dos veces al día durante una duración de al menos 6 meses.

Cuarto método terapéutico

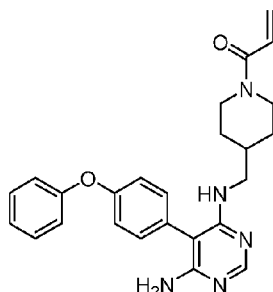
Un aspecto de la invención proporciona un método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple, donde el método comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad de lo mismo un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria que varía de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el paciente está en estado alimentado, y la fórmula I se representa por:



El método se caracteriza además de acuerdo con si el paciente está en un estado alimentado o de ayuno cuando el compuesto de la fórmula I se administra al paciente. De acuerdo con la invención, el paciente está en un estado alimentado. El método se caracteriza además por si el paciente ha consumido recientemente o no o consumirá alimentos. En ciertas realizaciones, el paciente ha consumido alimentos dentro de las 2 horas antes de recibir el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el paciente ha consumido alimentos dentro de 1 hora antes de recibir la fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertas realizaciones, el paciente consume alimentos dentro de 30 minutos de recibir la fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

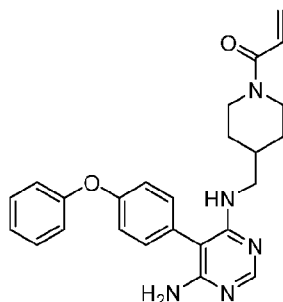
El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, la cantidad de compuesto de la fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se administra al paciente. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria que varía de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria que varía de aproximadamente 85 mg a aproximadamente 95 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria de aproximadamente 90 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria de aproximadamente 90 mg.

Un aspecto más específico de la invención proporciona un método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple, donde el método comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad de lo mismo dos veces al día una dosis unitaria que contiene un compuesto de la fórmula I en una cantidad de aproximadamente 45 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el paciente está en un estado alimentado y la fórmula I se representa por:



El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, la cantidad de compuesto de la fórmula I en una dosis unitaria. En ciertas realizaciones, la dosis unitaria contiene aproximadamente 45 mg del compuesto de la fórmula I. En ciertas realizaciones, la dosis unitaria contiene 45 mg del compuesto de la fórmula I.

Otro aspecto más específico de la invención proporciona un método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple, donde el método comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad de lo mismo dos veces al día una dosis unitaria que contiene un compuesto de la fórmula I en una cantidad de aproximadamente 45 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el paciente consume una comida dentro de aproximadamente 1 hora de la administración y la fórmula (I) se representa por:



El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, la cantidad de compuesto de la fórmula I en una dosis unitaria. En ciertas realizaciones, la dosis unitaria contiene aproximadamente 45 mg del compuesto de la fórmula I. En ciertas realizaciones, la dosis unitaria contiene 45 mg del compuesto de la fórmula I.

El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, una realización donde la dosis unitaria se administra al paciente como una formulación unitaria individual o dos o más formulaciones unitarias. En determinadas realizaciones, la dosis unitaria se administra al paciente en la forma de una o más formulaciones unitarias que contienen el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, la dosis unitaria se administra al paciente en la forma de dos o más formulaciones unitarias que contienen el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la dosis unitaria se administra al paciente en la forma de una formulación unitaria individual que contiene el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la o las formulaciones unitarias son una tableta o cápsula.

El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, la duración del tiempo entre la administración de una primera dosis unitaria a un paciente y la administración de una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 4 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 5 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 6 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 7 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 8 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 9 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 10 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos

11 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay al menos 12 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 14 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 14 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 7 horas a aproximadamente 9 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 10 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 9 horas a aproximadamente 11 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 12 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 11 horas a aproximadamente 13 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones, hay de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 14 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día. En ciertas realizaciones diferentes, hay aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día.

El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, la hora del día en la que se administran las dosis unitarias al paciente. En ciertas realizaciones, una primera dosis unitaria se administra al paciente por la mañana, y una segunda dosis unitaria se administra al paciente por la noche. La administración de la primera dosis unitaria por la mañana después de que el paciente se despierta y entonces la administración de la segunda dosis unitaria por la noche antes de que el paciente se duerma es deseable desde el punto de vista del procedimiento para facilitar el cumplimiento del paciente.

El método se caracteriza además por el consumo de alimentos (por ejemplo, una comida) por el paciente cerca del momento de la administración del compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El consumo de alimentos (por ejemplo, una comida) puede facilitar la absorción del compuesto y por lo tanto, proporcionar mayor biodisponibilidad del compuesto. El alimento es deseablemente alimento sólido, y lo más deseable es una comida (por ejemplo, una comida ligera en grasa o una comida media en grasa). La comida puede ser, por ejemplo, un desayuno o una cena.

En ciertas realizaciones, esta administración se realiza en el momento en que el paciente consume una comida. Más específicamente, en ciertas realizaciones, se administra una primera dosis unitaria al paciente en el momento en que el paciente consume un desayuno por la mañana, y se administra una segunda dosis unitaria al paciente en el momento en que el paciente consume una cena por la noche. En ciertas realizaciones diferentes, una primera dosis unitaria se administra al paciente dentro de 1 hora del momento en que el paciente consume un desayuno, y una segunda dosis unitaria se administra al paciente dentro de 1 hora del momento en que el paciente consume una cena. En una realización preferida, una primera dosis unitaria se administra al paciente dentro de 1 hora después de que el paciente consume un desayuno, y una segunda dosis unitaria se administra al paciente dentro de 1 hora después de que el paciente consume una cena. Las características adicionales que caracterizan el consumo de alimentos se describen más adelante en la presente.

Caracterización adicional del primer, segundo, tercer y cuarto métodos terapéuticos

El primer, segundo, tercer y cuarto métodos terapéuticos se pueden caracterizar además por, por ejemplo, el resultado que se va a lograr por el método terapéutico, el tipo de esclerosis múltiple, la identidad del paciente, el efecto del método sobre el número y/o tamaño de las lesiones por imagenología de resonancia magnética T1 positivas para gadolinio, y si el paciente está en un estado de ayuno o en un estado alimentado cuando el compuesto de la fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al paciente. Estas características se describen con más detalle más adelante.

Resultado logrado

El método se puede caracterizar además por, por ejemplo, el resultado que se va a lograr. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el método es para tratar la esclerosis múltiple. En aun otras realizaciones, el método es para prevenir la esclerosis múltiple.

Tipo de esclerosis múltiple

El método se puede caracterizar además de acuerdo con el tipo de esclerosis múltiple. En determinadas realizaciones, la esclerosis múltiple es esclerosis múltiple recidivante, esclerosis múltiple remitente recidivante,

esclerosis múltiple progresiva, esclerosis múltiple progresiva secundaria, esclerosis múltiple progresiva primaria o esclerosis múltiple recidivante progresiva. En aun otras realizaciones, la esclerosis múltiple es esclerosis múltiple recidivante.

5 Identidad del paciente

Los métodos se pueden caracterizar además por, por ejemplo, la identidad del paciente. En ciertas realizaciones, el paciente es un humano adulto.

10 Efecto del método

Los métodos se pueden caracterizar además por, por ejemplo, el efecto del método sobre el número y/o tamaño de las lesiones por imagenología de resonancia magnética T1 positivas para gadolinio. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el paciente experimenta al menos una reducción de 5 % en el número de lesiones por imagenología de resonancia magnética T1 positivas para gadolinio después de recibir durante una duración de 24 semanas el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el paciente experimenta al menos una reducción de 15 % en el número de lesiones por imagenología de resonancia magnética T1 positivas para gadolinio después de recibir durante una duración de 24 semanas el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el paciente experimenta al menos una reducción de 30 % en el número de lesiones por imagenología de resonancia magnética T1 positivas para gadolinio después de recibir durante una duración de 24 semanas el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el paciente experimenta al menos una reducción de 50 % en el número de lesiones por imagenología de resonancia magnética T1 positivas para gadolinio después de recibir durante una duración de 24 semanas el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el paciente experimenta al menos una reducción de 5 % en el tamaño colectivo de lesiones por imagenología de resonancia magnética T1 positivas para gadolinio después de recibir durante una duración de 24 semanas el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el paciente experimenta al menos una reducción de 15 % en el tamaño colectivo de lesiones por imagenología de resonancia magnética T1 positivas para gadolinio después de recibir durante una duración de 24 semanas el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el paciente experimenta al menos una reducción de 30 % en el tamaño colectivo de lesiones por imagenología de resonancia magnética T1 positivas para gadolinio después de recibir durante una duración de 24 semanas el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el paciente experimenta al menos una reducción de 50 % en el tamaño colectivo de lesiones por imagenología de resonancia magnética T1 positivas para gadolinio después de recibir durante una duración de 24 semanas el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Estado de ayuno o estado alimentado del paciente

Los métodos se pueden caracterizar además por, por ejemplo, si el paciente está en un estado de ayuno o en estado alimentado cuando el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al paciente. En un aspecto no reivindicado de la presente divulgación, el paciente está en un estado de ayuno cuando el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al paciente. De acuerdo con la invención, el paciente está en un estado alimentado cuando el compuesto de la fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al paciente.

El consumo de alimentos por el paciente que da por resultado un estado alimentado en el momento de administrar el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede facilitar la absorción del compuesto y por lo tanto, proporcionar mayor biodisponibilidad del compuesto. En ciertas realizaciones, se puede caracterizar el incremento en la biodisponibilidad del compuesto debido a que el paciente está en un estado alimentado, tal como cuando hay un incremento en la biodisponibilidad del compuesto por al menos 15 %, 25 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 70 %, 75 %, 100 %, 125 %, 150 %, 175 % o 200 %. Como se muestra en la figura 9, se espera que una dosis dos veces al día de 45 mg de evobrutinib administrada en estado alimentado alcance un nivel de eficacia que sea al menos tan bueno como una dosis dos veces al día de 75 mg de evobrutinib administrada en estado de ayuno. Esto se debe a un incremento significativo en la biodisponibilidad cuando se cambia del estado de ayuno al alimentado. Por consiguiente, los métodos preferidos son aquellos donde una dosis del compuesto de la fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al paciente de acuerdo con un protocolo en el que la dosis se toma de manera oral dos veces al día con alimentos.

Un estado alimentado resulta del paciente que consume alimentos en proximidad en el momento a cuando el paciente recibe el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El alimento es deseablemente un alimento sólido, que puede ser una comida (por ejemplo, desayuno, almuerzo o cena). La comida se puede caracterizar además por, por ejemplo, si la comida es una comida ligera en grasa o una comida media en grasa. En ciertas realizaciones, la comida es una comida ligera en grasa. En ciertas realizaciones, la

comida es una comida media en grasa.

El consumo de alimentos se puede caracterizar por la cantidad y/o contenido calórico consumido por el paciente. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la cantidad de alimento es al menos 100 g, 200 g, 300 g, 400 g o 500 g. En ciertas realizaciones, el alimento consumido por el paciente proporciona calorías en una cantidad de al menos 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1500 o 2000 Calorías (es decir, kilocalorías).

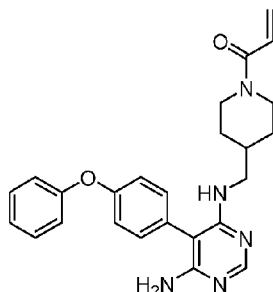
Por consiguiente, un método descrito en la presente se puede caracterizar además por, por ejemplo, la característica de que la administración se realiza en el momento en que el paciente consume una comida. En ciertas realizaciones, la administración se realiza dentro de 1 hora de que el paciente consume una comida. En ciertas realizaciones, la administración se realiza dentro de 1 hora después de que el paciente consume una comida.

En ciertas realizaciones diferentes, se administra una primera dosis unitaria al paciente en el momento en que el paciente consume un desayuno por la mañana, y se administra una segunda dosis unitaria al paciente en el momento en que el paciente consume una cena por la noche. En ciertas realizaciones diferentes, una primera dosis unitaria se administra al paciente dentro de 1 hora del momento en que el paciente consume un desayuno, y una segunda dosis unitaria se administra al paciente dentro de 1 hora del momento en que el paciente consume una cena. En una realización preferida, una primera dosis unitaria se administra al paciente dentro de 1 hora después de que el paciente consume un desayuno, y una segunda dosis unitaria se administra al paciente dentro de 1 hora después de que el paciente consume una cena.

El compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra deseablemente en la forma de una tableta. La tableta se ingiere de forma deseable completa con agua por el paciente.

Composiciones para uso médico

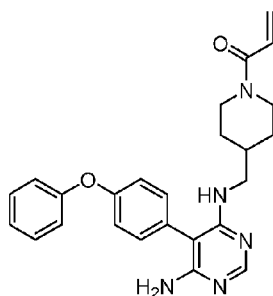
La invención también proporciona composiciones descritas en la presente para usarse en medicina, tal como tratamiento o prevención de esclerosis múltiple como se describe en la presente. Para ilustrar, un aspecto de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I para administración oral para tratar o prevenir la esclerosis múltiple en una cantidad diaria como se define en las reivindicaciones o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la fórmula I se representa por:



La composición para usarse se puede caracterizar de acuerdo con las características descritas anteriormente en la presente para métodos de tratamiento. Preferentemente, las cantidades del compuesto de la fórmula I usada para preparar los medicamentos son 25, 45 o 75 mg.

Uso de composiciones en la preparación de un medicamento

La invención también proporciona composiciones descritas en la presente para usarse en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir la esclerosis múltiple. Para ilustrar, un aspecto de la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir la esclerosis múltiple, donde el medicamento contiene el compuesto de la fórmula I en una cantidad que varía de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el medicamento es para administración oral, y la fórmula I se representa por:



El uso se puede caracterizar de acuerdo con las características descritas anteriormente en la presente para métodos de tratamiento. Preferentemente, la cantidad del compuesto de la fórmula I usada para preparar el medicamento es 25, 45 o 75 mg.

IV. Kits médicos

Otro aspecto de la invención proporciona kits médicos que contienen un agente terapéutico y/o composición farmacéutica descrita en la presente, junto con instrucciones para usar los kits para tratar un trastorno descrito en la presente. En ciertas realizaciones, el kit médico comprende (i) una dosis una vez al día de un compuesto de la fórmula I, como se describe en la presente, en una cantidad que varía de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) instrucciones para tratar o prevenir la esclerosis múltiple. En ciertas realizaciones diferentes, el kit médico comprende (i) una dosis unitaria que contiene un compuesto de la fórmula I, como se describe en la presente, en una cantidad que varía de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 50 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) instrucciones para tratar o prevenir la esclerosis múltiple al administrar de manera oral a un paciente en necesidad del mismo la dosis unitaria de evobrutinib dos veces al día. En aún otras realizaciones, el kit médico comprende (i) compuesto de la fórmula I, como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) instrucciones para el método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple al administrar de manera oral a un paciente en necesidad de lo mismo evobrutinib en una cantidad diaria como se define en las reivindicaciones o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El kit médico se puede caracterizar además de acuerdo con una o más de las características descritas en la presente en relación con las aplicaciones terapéuticas en la presente.

V. Composiciones farmacéuticas

Los agentes terapéuticos descritos en la presente se pueden formular como una composición farmacéutica que comprende un agente terapéutico y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto de la presente invención se formula deseablemente para administración oral. El compuesto, como el principio activo, se puede combinar en mezcla íntima con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales. El portador puede tomar una variedad de formas dependiendo de las propiedades deseadas para la formulación oral. En la preparación de las composiciones para la forma de dosis oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes y similares. En el caso de preparaciones líquidas orales, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tal como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o portadores tal como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. En el caso de preparaciones sólidas orales, la composición puede tomar formas tal como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y tabletas, con las preparaciones orales sólidas que se prefieren sobre las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma unitaria de dosis oral más ventajosa, en cuyo caso se usan portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas se pueden recubrir por técnicas acuosas o no acuosas estándar. La cantidad de compuesto activo en estas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosis efectiva. En ciertas realizaciones, la tableta es una tableta recubierta con película para uso oral.

Las tabletas, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante tal como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tal como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de papa, ácido alginico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina.

Cuando una forma de dosis unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso.

Otros materiales diferentes pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosis. Por ejemplo, las tabletas se pueden recubrir con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como agente edulcorante, metilo y propilparabenos como conservadores, un tinte y un saborizante tal como sabor a cereza o naranja.

La descripción anterior describe múltiples aspectos y realizaciones de la invención, incluidos métodos terapéuticos, composiciones farmacéuticas y kits médicos. La solicitud de patente contempla específicamente todas las combinaciones y permutaciones de los aspectos y realizaciones

Ejemplos

La invención que se describe ahora en general, se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen solamente para propósitos de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención, y no se propone que limiten la invención.

Ejemplo 1 - Investigación dase I, doble ciega, controlada con placebo de seguridad/tolerabilidad, farmacocinética (PK) y efectos sobre el intervalo qt de evobrutinib

Este estudio se diseñó para examinar la seguridad y tolerabilidad, farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) de evobrutinib administrado como dosis orales individuales o múltiples ascendentes, en comparación con placebo, en sujetos sanos. Se usó un intervalo de dosis administradas de forma doble ciego y controlada con placebo para realizar la evaluación temprana de exposición a QTc para evobrutinib.

A sujetos humanos sanos se administró evobrutinib en un estudio clínico de fase I en dos partes. Parte 1: 48 participantes en seis cohortes de dosis sucesivas (25, 50, 100, 200, 350 y 500 mg de evobrutinib) aleatorizados a una dosis individual de evobrutinib o placebo. Parte 2: 36 sujetos en tres cohortes de dosis ascendentes (25, 75, 200 mg/día de evobrutinib) aleatorizados a evobrutinib o placebo una vez al día durante 14 días.

Diseño de ensayo

Un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en voluntarios sanos. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios de los requerimientos de la Conferencia Internacional sobre Armonización para las Buenas Prácticas Clínicas, la Declaración de Helsinki, y se revisó y aprobó por MidLands Independent Review Board Overland Park, KS 66212, EUA. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. El criterio de valoración primario fue la seguridad y tolerabilidad de evobrutinib.

El estudio se compuso de dos partes distintas: La parte 1 examinó la dosis ascendente individual (SAD) de evobrutinib; y la parte 2 examinó la dosis ascendente múltiple (MAD) de evobrutinib, como se muestra en la figura 1.

La parte 1 implicó cohortes de SAD de evobrutinib (25, 50, 100, 200, 350 y 500 mg) administrado como una solución oral (2,5 mg/mL). En cada cohorte de dosis, ocho sujetos se aleatorizaron para recibir una administración individual de evobrutinib o placebo (6:2) usando códigos de aleatorización consecutivos. Se empleó una estrategia de dosificación centinela en todas las cohortes de SAD mediante la cual los dos primeros sujetos se dosificaron inicialmente con evobrutinib o placebo (1:1) el día 1 con el resto (5:1) dosificado después de 24 horas si la seguridad se consideraba satisfactoria. Los sujetos permanecieron residentes en el sitio de ensayo hasta el alta el día 8 y regresaron para una visita de seguimiento entre los días 11 y 13. La parte 2 examinó cohortes de MAD de evobrutinib (25, 75, 200 mg) administradas una vez al día durante 14 días. En cada cohorte de dosis, 12 sujetos se aleatorizaron para recibir evobrutinib o placebo (9:3). Los sujetos permanecieron residentes en el sitio de ensayo hasta el alta el día 18 y regresaron para una visita de seguimiento individual el día 28 ± 2 días.

Criterios de modificación de escala de dosis

Después de completar cada cohorte de dosis en ambas partes del estudio, un comité de monitoreo de seguridad (SMC) decidió si la monitoreó de dosis definida por el protocolo al siguiente nivel era apropiada para un máximo de 500 mg en la parte 1, o para la dosis más alta segura y tolerada o la dosis más alta de la parte 1 en la parte 2, con base en todos los datos de seguridad y otros datos disponibles (incluidos los datos de PK y PD). Si dos o más sujetos por cohorte experimentaban un DLE por protocolo relacionado con evobrutinib, es decir, la identificación de una dosis no tolerada, se debía finalizar la modificación de escala de dosis. Los DLE se definieron de la siguiente manera: el conteo de linfocitos disminuyó a $<500/\text{mm}^3$ o incrementó a $>20.000/\text{mm}^3$; infección severa que requiere tratamiento con antibióticos y/o antimicóticos; alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa >3 veces el límite superior de lo normal; eventos adversos considerados relacionados con evobrutinib o placebo con toxicidad de grado 3/4 como se especifica por la escala de clasificación de toxicidad para voluntarios adultos y adolescentes sanos inscritos en ensayos clínicos de vacunas preventivas. Otros datos de seguridad (por ejemplo, parámetros hematológicos) también se tuvieron en cuenta para las decisiones de modificación de escala de dosis como una

cuestión de rutina.

La decisión de iniciar la parte 2 del estudio, así como la dosis inicial de MAD, se determinó por el SMC con base en la revisión de los datos de seguridad de la parte 1, con los datos de PK y PD también usados para informar la decisión. Los criterios de limitación de dosis y las reglas de terminación/detención fueron según la parte 1 del estudio. No se debían modificar la escala de dosis múltiples si tres o más sujetos por cohorte experimentaban un DLE relacionado con evobrutinib y la dosis diaria máxima no debía exceder la dosis más alta administrada en la parte 1. Finalmente, se seleccionaron niveles de dosis de 25, 75 y 200 mg.

Sujetos

Los participantes del estudio fueron sujetos sanos hombres y mujeres de 18 a 55 años con un índice de masa corporal entre 19,0 y 30,0 kg/m² que habían sido no fumadores estables durante al menos 6 meses, no tenían anomalías clínicas significativas y tenían una buena salud general.

Seguridad y tolerabilidad

En las cohortes SAD y MAD, las valoraciones de seguridad incluyeron examen físico, signos vitales, ECG de 12 derivaciones, telemetría de ECG de 24 horas y monitoreo de Holter para valoración de QT, valoraciones de laboratorio clínico (hematología, bioquímica, coagulación y análisis de orina) y valoración de las subclases de IgG de respuesta inmunitaria humoral). Los TEAE y SAE se registraron desde el momento del consentimiento informado hasta la finalización del estudio. La seguridad y tolerabilidad se valoraron en todos los sujetos que habían recibido al menos una dosis de evobrutinib o placebo con AE resumidos por grupo de tratamiento, nivel de dosis de evobrutinib y término preferido de clase de órgano del sistema (MedDRA versión 17.0). La valoración de severidad tuvo en cuenta la escala de clasificación de toxicidad para voluntarios adultos y adolescentes sanos inscritos en ensayos clínicos de vacunas preventivas. Los datos se resumieron usando estadísticas descriptivas.

Valoraciones de PK y criterios de valoración

El análisis PK se realizó en todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de evobrutinib y tenían al menos un parámetro PK primario evaluable por métodos no compartimentales usando PHOENIX® WINNONLIN® Versión 6.3 (Certara LP, Princeton, Nueva Jersey, EUA). Se obtuvieron muestras de sangre en serie el día 1 antes de la dosis y 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24 (día 2), 36 (día 2) y 48 h (día 3) después de la dosis durante la parte 1, y se usaron para preparar muestras de plasma para el análisis PK de evobrutinib. Se realizó un programa de muestreo similar en la parte 2 en los días 1 y 14, con muestras mínimas adicionales obtenidas en los días 5, 8, 11, así como en los días 17 y 18.

Las muestras de PK se analizaron por Quintiles Bioanalytical y ADME Laboratory (Ithaca, NY, EUA) usando un ensayo de cromatografía líquida bioanalítica validado con detección por espectrometría de masas en tándem (UPLC-MS/MS) para determinar la concentración de evobrutinib; el LLOQ del ensayo fue 0,1 ng/mL. Las concentraciones plasmáticas de evobrutinib y los parámetros PK se resumieron de forma descriptiva. Para probar la proporcionalidad de la dosis, los parámetros PK se analizaron gráficamente como AUC/dosis y $C_{max}/dosis$ y mediante un enfoque de modelo de potencia (parámetro PK $= \alpha * dosis^{\beta}$) con parámetros PK transformados logarítmicamente como la variable dependiente y dosis transformada logarítmicamente como la variable independiente. La acumulación de evobrutinib y la dependencia del tiempo de los parámetros PK se evaluaron para cada nivel de dosis durante la parte 2 usando un análisis lineal de efecto mixto de varianza para los parámetros PK transformados logarítmicamente con un efecto repetido fijo para el día y un efecto aleatorio para el sujeto.

Valoraciones de ECG

Los registros de ECG Holter de 24 h de duración se realizaron el día 1 en las partes 1 y 2 del estudio usando dispositivos Holter digitales de 12 derivaciones (GI M12R, Manlius, NY) y se analizaron en el laboratorio central de ECG de Quintiles. Se extrajeron ECG de 12 derivaciones de diez segundos por triplicado usando el software de extracción de ECG Antares (versión 2.15.1.0, AMPS-LLC, Nueva York, NY) para cada punto de tiempo PK (antes de la dosis y 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24 h después de la dosis) dentro de una ventana de -5 a 0 minutos antes y una ventana de 5 minutos después de cada punto de tiempo de muestreo. La calidad de las instantáneas de ECG extraídas se verificó por un asociado/especialista de Holter usando la interfaz de revisión de control de calidad de Anatares. Los valores medios de QT y RR de los ECG por triplicado se usaron para calcular QTcF para cada punto de tiempo.

Concentración-análisis de QTcF

El criterio de valoración principal para el análisis estadístico de los datos de ECG fue la relación entre la media coincidente en el tiempo $\Delta QTcF$ y la concentración plasmática de evobrutinib después de una dosis individual, con ajuste por el efecto del placebo en $\Delta QTcF$ (es decir, $\Delta \Delta QTcF$).

Se realizó un enfoque de modelado lineal usando el software SAS (versión 9.3; SAS-Institute, Cary NC, EUA) para explorar la relación entre la concentración plasmática de evobrutinib y ΔQ_{TcF} . El conjunto de datos consistió en datos de ECG y PK del día 1 de todos los sujetos en las partes 1 y 2 del estudio. Para los sujetos que habían recibido placebo, los datos de concentración de evobrutinib se asumieron iguales a 0 para el punto de tiempo PK correspondiente. La histéresis entre la concentración plasmática de evobrutinib y ΔQ_{TcF} se valoró visualmente por medios gráficos y se probó estadísticamente sobre la base de la diferencia entre $\Delta\Delta Q_{TcF}$ a T_{max} y $\Delta\Delta Q_{TcF}$ en el punto de tiempo que corresponde a la media más grande $\Delta\Delta Q_{TcF}$. La no linealidad se valoró mediante inspección visual de la gráfica de dispersión de ΔQ_{TcF} versus la concentración de evobrutinib para todos los puntos de tiempo, y una prueba de significación del coeficiente (b_2) para el término cuadrático para la concentración en un modelo para ΔQ_{TcF} ($\Delta Q_{TcF} = \text{intercepto} + b_1 * \text{Concentración} + b_2 * \text{concentración}^2$).

Se calculó la media predicha derivada del modelo $\Delta\Delta Q_{TcF}$ para la media geométrica C_{max} de cada cohorte de dosis. Los IC dobles de 90 % de la estimación se determinaron usando bootstrapping (1.000 remuestras). Se realizó un análisis por punto de tiempo de los valores reales y el cambio desde línea de base para Q_{TcF} . La media de $\Delta\Delta Q_{TcF}$ con un IC de 90 % asociado se resumió por punto de tiempo para cada cohorte de dosis.

Resultados

Disposición de sujetos

En total, 48 sujetos (46 hombres y dos mujeres) se aleatorizaron en la parte 1: seis sujetos a cada dosis de evobrutinib (25, 50, 100, 200, 350 y 500 mg de evobrutinib) y 12 sujetos a placebo. Los 48 sujetos aleatorizados se trataron y completaron el ensayo. Treinta y seis sujetos se aleatorizaron en la parte 2: nueve sujetos a cada cohorte de dosis de evobrutinib una vez al día (25, 75 y 200 mg q.d. de evobrutinib), y nueve sujetos a placebo. Los 36 sujetos aleatorizados se trataron de acuerdo con el protocolo. Sin embargo, dos sujetos suspendieron prematuramente la parte 2. Un sujeto con placebo retiró su consentimiento después de la dosis en el día 14 y un sujeto con evobrutinib (75 mg) se retiró debido al incumplimiento después de la dosis en el día 13. Los datos demográficos se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Datos demográficos de línea de base.

	Parte 1 (estudio de dosis ascendente individual)							Parte 2 (estudio de dosis ascendente múltiples)			
	Evobrutinib							Evobrutinib			
	Placebo (n = 12)	25 mg (n = 6)	50 mg (n = 6)	100 mg (n = 6)	200 mg (n = 6)	350 mg (n = 6)	500 mg (n = 6)	Placebo (n = 9)	25 mg (n = 9)	75 mg (n = 9)	200 mg (n = 9)
Edad (años), media (SD)	29,5(10,8)	30,8(8,8)	40,6 (9,6)	33,2 (9,3)	31,4(11,7)	26,7 (6,3)	32,0(10,6)	33,0(13,3)	32,2 (6,6)	36,7(9,0)	35,1 (7,2)
Hombres, n (%)	12 (100)	6 (100)	4 (66,7)	6 (100)	6 (100)	6(100)	6 (100)	9 (100)	9(100)	8 (88,9)	9 (100)
Mujeres, n (%)	0(0)	0(0)	2 (33,3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1 (11,1)	0(0)
Raza, n (%)											
Blanco Negro/	10 (83,3)	4 (66,7)	6(100)	5 (83,3)	4 (66,7)	6(100)	3 (50,0)	5 (55,6)	3 (33,3)	4 (44,4)	5 (55,6)
Afroamericano	1 (8,3)	2 (33,3)	0(0)	1 (16,7)	2 (33,3)	0(0)	3 (50,0)	3 (33,3)	6 (66,7)	3 (33,3)	4 (44,4)
Otros	1 (8,3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1 (11,1)	0(0)	2 (22,2)	0(0)
IMC (mg/kg ²), media (SD)	25,6 (2,8)	24,8(3,9)	26,6 (3,3)	26,3 (3,1)	26,1 (2,4)	22,7 (3,5)	25,4 (2,2)	25,8 (2,9)	25,6 (1,3)	25,8(2,4)	26,0 (2,5)

IMC, índice de masa corporal; SD, desviación estándar.

Valoración de seguridad y tolerabilidad

Todos los sujetos aleatorizados se incluyeron en el análisis de seguridad. El análisis de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) después de la dosificación individual y múltiple se muestra en la tabla 2 y tabla 3, respectivamente. No hubo muertes o eventos adversos graves (SAE) relacionados con el tratamiento. Un sujeto en la cohorte de dosis individual ascendente de 350 mg de evobrutinib experimentó un solo SAE de multi-trauma debido a un accidente automovilístico 7 días después de la administración del estudio, pero no estaba relacionado con el fármaco del estudio.

Tabla 2. Eventos adversos emergentes del tratamiento en la parte 1 (estudio de dosis ascendente individual).

Término preferido, n (%), [TEAE]	Placebo (n = 12)	Evobrutinib						
		25 mg (n = 6)	50 mg (n = 6)	100 mg (n = 6)	200 mg (n = 6)	350 mg (n = 6)	500 mg (n = 6)	Activo mezclado

								(n = 36)
Total en general	4 (33,3)	0	3	1(16,7)	2(33,3)	1(16,7)	2(33,3)	9 (25,5)
	[6]	(0,0)	(50,0) [6]	[1]	[4]	[1]	[3]	[15]
Cefalea	1 (8,3) [1]	0 (0,0)	1 (16,7) [2]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1(16,7) [2]	2 (5,6) [3]
Dermatitis de contacto	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3) [2]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0(0,0)	2 (5,6) [2]
Amilasa incrementada	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1(16,7) [1]	0 (0,0)	0(0,0)	1 (2,8) [1]
Dolor de espalda	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0(0,0)	1 (2,8) [1]
Mareos	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1(16,7) [1]	0 (0,0)	0(0,0)	1 (2,8) [1]
Ojo seco	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1(16,7) [1]	1 (2,8) [1]
Dispepsia	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8) [1]
Excoriación	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1(16,7) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8) [1]
Lipasa incrementada	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1(16,7) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8) [1]
Múltiples lesiones	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1(16,7) [1]	0 (0,0)	1 (2,8) [1]
Congestión nasal	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1(16,7) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8) [1]
Odinofagia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (2,8) [1]
Dolor abdominal	1 (8,3) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	[1] 0 (0,0)	0 (0,0)
Prurito en sitio de aplicación (debido a pegatinas de ECG)	1 (8,3) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Boca seca	1 (8,3) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dolor torácico no cardíaco	1 (8,3) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infección del tracto respiratorio superior	1 (8,3) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tabla 3. Eventos adversos emergentes del tratamiento en la parte 2 (estudio de dosis ascendente múltiples).

Término preferido, n (%), [TEAE]	Placebo (n = 9)	Evobrutinib			
		25 mg (n = 9)	75 mg (n = 9)	200 mg (n = 9)	Activo mezclado (n = 27)
Total en general	2 (22,2) [2]	3 (33,3) [6]	7 (77,8) [14]	3 (33,3) [3]	13 (48,1) [23]
Cefalea	1 (11,1) [1]	1 (11,1) [1]	2 (22,2) [2]	0 (0,0)	3 (11,1) [3]
Irritación de sitio de aplicación	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1) [1]	1 (11,1) [1]	2 (7,4) [2]
Fatiga	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2) [2]	0 (0,0)	2 (7,4) [2]
Infección del tracto respiratorio superior	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1) [1]	1 (11,1) [1]	2 (7,4) [2]
Dolor abdominal	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1) [2]	0 (0,0)	1 (3,7) [2]
Náuseas	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1) [2]	0 (0,0)	1 (3,7) [2]
Molestias abdominales	0 (0,0)	1 (11,1) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7) [1]
Dolor regional complejo	0 (0,0)	1 (11,1) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7) [1]
Estreñimiento	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1) [1]	0 (0,0)	1 (3,7) [1]
Garganta seca	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1) [1]	0 (0,0)	1 (3,7) [1]
Excoriación	0 (0,0)	1 (11,1) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7) [1]
Espasmos musculares	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1) [1]	0 (0,0)	1 (3,7) [1]
Tensión muscular	0 (0,0)	1 (11,1) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7) [1]

Rinorrea	1 (11,1) [1]	1 (11,1) [1]	0(0,0)	0 (0,0)	1 (3,7) [1]
Estornudos	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1) [1]	0 (0,0)	1 (3,7) [1]
Dolor de muelas	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1) [1]	1 (3,7) [1]

ECG, electrocardiograma; TEAE, evento adverso emergente del tratamiento

En general, la naturaleza e incidencia de TEAE fueron similares en sujetos tratados con evobrutinib y tratados con placebo después de la dosificación individual en la parte 1. En total, 15 TEAE se desarrollaron en nueve (25,0 %) sujetos que recibieron evobrutinib y seis TEAE en cuatro (33,3 %) sujetos que recibieron placebo. Los TEAE más comunes en sujetos con evobrutinib fueron dolor de cabeza (tres eventos en dos [5,6 %] sujetos) y dermatitis de contacto en ubicaciones de almohadillas de electrocardiograma (ECG) (dos eventos en dos [5,6 %] sujetos). El dolor de cabeza también se presentó en un sujeto (8,3 %) con placebo. Todos los TEAE fueron leves (grado 1), excepto en un sujeto en el grupo de tratamiento de 200 mg, que experimentó un TEAE limitante de la dosis de lipasa incrementada de grado 4 en combinación con amilasa incrementada de grado 3 en el día 11. Sin embargo, no hubo signos y síntomas clínicos acompañantes, el examen de ultrasonido del abdomen no reveló anomalías del páncreas y los valores volvieron rápidamente a la línea de base el día 12.

En la parte 2, se presentaron 23 TEAE en 13 (48,1 %) sujetos tratados con evobrutinib, con dos TEAE reportados en dos (22,2 %) sujetos tratados con placebo. Los TEAE reportados con mayor frecuencia con evobrutinib incluyeron cefalea (tres eventos en tres [11,1 %] de los sujetos versus un evento [11,1 %] con placebo) e irritación de la piel debido a almohadillas de ECG, fatiga e infección del tracto respiratorio superior (cada dos eventos en dos [7,4 %] sujetos). Se presentaron siete TEAE gastrointestinales en cinco (18,5 %) sujetos tratados con evobrutinib. No se observó relación con la dosis para TEAE gastrointestinales u otros. Todos los TEAE reportados fueron leves y no se reportaron eventos adversos limitantes de dosis.

No hubo TEAE que condujeron a la interrupción y no hubo tendencias clínicamente significativas en signos vitales, ECG, valores de laboratorio o subclases de inmunoglobulina G (IgG) en ninguna parte del estudio. En general, evobrutinib pareció ser seguro y bien tolerado y no se pudo definir ninguna dosis no tolerada después de administraciones de dosis ascendentes individuales o múltiples, lo que respalda una mayor investigación clínica de evobrutinib en ensayos futuros.

Valoración PK

Después de la dosificación individual en la parte 1, evobrutinib se absorbió rápidamente con una mediana de $T_{\max}$ (tiempo hasta la concentración máxima observada [$C_{\max}$]) de 0,5 a 1,0 h en todas las cohortes de dosis, 25-500 mg, como se muestra en la tabla 4. Después de alcanzar $C_{\max}$, la concentración plasmática de evobrutinib disminuyó rápidamente e independientemente de la dosis de manera monoexponencial a menos del 1 % de $C_{\max}$ en 8 h, como se muestra en la figura 2A. A las dos dosis individuales más altas (350 y 500 mg), las concentraciones de evobrutinib por arriba del límite inferior de cuantificación (LLOQ) aún se pueden medir hasta 48 h después de la dosificación en algunos (n=3) sujetos, revelando una fase terminal adicional en la eliminación de evobrutinib.

Por esta razón, la semivida terminal media geométrica aparente estimada ($t_{1/2}$) fue menor con dosis más bajas de evobrutinib (25-200 mg) en comparación con las dos dosis más altas (1,8-2,6 vs 6,6-6,8 h, respectivamente). Como consecuencia de la $t_{1/2}$ terminal más larga a 350 mg y 500 mg, la media geométrica del volumen aparente de distribución durante la fase terminal (V_z/F) fue 1.796 y 1.485 L, respectivamente. Sin embargo, el incremento en $t_{1/2}$ no se reflejó en cambios en el tiempo de residencia medio, MRT, como se muestra en la tabla 4, y todos los perfiles de concentración-tiempo disminuyeron a la misma velocidad dentro de las primeras 8 h, con un $t_{1/2}$ relevante de ~2 h y un V_z/F relevante de aproximadamente 650 L para todas las dosis. La depuración aparente (CL/F) fue alta (2.553-3.995 ml/min) e independiente de la dosis.

En la parte 2, los perfiles de concentración-tiempo fueron similares entre el día 1 y día 14, lo que indica que no hay acumulación con dosis múltiples, como se muestra en la figura 2B. Esto se confirmó por relaciones de acumulación para el área bajo la curva de concentración (AUC) ($R_{\text{acc}}(\text{AUC}_{0-24\text{h}})$ 1,03-1,09) y $C_{\max}$ ($R_{\text{acc}}(C_{\max})$ 0,81-1,00) y estuvo de acuerdo con la $t_{1/2}$ corta observada (1,6-3,6 h) después de la dosificación múltiple. En general, los parámetros farmacocinéticos determinados el día 1 y día 14 del estudio de dosis múltiples coincidieron con los obtenidos después de la dosificación individual en la parte 1, como se muestra en la tabla 4.

Un incremento aparente en $t_{1/2}$ con la dosis no se alineó con MRT y no se consideró clínicamente relevante. La proporcionalidad de dosis de AUC desde el tiempo 0 hasta 24 h ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) y $C_{\max}$ se demostró después de la dosificación múltiple de 25-200 mg, como se muestra en la figura 3B, y se confirmó por el modelo de potencia. Además, no se observó dependencia del tiempo de la PK de evobrutinib con base en la comparación de los perfiles de concentración-tiempo. Esto se confirmó por $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ en el día 14 a AUC desde el tiempo 0 extrapolado hasta el infinito ($\text{AUC}_{0-\infty}$) en el día 1, con intervalo de confianza (IC) de 90 % incluyendo 100 % en todas las comparaciones.

Tabla 4. Media geométrica (CV % GM) de parámetros PK de evobrutinib.

Después de administración de dosis individual								
Dosis [mg]	N	AUC _{0-∞} [ng*h/mL]	C _{máx} [ng/mL]	T _{máx} * [h]	t _{1/2} [h]	MRT [h]	CL/F [mL/min]	V _z /F [L]
25	6	104 (53,6)	69,9(58,1)	0,8 (0,5-1,0)	1,80 (12,8)	1,82 (0,41)	4.000 (53,6)	621 (60,2)
50	6	326 (35,7)	234 (42,1)	0,5 (0,3-1,0)	2,06 (36,8)	1,82 (0,37)	2.550 (35,7)	455 (24,5)
100	6	434 (30,3)	309 (47,5)	0,5 (0,3-0,5)	2,56 (39,0)	1,70 (0,18)	3.840 (30,3)	850 (48,5)
200	6	856 (27,0)	555 (37,2)	0,5 (0,5-1)	2,09 (5,30)	1,80 (0,33)	3.900 (27,0)	703 (24,7)
350	6	1.910 (41,7)	846 (44,7)	1,0 (0,3-2)	6,81 (95,0)	2,26 (0,58)	3.050 (41,7)	1800 (136)
500	6	3.220 (25,0)	1510 (34,7)	0,5 (0,5-2)	6,63 (69,9)	2,19 (0,28)	2.590 (25,0)	1490 (64,6)
En el día 1 y día 14 del estudio de dosis múltiples								
Dosis [mg]	N	AUC _{0-∞} [ng*h/mL]	C _{máx} [ng/mL]	T _{máx} * [h]	t _{1/2} [h]	MRT [h]	CL/F [mL/min]	V _z /F [L]
Día 1								
25	9	123 (38,7)	99,7(44,5)	0,5 (0,3-0,5)	1,70 (19,9)	1,66 (0,24)	3.390 (38,7)	498 (32,9)
75	9	325 (37,5)	254 (46,0)	0,5 (0,3-1)	1,86 (15,1)	1,67 (0,28)	3850 (37,5)	620 (48,6)
200	9	1110 (24,6)	797 (43,9)	0,5 (0,5-1)	2,49 (34,7)	1,72 (0,21)	3.000 (24,6)	647 (42,3)
Dosis [mg]	N	AUC _{0-24h} [ng*h/mL]	C _{máx} [ng/mL]	T _{máx} * [h]	t _{1/2} [h]	MRT [h]	R _{acc} (C _{máx}) ⁺	R _{acc} (AUC ₀₋₂₄) ⁺
Día 14								
25	9	126 (46,4)	80,4(64,9)	0,5 (0,3-1)	1,59 (18,2)	1,81 (0,29)	0,807 (0,59-1,11)	1,03 (0,89-1,17)
75	8	345 (44,6)	252 (60,3)	0,5 (0,3-1)	2,29 (18,9)	1,79 (0,25)	1,00 (0,65-1,54)	1,03 (0,81-1,31)
200	9	1.210 (34,0)	782 (60,1)	0,5 (0,5-1)	3,62 (70,5)	1,92 (0,21)	0,982 (0,71-1,35)	1,09 (0,94-1,25)

Los valores de la media geométrica (CV% GM) se redondean a 3 dígitos significativos.
 *Mediana e intervalo; redondeado a 1 dígito significativo.
 +Media geométrica e intervalo de confianza de 95 %.

AUC_{0-∞}, área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero extrapolado hasta el infinito; AUC_{0-24h}, área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta 24 h; CL/f, depuración aparente; C_{máx}, concentración plasmática máxima observada; CV% GM, coeficiente geométrico de variación; MRT, tiempo de residencia medio; R_{acc}(AUC₀₋₂₄), relación de acumulación para AUC; R_{acc}(C_{máx}), relación de acumulación para C_{máx}; T_{máx}, tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima; t_{1/2}, semivida terminal aparente; Vz/f, volumen aparente de distribución durante la fase terminal.

Valoración de ECG

La valoración de ECG se basó en un conjunto de datos de 83 sujetos, que incluyó a dos sujetos con datos de línea de base faltantes. (Los datos de ECG de uno de los 84 sujetos aleatorizados no fueron evaluables debido a la presencia de ondas T planas en todas las derivaciones y este sujeto se excluyó del análisis).

Concentración-análisis de QT

La inspección visual del efecto de histéresis indicó perfiles marcadamente diferentes para la concentración de evobrutinib y el cambio medio desde línea de base en el intervalo QT corregido por la fórmula de Fridericia (ΔQTcF) con el paso del tiempo, con el pico en ΔQTcF medio que se presenta más tarde que el pico en la concentración media de evobrutinib. Sin embargo, una prueba estadística basada en ΔQTcF ajustado por placebo (ΔΔQTcF) no indicó evidencia de histéresis entre la concentración plasmática de evobrutinib y ΔQTcF. No se observó no linealidad en la inspección visual de los datos de concentración plasmática de ΔQTcF versus evobrutinib o usando una prueba de significación del término cuadrático para la concentración en un modelo para ΔQTcF. En ausencia de histéresis y no linealidad, se realizó un modelado adicional del análisis de tasa de recaída anualizado con base en un modelo de efectos mixtos lineales para ΔQTcF que incluyó concentración, tratamiento y tiempo como efectos fijos y pendiente e intercepción específica del sujeto como efectos aleatorios, con base en publicaciones anteriores (ver, por ejemplo, Garnett C.E., et al. en J. Clin. Pharmacol. 48, 13-18 (2008); Zhang J. et al. in Therap. Innovation. Reg. Sci. 49, 392-397 (2015); y Westerberg G., et al. in Br. J. Clin. Pharmacol. 79, 477-491 (2014)).

La pendiente de la relación entre ΔQ_{TcF} ajustado con placebo y la concentración fue negativa y muy cercana a cero (-0,00027 ms/ng por mL; $P = 0,86$), como se muestra en la figura 4. La media poblacional predicha $\Delta\Delta Q_{TcF}$ a la media geométrica $C_{m\acute{a}x}$ para el grupo de 25 mg (86,5 ng/ml) fue -0,78 ms con un límite superior de 2,71 ms para el IC de bootstrapped bilateral de 90 %, como se muestra en la tabla 5. Para el grupo de dosis de 500 mg, la media poblacional predicha $\Delta\Delta Q_{TcF}$ a la media geométrica $C_{m\acute{a}x}$ (1.512 ng/ml) fue -1,16 ms con un límite superior de 3,26 ms para el IC del 90 %, que está muy por debajo del umbral de 10 ms de preocupación regulatoria (guía ICH-E14).

Tabla 5. Valores predichos de $\Delta\Delta Q_{TcF}$ medio e IC asociados de 90 % bilaterales.

Por concentración plasmática de evobrutinib				
Dosis [mg]	Media geométrica $C_{m\acute{a}x}$ [ng/mL]	Promedio predicho $\Delta\Delta Q_{TcF}^*$ [ms]	IC de 90 % de $\Delta\Delta Q_{TcF}$ [ms] (Bootstrapped)	
			Límite inferior	Límite superior
25	86,48	-0,78	-4,22	2,71
50	233,9	-0,82	-4,23	2,66
75	253,9	-0,82	-4,23	2,66
100	308,6	-0,84	-4,27	2,70
200	689,2	-0,94	-4,44	2,83
350	845,9	-0,98	-4,46	2,94
500	1512,3	-1,16	-5,10	3,26

Con base en el modelo mixto lineal ajustado a los datos, los valores predichos de la media poblacional $\Delta\Delta Q_{TcF}$ y los IC de bootstrapped de 90 % bilaterales asociados se informan a valores de concentración de evobrutinib en plasma correspondientes a la media geométrica observada $C_{m\acute{a}x}$ para diferentes grupos de dosis de evobrutinib. *La media poblacional predicha $\Delta\Delta Q_{TcF}$ se obtuvo del conjunto de datos original y no de los datos de bootstrapped.
IC, intervalo de confianza; $C_{m\acute{a}x}$, concentración plasmática máxima observada; $\Delta\Delta Q_{TcF}$, cambio ajustado por placebo de línea de base en el intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca por el método de Fridericia.

Análisis por puntos de tiempo

El análisis por puntos de tiempo mostró que la media máxima de $\Delta\Delta Q_{TcF}$ para cada uno de los grupos de dosis de evobrutinib varió de -0,93 ms a 3,79 ms en todos los puntos de tiempo en los grupos de dosis de 25, 50, 75, 200, 350 y 500 mg. Sin embargo, en el grupo de dosis de 100 mg ($n = 6$), la media de $\Delta\Delta Q_{TcF}$ fue 7,1 ms en el punto de tiempo de 6 h después de la dosis (IC de 90 %: 3,8; 10,4 ms), 5,6 ms en el punto de tiempo de 8 h después de la dosis (IC de 90 %: -0,2; 11,4 ms) y 7,2 ms en el punto de tiempo de 12 h después de la dosis (IC de 90 %: 2,6; 11,7 ms).

Análisis de valores atípicos categóricos

El análisis categórico de los parámetros de ECG no reveló ningún cambio clínicamente significativo desde línea de base en los valores de HR, PR y QRS después de la dosis.

El valor absoluto de QT_{cF} no excedió 450 ms en ninguno de los grupos de dosis en ninguno de los puntos de tiempo. No hubo ECG donde el cambio desde línea de base en QT_{cF} excediera 60 ms. Se observó un cambio desde línea de base en QT_{cF} entre 30 ms y 60 ms en 2 (2,5 %) de 81 sujetos (ambos estaban en el grupo de dosis de 200 mg), pero el valor absoluto de QT_{cF} fue ≤ 450 ms para ambos sujetos. El número de ECG con valores atípicos fue extremadamente pequeño y no clínicamente significativo.

Se reportaron anomalías morfológicas de las ondas T emergentes del tratamiento en dos sujetos tratados con evobrutinib, uno en el grupo de dosis de 50 mg y uno en el grupo de dosis de 100 mg. Estas anomalías no se observaron en ninguno de los pacientes en los ECG adquiridos en puntos de tiempo anteriores y posteriores.

Análisis de resultados

Este estudio de fase I investigó la seguridad/tolerabilidad y PK de evobrutinib y mostró que las dosis individuales de hasta 500 mg de evobrutinib y las dosis múltiples de hasta 200 mg de evobrutinib durante 14 días fueron seguras y se toleraron bien. El perfil farmacocinético de evobrutinib mostró una exposición proporcional a la dosis e independiente del tiempo sin acumulación después de dosis múltiples cuando se administró una vez al día. No se detectó ninguna relación exposición-efecto clínicamente relevante entre la concentración de evobrutinib y el QT_{cF} ; las dosis individuales de evobrutinib de hasta 500 mg con una concentración máxima de hasta 1.512 ng/ml no prolongaron QT_{cF} .

Los TEAE se presentaron en 25 % de los sujetos después de la dosificación individual y 48,1 % después de la dosificación múltiple. Los TEAE más comunes después de la dosificación individual fueron dolor de cabeza y dermatitis de contacto, con dolor de cabeza, irritación de la piel (en las ubicaciones de las pegatinas de ECG), fatiga e infección del tracto respiratorio superior más común después de la dosificación múltiple; la mayoría de los eventos fueron de severidad leve. Con dosis más altas de evobrutinib, no hubo incremento aparente en la frecuencia o tipo de eventos adversos. Durante la parte 1, un sujeto en el grupo de tratamiento de 200 mg experimentó un evento limitante de la dosis (DLE) de lipasa incrementada de grado 4 en combinación con amilasa incrementada de grado 3. En tanto que ambos eventos se consideraron relacionados con el tratamiento, parecieron ser cambios de laboratorio aislados que se resolvieron rápidamente sin signos y síntomas clínicos acompañantes o evidencia de anomalías del páncreas en el examen de ultrasonido. Además, el intervalo entre la aparición de los primeros valores anormales en el día 8 y la dosis individual en sí misma arroja dudas sobre cualquier relación causal, dada la PK observada de evobrutinib. No hubo otros cambios de ECG clínicamente relevantes o eventos adversos cardíacos o cardiovasculares relevantes.

El perfil farmacocinético de evobrutinib en humanos demostró una rápida absorción con concentraciones pico alcanzadas dentro de ~ 0,5 h, aclaramiento plasmático de moderado a alto, V_z/f media y $t_{1/2}$ corta. PK fue proporcional a la dosis en un intervalo de dosis individual de 25-500 mg y un intervalo de dosis múltiple de 25-200 mg una vez al día en estado estable, sin acumulación y sin dependencia del tiempo observada después de 14 días de dosificación diaria repetida.

No se encontró evidencia de una relación exposición-efecto significativa entre la concentración de evobrutinib y QTcF. En el intervalo de dosis evaluadas, $\Delta\Delta\text{QTcF}$ medio fue <5 ms y el límite superior del IC bilateral de 90 % estuvo muy por debajo del umbral de 10 ms de preocupación regulatoria especificado en la guía ICH-E14 en todos los puntos de tiempo, con la excepción del grupo de dosis de 100 mg. En este grupo, $\Delta\Delta\text{QTcF}$ medio varió de 5,6 a 7,2 ms y el límite superior del CI varió de 10,4 ms a 11,7 ms en tres puntos de tiempo. Es probable que estos descubrimientos sean una ocurrencia fortuita dados los resultados observados en grupos de dosis más altas. De hecho, los resultados están en línea con los observados con otros inhibidores de BTK. Ni ibrutinib ni acalabrutinib se han asociado con una prolongación clínicamente relevante del intervalo QTc a dosis terapéuticas o supratrapéuticas durante estudios de QT exhaustivos aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo y positivos (ver, por ejemplo, cápsulas de IMBRUVICA® (ibrutinib), para uso oral. Aspectos destacados de la información de prescripción. Pharmacyclics LLC, febrero de 2018; cápsulas de CALQUENCE® (acalabrutinib), para uso oral. Aspectos destacados de la información de prescripción. AstraZeneca, noviembre de 2017; y De Jong J., et al. en Cancer. Chemother. Pharmacol. 80, 1227-1237 (2017).

La evaluación de la relación entre la concentración y QT/QTc usando los datos recolectados en los estudios clínicos de fase temprana es una estrategia alternativa validada y aceptada por la FDA para realizar un estudio exhaustivo del QT y se ha usado ampliamente para excluir de manera confiable los efectos relevantes del QTc durante el desarrollo del fármaco, lo que respalda la exención del requisito regulatorio para un estudio exhaustivo del QT en algunos casos. En tanto que el análisis de concentración-QT se limita por el pequeño número de sujetos en cada grupo de dosis, la combinación de datos de las partes 1 y 2 y el amplio intervalo de concentraciones plasmáticas obtenidas en todos los grupos de dosis incrementa la confiabilidad de los resultados. El monitoreo de alta resolución de ECG durante 24 horas permitió la extracción de instantáneas de ECG a frecuencias cardíacas estables y el registro de ECG por triplicado y su análisis central redujo aún más cualquier error de medición potencial, ayudando a reducir al mínimo la variabilidad dentro del sujeto y, en última instancia, proporcionando análisis estadísticos más sólidos.

El papel central de BTK en la señalización de FcR y BCR hace que la inhibición de BTK sea un enfoque prometedor para el tratamiento de enfermedades mediadas por autoanticuerpos. Los descubrimientos en sujetos sanos reportados en la presente indican que evobrutinib es un nuevo inhibidor de BTK prometedor. Evobrutinib se toleró bien cuando se administró como dosis ascendentes individuales (25-500 mg) o múltiples (25-200 mg). PK fue proporcional a la dosis después de la dosificación individual y múltiple, sin dependencia del tiempo ni acumulación observada después de la administración repetida una vez al día durante 14 días. El modelado de concentración-respuesta de los datos de QTc no reveló ninguna prolongación de QTcF como resultado de dosis individuales de evobrutinib de hasta 500 mg.

Ejemplo 2: estudio de fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo del tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante en pacientes humanos que usan evobrutinib

Este estudio se diseñó para examinar los efectos de evobrutinib en pacientes humanos que padecen esclerosis múltiple recidivante (RMS) en un estudio clínico de fase II. El estudio se llevó a cabo como un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en sujetos con RMS, con un grupo de control activo paralelo y abierto (Tecfidera) que implica 5 grupos de tratamiento con 3 dosis de evobrutinib, placebo y control activo (Tecfidera). El investigador evaluador y el lector central de IRM fueron cegados por el tratamiento.

Diseño de ensayo

El estudio consistió en 4 períodos principales: (i) un período de examen de 4 semanas, (ii) tratamiento activo con 3 grupos de dosis de evobrutinib, control activo (Tecfidera) o placebo durante 24 semanas, (iii) una extensión de 24 semanas en el tratamiento activo con evobrutinib o control activo (Tecfidera) durante 24 semanas, donde los sujetos en placebo se cambiaron a evobrutinib, y (iv) un período Ole opcional. Al final del estudio principal de 48 semanas, los sujetos se encontraban en 1 de 4 grupos de tratamiento (evobrutinib 25 mg al día, 75 mg una vez al día o 75 mg dos veces al día o Tecfidera). El estudio proctol especificó que (i) todos los sujetos que eligieron ingresar a l OLE debían cambiarse al tratamiento activo con evobrutinib a una dosis de 75 mg una vez al día o a la eventual dosis de Fase III cuando se decidiera, (ii) los sujetos en transición de Tecfidera debían completar un período de lavado de al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con evobrutinib en el período OLE, (iii) después de la finalización o finalización temprana del tratamiento, los sujetos debían regresar después de 4 semanas para la evaluación de seguridad, y (iv) los sujetos con placebo debían cambiarse a la dosis de 25 mg de evobrutinib una vez al día después de la semana 24. El diseño de estudio se muestra en la figura 5. Los pacientes que cambiaron del brazo de referencia (dimetilfumarato) a evobrutinib en la semana 48 se sometieron a un lavado de 4-8 semanas.

Se inscribieron aproximadamente 50 sujetos en cada grupo de tratamiento para obtener 44 sujetos evaluables por grupo (total = aproximadamente 250), suponiendo una tasa de abandono del 12 % por año, y para compilar una base de datos de seguridad adecuada. Se inscribieron aproximadamente 200 sujetos en la OLE.

Criterios de selección de pacientes

Solo los sujetos que cumplieron con todos los criterios de inclusión y sin criterios de exclusión se inscribieron en el ensayo como sujetos. Antes de realizar cualquier valoración del ensayo que no forme parte de la atención médica de rutina del sujeto, el investigador se aseguró de que el sujeto o el representante legal del sujeto haya proporcionado un consentimiento informado por escrito.

Los sujetos que no cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión dentro del primer período de examen y se consideraron fallas de examen y pueden someterse a un nuevo examen una vez después de la aprobación por parte del Monitor Médico. El segundo período de examen fue un nuevo período de examen de 28 días, y el sujeto recibiría un nuevo número de identificación. Se requirió que se volvieran a realizar todas las demás pruebas en la re-examen.

Criterios de inclusión

1. Sujetos con diagnóstico de esclerosis múltiple recidivante (pueden incluir sujetos con PMS secundaria [SPMS] con recidivas superpuestas siempre que cumplan con los otros criterios) de acuerdo con los criterios revisados de McDonald para MS y Lublin y Reingold.

2. Hombre o mujer de 18 a 65 años.

3. Una o más recaídas documentadas dentro de los 2 años anteriores al examen con: a) una recaída que se presentó dentro del último año anterior a la aleatorización o b) la presencia de al menos 1 lesión de Gd+ T1 dentro de los 6 meses anteriores a la aleatorización haría que el paciente fuera elegible.

4. Puntuación ampliada de la Escala de estado de discapacidad de 0 a 6 en la línea de base.

5. Las mujeres en edad fértil deben usar un método de barrera suplementario junto con un método anticonceptivo altamente efectivo (de acuerdo con la guía M3[R2] de la ICH) durante 4 semanas antes de la aleatorización, durante todo el ensayo y durante 90 días después de la última dosis de IMP. Para los propósitos de este ensayo:

Las mujeres se consideraron en edad fértil a menos que sean posmenopáusicas. Las mujeres que son posmenopáusicas (amenorrea relacionada con la edad $\geq$ 12 meses consecutivos y hormona foliculoestimulante incrementada [FSH] $>$ 40 mUI/ml) o que se han sometido a histerectomía u ooforectomía bilateral estaban exentas de las pruebas de embarazo. Si es necesario para confirmar el estado posmenopáusico, se extrajo una FSH en examen.

La anticoncepción altamente efectiva incluye:

Anticoncepción hormonal combinada (que contiene estrógenos y progestágenos) asociada con la inhibición de la ovulación; oral, intravaginal o transdérmica

Anticoncepción hormonal solo con progestágeno asociada con la inhibición de la ovulación; oral, inyectable o implantable

Dispositivo intrauterino (DIU)

Sistema liberador de hormonas intrauterinas (IUS)

Oclusión tubárica bilateral

5 Compañero vasectomizado

Abstinencia sexual

Los métodos de barrera suplementarios incluyen:

10

Condón masculino o femenino con o sin espermicida

Capuchón, diafragma o esponja con espermicida

15 Los hombres acordaron usar y hacer que sus parejas femeninas usen un método de barrera suplementario junto con un método anticonceptivo altamente efectivo como se definió anteriormente durante al menos 90 días después de la última administración de IMP.

20 Las mujeres en edad fértil tuvieron una prueba de embarazo en suero negativa en la visita de examen y una prueba de embarazo en orina negativa en la aleatorización el día 1 antes de la dosificación.

6. Consentimiento informado firmado y fechado (el sujeto pudo entender el consentimiento informado) que indica que el sujeto ha sido informado de todos los aspectos pertinentes del ensayo antes de la inscripción y cumpliría con los requisitos del protocolo.

25

Criterios de exclusión

1. MS progresiva primaria o secundaria si la secundaria no tiene evidencia de recaída.

30 2. Duración de la enfermedad > 15 años (sujeto reportado adecuado en ausencia de registro médico escrito) en sujetos con EDSS de 2 o menos.

35 3. El tratamiento con rituximab, ocrelizumab, mitoxantrona o terapias de agotamiento de linfocitos (por ejemplo, alemtuzumab, anti-CD4, cladribina, ciclofosfamida, irradiación corporal total, trasplante de médula ósea) no se usó dentro de las 48 semanas anteriores a la aleatorización.

4. Uso de bloqueadores del tráfico de linfocitos (por ejemplo, natalizumab, fingolimod) dentro de las 24 semanas previas a la aleatorización.

40 5. Uso de inmunoglobulinas (Ig) intravenosas (IV), plasmaféresis y tratamientos inmunosupresores dentro de las 4 semanas antes de la aleatorización.

6. Tratamiento con interferones B o acetato de glatirámico dentro de las 4 semanas antes de la aleatorización.

45 7. Glucocorticoides sistémicos dentro de las 4 semanas antes de la aleatorización.

8. Tratamiento con teriflunomida dentro de 12 semanas antes de la aleatorización.

9. Tratamiento con daclizumab dentro de 12 semanas antes de la aleatorización.

50

10. Exposición a Tecfidera dentro de 6 meses antes de la aleatorización.

11. Cualquier alergia, contraindicación o incapacidad para tolerar Tecfidera.

55 12. Tratamiento con dalfampridina (fampridina, Ampyra) a menos que reciba una dosis estable durante ≥ 30 días antes de la aleatorización.

60 13. Incapacidad para cumplir con escaneo MRI, incluidas las contraindicaciones para MRI, como alergia conocida a los medios de contraste de gadolinio, claustrofobia, presencia de un marcapasos, implantes cocleares, dispositivos o pinzas ferromagnéticos, pinzas vasculares intracraneales, bombas de insulina, estimuladores nerviosos.

14. Trastorno inmunológico distinto de MS, con la excepción de diabetes secundaria bien controlada o trastorno de la tiroides, o cualquier otra condición que requiera terapia con corticosteroides oral, IV, intramuscular o intraarticular.

65

15. Vacunación con vacuna de virus vivo o vivo atenuado dentro de 1 mes antes del examen.

16. Alergia severa a fármacos o antecedentes de anafilaxia, o alergia al IMP o cualquiera de sus excipientes.

17. Infección viral, bacteriana o fúngica activa, clínicamente significativa, o cualquier episodio importante de infección que requiera hospitalización o tratamiento con antiinfecciosos parenterales dentro de las 4 semanas posteriores a la detección, o la finalización de los antiinfecciosos orales dentro de las 2 semanas anteriores o durante la detección, o un historial de infecciones recurrentes (es decir, 3 o más del mismo tipo de infección en un período continuo de 12 meses). La candidiasis vaginal, onicomicosis y virus del herpes simple genital u oral considerados por el investigador como suficientemente controlados no serían excluyentes.

18. Historia de o prueba positiva para virus de inmunodeficiencia humana (VIH), anticuerpo de hepatitis C (HCV) y/o reacción en cadena de polimerasa, antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) (+) y/o núcleo de hepatitis B total, y/o anticuerpo IgM (+) en el examen. Las pruebas de VIH solo se realizarán cuando sea necesario según la normativa local.

19. El sujeto:

Tuvo antecedentes o diagnóstico actual de tuberculosis activa (TB) o

Estuvo actualmente en tratamiento por infección de TB latente (LTBI) o

Tuvo una LTBI no tratada como se determinado por los resultados documentados dentro de los 3 meses posteriores a la visita de examen de una prueba cutánea de TB positiva con derivado de proteína purificado con induración $\geq$ 5 mm o

Tuvo una prueba positiva de QuantiFERON®-TB en examen.

Los sujetos con tratamiento de LTBI apropiado completado documentado no se excluyeron y no se requirió que se realizaran pruebas.

20. Las pruebas indeterminadas de QuantiFERON-TB se pueden repetir una vez y se consideraron positivas si los resultados de la repetición de la prueba eran positivos o indeterminados.

21. Se excluyeron los sujetos con contactos domésticos actuales con TB activa.

22. Historial de esplenectomía en cualquier momento, o cualquier cirugía mayor dentro de los 2 meses anteriores al examen.

23. Historial de infarto de miocardio o evento cerebrovascular dentro de 6 meses antes del examen, o angina de pecho activa actual, insuficiencia cardíaca sintomática, convulsiones no controladas, hipertensión no tratada, sangrado GI o cualquier otra condición médica activa significativa en la opinión del investigador.

24. Un historial de intento de suicidio dentro de 6 meses antes del examen o una respuesta positiva a los puntos 4 o 5 de la Escala de clasificación de severidad de suicidio de Columbia (C-SSRS).

25. Un episodio de depresión mayor dentro de los últimos 6 meses antes del examen (la depresión menor clínicamente estable no es excluyente).

26. En anticoagulación, suplementos de aceite de pescado o terapia antiplaquetaria que no sea aspirina diaria para cardioprotección y tratamiento del enrojecimiento inducido por Tecfidera.

27. Antecedentes de cáncer, excepto carcinoma de células basales o células escamosas de la piel tratado adecuadamente (no más de 3 lesiones que requieren tratamiento en toda la vida) o carcinoma in situ/neoplasia intraepitelial cervical del cuello uterino, a menos que se considere curado $\geq$ 5 años.

28. Lactancia/lactancia o mujeres embarazadas.

29. Participación en cualquier ensayo de fármaco en investigación dentro de 1 mes o 5 semividas del fármaco en investigación, lo que sea más largo, antes del examen.

30. Los sujetos que actualmente recibían (o no podían dejar de usar antes de recibir la primera dosis del medicamento en investigación (IMP)) medicamentos o suplementos a base de hierbas que se conoce que son inhibidores potentes del citocromo P450 3A (CYP3A) (deben dejar de hacerlo al menos 1 semana antes), inductores potentes de CYP3A (deben dejar de hacerlo al menos 3 semanas antes) o fármacos metabolizados principalmente por CYP3A con un índice terapéutico estrecho (deben dejar de hacerlo al menos 1 día antes).

31. Antecedentes o abuso actual de alcohol o sustancias

El consumo excesivo de alcohol se definió como abuso o dependencia de alcohol y/o sustancias (según lo definido por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª edición) en el último año o un historial de

32. Anomalia clínicamente significativa en el electrocardiograma (ECG), o un proceso infeccioso activo o cualquier otra anomalía clínicamente significativa en examen de radiografía de tórax (CXR) tomada dentro de las 4 semanas posteriores a la primera dosis, según la opinión del investigador. Si se había tomado un CXR dentro de los 3 meses anteriores y los resultados están disponibles y son normales, no fue necesario llevar a cabo CXR.

33. Tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) por la ecuación de modificación de la dieta en la enfermedad renal de 4 variables de $< 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ o cualquier condición renal que impida la administración de gadolinio (por ejemplo, insuficiencia renal aguda).

34. Alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), amilasa o lipasa > 23 por arriba del límite superior de la normalidad (LSN) del intervalo de referencia de laboratorio, bilirrubina total > 1.53 LSN, cualquier otra anomalía de laboratorio clínicamente significativa.

35. Conteo de células B (CD19) < 50 % del límite inferior de la normalidad en el examen

36. Citopenia significativa, incluido conteo de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$, conteo de plaquetas $< 75.000/\text{mm}^3$, conteo absoluto de linfocitos $< 800/\text{mm}^3$ o conteo de glóbulos blancos $< 3500/\text{mm}^3$.

Para los sujetos que participaron en el período OLE después de recibir Tecfidera durante el estudio principal de 48 semanas, el conteo absoluto de linfocitos $< 800/\text{mm}^3$ se consideró un criterio de exclusión.

Sustancia activa, dosis y administración

La sustancia de fármaco evobrutinib, nombre químico 1-(4-[[6-amino-5-(4-fenoxifenil)-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piperidin-1-il)-propanona, es un polvo blanco a amarillo. Evobrutinib se administró en forma de tabletas blancas listas para administración oral que contenían 25 mg de sustancia de fármaco formulada con excipientes. El placebo se administró como tabletas blancas listas para administración oral que coinciden con el activo tanto en color como en tamaño.

El grupo de control activo recibió Tecfidera. Durante los primeros 7 días, Tecfidera recibió 120 mg dos veces al día de manera oral. Después de esto, y durante la duración del tratamiento, se le administró 240 mg dos veces al día de manera oral. Para los sitios en la Unión Europea (UE), Tecfidera se obtuvo de forma centralizada y fue proporcionada por el patrocinador. Para los sitios en EUA, Tecfidera se obtuvo localmente en cada sitio de prueba de acuerdo con las regulaciones locales. Tecfidera se debía administrar de acuerdo con la etiqueta local y las regulaciones aplicables.

El protocolo especificó que los sujetos recibieron 25 mg una vez al día, 75 mg una vez al día o 75 mg dos veces al día de evobrutinib o placebo administrados como tabletas durante 168 días. Para mantener el cegamiento para el placebo y evobrutinib, los sujetos se autoadministraron la medicación del estudio en un programa similar al programa de dosificación de evobrutinib de 75 mg dos veces al día (es decir, 3 tabletas dos veces al día). Al final del período de tratamiento de 24 semanas, el grupo de placebo debía cambiarse a evobrutinib a una dosis de 25 mg una vez al día; sin embargo, se mantuvo la flexibilidad para permitir ajustar esta dosis en función de los datos del análisis primario.

El protocolo especificó que los sujetos que eligieron participar en el período OLE recibieron 75 mg de evobrutinib de etiqueta abierta una vez al día o la dosis final de fase III cuando se decidiera. Los sujetos que no participan en el período OLE ya no recibirían evobrutinib o Tecfidera.

El protocolo especificó que los sujetos se autoadministraron el IMP a una hora establecida cada día (cada 12 horas ± 2 horas). Los sujetos debían tomar su dosis diaria más de 1 hora antes de una comida o merienda y más de 2 horas después de una comida o merienda. Se permitieron fluidos claros en cualquier momento. En los días de visita del ensayo, el IMP debía administrarse durante la visita del ensayo después de que se completaran los procedimientos de visita del ensayo programados (que no sean el muestreo PK/PD posterior al tratamiento).

El protocolo especificaba que si se omitía una dosis, el sujeto podía tomar la dosis omitida hasta 6 horas después de la hora programada. Si transcurrieron más de 6 horas desde que se omitió la dosis, el sujeto debía omitir la dosis durante ese período, tomar nota de la dosis omitida y tomar la siguiente dosis a la hora programada regularmente.

El protocolo especificó que cuando se programaran las visitas de PK, el sujeto debía abstenerse de tomar su dosis

programada por la mañana y tomar su dosis de IMP cuando se le indicara en la visita. Se pidió a los sujetos que registraran la fecha y hora de la dosificación y la ingesta de alimentos en torno a la dosificación en un diario del sujeto. Los sujetos que desarrollaron trastornos gastrointestinales o sofocos en tanto que recibían Tecfidera podrían reducir su dosis de tratamiento del estudio tomando 120 mg dos veces al día durante 1 mes a discreción del investigador. Después de 1 mes a la dosis reducida, los sujetos reanudaron la dosis de 240 mg dos veces al día. Si el sujeto aún no podía tolerar el tratamiento del estudio, el sujeto debía suspender permanentemente el tratamiento del estudio.

Asignación a grupos de tratamiento

Los sujetos elegibles se aleatorizaron 1:1:1:1 al tratamiento con placebo, evobrutinib de dosis baja (25 mg una vez al día), evobrutinib de dosis media (75 mg una vez al día), evobrutinib de dosis alta (75 mg dos veces al día) o Tecfidera (administrado dos veces al día a una dosis final de 240 mg), a través de un proceso de aleatorización central mediante un IWRS antes de la dosificación el Día 1. La estratificación se produjo por región (EUA o Europa Occidental, Europa del Este y capaz de BTKO, Europa del Este y no capaz de BTKO, y RoW). Durante los primeros 7 días, Tecfidera se administró de manera oral a 120 mg dos veces al día. Después de esto y durante la duración del tratamiento, Tecfidera se administró de manera oral a 240 mg dos veces al día. Todos los sujetos que eligieron ingresar al período OLE debían recibir 75 mg de evobrutinib de etiqueta abierta una vez al día o la eventual dosis de Fase III.

Valoración de eficacia

Se realizaron valoraciones de eficacia. Durante el tratamiento, es decir, del día 1 a la semana 48 (o la semana 96 para el período OLE), todas las evaluaciones debían completarse antes de la administración de la medicación del estudio.

Escaneos de imagenología por resonancia magnética cerebral

El protocolo especificó que los escaneos MRI se van a realizar en el examen, a intervalos de 4 semanas desde la semana 12 hasta la 24 y al final de la visita de tratamiento en la semana 48 (incluso para los sujetos que reciben Tecfidera que eligen ingresar al período OLE). Para los sujetos en el período OLE, también se realizó una resonancia magnética el día 1 (excepto para los sujetos que recibieron Tecfidera durante el estudio parental de 48 semanas y se sometieron a una resonancia magnética al final de la visita de tratamiento en la semana 48), la semana 48 y la visita de fin de tratamiento OLE en la semana 96. Si un sujeto suspendió el estudio más de 4 semanas después de su resonancia magnética más reciente, el protocolo especificó que se puede obtener una resonancia magnética en la visita de seguimiento de seguridad de 4 semanas. El escaneo MRI de examen se debía adquirir antes de la aleatorización y la dosificación para permitir que las lecturas fueran leídas por el lector de MRI central (aproximadamente 7 días).

El gadolinio se usó para mejorar las lesiones ponderadas en T1 y para optimizar la claridad y precisión de los informes. Como el gadolinio se excreta de manera renal, los sujetos con insuficiencia renal aguda ($eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$) serán excluidos del ensayo.

El protocolo especificó que los escaneos MRI se realizaron de acuerdo con un protocolo de imágenes estandarizado antes y después de la administración de gadolinio de dosis individual. Las imágenes se valoraron y reportaron por un servicio de lectura de resonancia magnética independiente, ciego y centralizado, proporcionado por NeuroRx Research. La valoración se realizó en ausencia de información clínica. NeuroRx Research proporcionó más detalles, incluidas los escaneos requeridos y el flujo de trabajo de MRI óptimo, en un manual de imagenología separado proporcionado a cada sitio de ensayo. Todas las imágenes de resonancia magnética fueron revisadas y reportadas localmente por un radiólogo por seguridad. El reporte local debía contener solo patología no MS y debía proporcionarse al Investigador tratante.

El protocolo especificó que, cuando sea posible, se debe evitar el uso de corticosteroides en dosis altas en el período de 3 semanas antes de un escaneo MRI programado. En los sujetos que recibieron corticosteroides para una recaída de MS, hubo un intervalo de 3 semanas entre la última dosis de corticosteroides y el escaneo MRI programado.

Además, si se retrasó un escaneo MRI programado o se indicó un escaneo MRI no programado, se tuvo cuidado para evitar que el sujeto estuviera expuesto al gadolinio más de una vez en un período de 4 semanas, es decir, el protocolo especificó que puede ser necesario cancelar el escaneo por MRI en la siguiente visita programada (todas las demás evaluaciones deben completarse en la visita de forma normal). Si la siguiente visita programada fue la visita de fin de tratamiento (semana 48), el escaneo MRI de semana 48 se realizó tan pronto como transcurrió el período de 4 semanas desde la exposición previa al gadolinio.

Escala ampliada de estado de discapacidad

El protocolo especificó que un neurólogo evaluador debía realizar un examen neurológico estándar y que el nivel de discapacidad del sujeto debía evaluarse usando EDSS. La EDSS es una escala de calificación clínica ordinal que varía de 0 (examen neurológico normal) a 10 (muerte por MS) en incrementos de medio punto y se debe administrar en persona por un neurólogo capacitado en su uso. La puntuación EDSS se calculó después de las pruebas neurológicas y el examen de los siguientes ocho sistemas funcionales, áreas del sistema nervioso central que controlan las funciones corporales:

Piramidal (capacidad para caminar)

Cerebeloso (coordinación)

Tronco encefálico (habla y deglución)

Sensorial (tacto y dolor)

Funciones intestinales y vesicales

Visual

Mental

Otros (incluye cualquier otro descubrimiento neurológico debido a MS).

Se tomaron medidas para eliminar la variabilidad entre evaluadores y dentro de ellos en la administración y evaluación de la EDSS en el ensayo. El protocolo especificaba que la EDSS debía ser administrada por un neurólogo evaluador que se había sometido a una capacitación de EDSS específica del ensayo antes del inicio del ensayo y el mismo individuo evaluó a un sujeto determinado a lo largo del curso del ensayo. La evaluación EDSS debía realizarse aproximadamente a la misma hora del día y se debía seguir un protocolo estandarizado para el examen neurológico.

Valoración de recaída

Los sujetos se evaluaron para la recaída de MS en las visitas a partir de la semana 4. La recaída también se valoró en cualquier visita no programada para valoración de empeoramiento neurológico y recaída. Para los sujetos en el período OLE, se valoró la recaída de MS en todas las visitas. Una recaída calificada se definió como síntomas neurológicos nuevos, de empeoramiento o recurrentes atribuidos a la MS que duran al menos 24 horas sin fiebre o infección, o reacción adversa a la medicación prescrita, precedidos de un estado neurológico estable o de mejora de al menos 30 días. La recaída debe haber estado acompañada de nuevos signos clínicos (es decir, cambios en el examen neurológico o un incremento en la puntuación EDSS).

El protocolo especificó que todos los casos de posible recaída debían ser confirmados objetivamente por el investigador, independientemente de si se identificaron durante una visita programada o no programada. Se realizarían todas las valoraciones necesarias para confirmar la recaída, y los detalles de la recaída se documentarían dentro de la (s) sección(es) relevante (s) del eCRF. Los criterios para una recaída definida por el protocolo debían ser claros y debía haber documentación de cómo cada recaída potencial cumplió o no con los criterios. No se requirió que los sujetos que tuvieron una recaída documentada durante el tratamiento interrumpieran el tratamiento a menos que cumplieran cualquiera de los criterios para retirarse de la terapia del ensayo o retirarse del ensayo, incluida la necesidad de tratamiento con un medicamento no permitido.

Una recaída no calificada fue cualquier otra recaída según lo definido por el Investigador que no cumpla con la definición de recaída calificada.

Valoración de seguridad

El perfil de seguridad del IMP se evaluó a través del registro, reporte y análisis de las condiciones médicas de línea de base; AE; descubrimientos del examen físico, incluidos signos vitales, ECG y pruebas de laboratorio (incluida la concentración de Ig y subclases y los conteos de células B, NK y T). La valoración integral de cualquier toxicidad aparente experimentada por cada sujeto se realizó desde el momento de dar el consentimiento informado y durante todo el ensayo. El investigador debía informar cualquier AE, ya sea observado por el investigador o informado por el sujeto.

Eventos adversos

Definiciones de eventos adversos

Evento adverso: Un AE fue cualquier aparición médica adversa en un sujeto o sujeto de investigación clínica al

que se le administró un producto farmacéutico, independientemente de la relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un AE podría ser cualquier signo desfavorable y no deseado (incluido un descubrimiento de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento, se considere o no relacionado con el medicamento.

5

Para los procedimientos quirúrgicos o de diagnóstico, la condición/enfermedad que condujo al procedimiento se consideró como el AE en lugar del procedimiento en sí.

10

Se requirió que el investigador calificara la severidad o toxicidad de cada AE. Los investigadores hicieron referencia a National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for AEs (NCI-CTCAE), Versión 4.03 (fecha de publicación: 14 de junio de 2010) una terminología descriptiva proporcionada en el Manual de Procedimientos que se puede usar para el reporte de AE.

15

Se proporcionó una escala de calificación general (severidad/intensidad; en lo sucesivo, severidad) al comienzo del documento mencionado anteriormente, y también se proporcionaron calificaciones de eventos específicos. Solo si la severidad de un AE en particular no se calificaba específicamente en el documento de orientación, entonces el investigador debía usar las definiciones generales de NCI-CTCAE de Grado 1 a Grado 5 siguiendo su mejor juicio médico. Los 5 grados generales son:

20

Grado 1 o Leve

Grado 2 o Moderado

25

Grado 3 o Severo

Grado 4 o potencialmente mortal

Grado 5 o Muerte.

30

De acuerdo con la convención del Patrocinador, cualquier AE clínico con severidad de Grado 4 o Grado 5 debía reportarse como un SAE. Sin embargo, una anomalía de laboratorio de grado 4, como anemia o neutropenia, se consideró grave solo si la condición cumple con 1 de los criterios graves que se describen a continuación.

35

El protocolo especificó que si ocurre una muerte, la causa principal de muerte o evento que conduce a la muerte debía registrarse e informarse como un SAE. "Fatal" se registró como el resultado de este evento específico y la muerte no se registró como un evento separado. Solo, si no se pudo reportar ninguna causa de muerte (por ejemplo, muerte súbita, muerte inexplicable), entonces la muerte per se podría reportarse como un SAE.

40

Los investigadores debían evaluar sistemáticamente la relación causal de los AE con el IMP usando las siguientes definiciones. Los factores decisivos para la evaluación de la relación causal de un AE con el IMP incluyen, pero no se limitan a, la relación temporal entre el AE y el IMP, los efectos secundarios conocidos del IMP, el historial médico, la medicación concomitante, el curso de la enfermedad subyacente, los procedimientos del ensayo.

45

No relacionado: No razonablemente relacionado con el IMP. El AE no se pudo atribuir médicamente (farmacológicamente/clínicamente) al IMP en estudio en este protocolo de ensayo clínico. Una explicación alternativa razonable debe estar disponible.

50

Relacionados: Razonablemente relacionado con el IMP. El AE podría atribuirse médicamente (farmacológicamente/clínicamente) al IMP en estudio en este protocolo de ensayo clínico.

55

Descubrimientos anormales de laboratorio y otros descubrimientos anormales de investigación: El protocolo especificó que los descubrimientos de laboratorio anormales y otros descubrimientos de investigación anormales (por ejemplo, en un rastro de ECG) no se deben informar como AE a menos que estén asociados con signos y síntomas clínicos, conduzcan a la interrupción del tratamiento o el investigador los considere médicamente importantes. Si una anomalía de laboratorio cumplía con estos criterios, la condición médica identificada (por ejemplo, anemia, aumento de ALT) debía informarse como el AE en lugar del valor anormal en sí.

Eventos adversos graves: Un SAE es cualquier aparición médica adversa que a cualquier dosis:

60

Provoca la muerte.

Es potencialmente mortal. (Nota: El término "potencialmente mortal" se refiere a un evento en el que el sujeto está en riesgo de muerte en el momento del evento, no a un evento que hipotéticamente podría haber causado la muerte si fuera más grave)

65

Requiere hospitalización del paciente o prolonga una hospitalización existente, excepto en el caso de

hospitalizaciones por recaídas definidas por el protocolo.

Da como resultado una discapacidad o incapacidad persistente o significativa.

5 Es una anomalía congénita o defecto de nacimiento.

De lo contrario, se considera que es médicamente importante. (Nota: Los eventos médicos importantes que pueden no resultar en la muerte, ser potencialmente mortales o requerir hospitalización pueden considerarse como SAE cuando, según el juicio médico apropiado, pueden poner en peligro al sujeto o pueden requerir intervención médica o quirúrgica para prevenir uno de los resultados enumerados anteriormente. Ejemplos de estos eventos incluyen broncoespasmo alérgico que requiere tratamiento intensivo en una sala de emergencias o en el hogar, discrasias sanguíneas o convulsiones que no dan lugar a hospitalización, o el desarrollo de drogodependencia o abuso de drogas).

15 A los efectos de la notificación, cualquier sospecha de transmisión de un agente infeccioso a través de un IMP también se consideró un SAE.

Eventos que no cumplen con la definición de un SAE

20 Las hospitalizaciones electivas para administrar, o para simplificar el tratamiento del ensayo o los procedimientos del ensayo (por ejemplo, una estadía de una noche para facilitar la terapia intravenosa) no se consideraron SAE. Sin embargo, todos los eventos que conducen a hospitalizaciones no planificadas o prolongación no planificada de una hospitalización electiva (por ejemplo, efectos indeseables de cualquier tratamiento administrado) debían documentarse e informarse como SAE, excepto las hospitalizaciones no planificadas debido a la recaída de MS.

25 Eventos que no deben considerarse como AE/SAE

Las condiciones médicas presentes en la visita inicial del ensayo que no empeoraron en severidad o frecuencia durante el ensayo se definieron como condiciones médicas de línea de base y no se consideraron AE.

30 El empeoramiento de la enfermedad subyacente no se consideraba rutinariamente un AE o SAE, sino que era más bien un criterio de valoración de eficacia, a menos que se considerara causalmente relacionado con IMP. Sin embargo, si se producían signos o síntomas adversos significativos en asociación con complicaciones o una prolongación de una hospitalización originalmente debido a recaída o progresión de la enfermedad, entonces estas complicaciones específicas o eventos de prolongación hospitalaria debían registrarse como AA.

Métodos para registrar y valorar eventos adversos

40 El protocolo especificó que, en cada visita del ensayo, se preguntó al sujeto sobre los cambios en su condición. Durante el período de reporte, cualquier cambio desfavorable en la condición del sujeto se registraría como AE, ya sea informado por el sujeto u observado por el investigador.

45 Los datos completos, precisos y consistentes sobre todos los AE experimentados durante la duración del período de reporte (definido más adelante) debían informarse de forma continua en la sección apropiada del eCRF. Todos los SAE debían documentarse e informarse adicionalmente usando el formulario de reporte apropiado.

50 El protocolo especificó que es importante que cada reporte de AE incluya una descripción del evento, su duración (fechas y horas de inicio y resolución cuando es importante valorar el tiempo de inicio del AE en relación con el tiempo de administración del tratamiento registrado), su severidad, su relación causal con el tratamiento del ensayo, cualquier otro factor causal potencial, cualquier tratamiento administrado u otra acción tomada, incluida la modificación de la dosis o la interrupción del IMP, y su resultado. Además, se debían identificar los casos graves y documentar los criterios de gravedad apropiados.

Definición del período de notificación de eventos adversos

55 El protocolo especificó que el período de reporte de AE para la vigilancia de seguridad comienza cuando el sujeto se incluyó inicialmente en el ensayo (fecha de la primera firma del consentimiento informado/fecha de la primera firma del primer consentimiento informado) y continuó hasta el seguimiento de seguridad de 4 semanas/visita de fin de ensayo. Cualquier SAE valorado como relacionado con IMP debía informarse siempre que ocurriera, independientemente del tiempo transcurrido desde la última administración de IMP.

Procedimiento para reportar eventos adversos graves

65 El protocolo especificaba que en el caso de que ocurriera cualquier SAE nuevo durante el período de reporte, el Investigador debe informar inmediatamente (dentro de un máximo de 24 horas después de tener conocimiento del evento) al Patrocinador o su designado utilizando el Formulario de reporte de SAE, que debe ser completado por

el Investigador siguiendo las instrucciones de llenado específicas.

Para los nombres, direcciones, números de teléfono y fax para la notificación de SAE, esto se manejó de acuerdo con la información en el Formulario de notificación de seguridad de eventos adversos. En circunstancias excepcionales, el protocolo especificó que un SAE (o información de seguimiento) podría informarse por teléfono; en estos casos, se debe completar el eCRF.

Se permitió que las páginas relevantes del eCRF se proporcionaran en paralelo (por ejemplo, historial médico, medicamentos concomitantes). El Investigador podría proporcionar documentos adicionales, si están disponibles (por ejemplo, resultados de laboratorio, informe del hospital, informe de la autopsia). En todos los casos, la información proporcionada en el Formulario de reporte de SAE debía ser consistente con los datos sobre el evento registrado en el eCRF.

El Investigador debía responder a cualquier solicitud de información de seguimiento (por ejemplo, información adicional, resultado, evaluación final, otros registros cuando fuera necesario) o a cualquier pregunta que el Patrocinador/designado tuviera sobre el AE dentro de los mismos plazos que los indicados anteriormente para los informes iniciales. Esto fue necesario para garantizar la pronta evaluación del evento por parte del Patrocinador o la persona designada y (según corresponda) para permitir que el Patrocinador cumpla con los estrictos plazos reglamentarios asociados con las obligaciones de informes de seguridad acelerados.

Las solicitudes de seguimiento debían hacerse a través del Monitor Médico responsable, aunque en circunstancias excepcionales se permitió que el departamento de Seguridad Global de Medicamentos se pusiera en contacto directamente con el Investigador para obtener más información o para discutir el evento.

Criterios de valoración

Criterios de valoración primarios

El criterio de valoración primario fue el número total de lesiones T1 realizadas con gadolinio en las semanas 12, 16, 20 y 24. El análisis primario fue una comparación de cada brazo de dosis de evobrutinib versus placebo en función de este criterio de valoración, con una prueba de apoyo para la respuesta a la dosis.

Criterios de valoración secundarios

Los criterios de valoración secundarios clave para evaluar la eficacia y seguridad de evobrutinib en comparación con el placebo fueron:

Tasa anualizada de recaídas (ARR), basada en recaídas calificadas definidas por el protocolo, en la semana 24

Estado libre de recaída calificado en semana 24

Cambio desde línea de base en EDSS en semana 24

Seguridad valorada por la naturaleza, severidad y aparición de AE; signos vitales; ECG; concentraciones absolutas y cambio desde línea de base en los niveles de Ig; números absolutos y cambio desde línea de base en las células B; y parámetros de seguridad de laboratorio clínico (duración del grupo de tratamiento con placebo limitada a 24 semanas).

Criterios de valoración secundarios adicionales

Para evaluar la eficacia de evobrutinib en comparación con placebo, se evaluaron los siguientes:

Número total de nuevas lesiones de Gd+ T1 en semana 12, 16, 20 y 24

Número medio por escaneo de lesiones de Gd+ T1 en semana 12, 16, 20 y 24

Número total de lesiones T2 nuevas o en aumento en semana 12, 16, 20 y 24

Cambio desde línea de base en el volumen de lesiones Gd+ T1 en semana 24

Cambio desde línea de base en el volumen de lesiones T2 en semana 24.

Para evaluar la eficacia dentro de los grupos de dosis de evobrutinib, se evaluaron los siguientes:

Número de lesiones de Gd+ T1 en semana 48

- Número de nuevas lesiones de Gd+ T1 la semana 48
- Tasa de recaídas anualizada, basada en recaídas calificadas definidas por el protocolo, en semana 48
- 5 Estado libre de recaída calificado en semana 48
- Cambio desde línea de base en EDSS en semana 48
- Número de lesiones T2 nuevas o en aumento en semana 48
- 10 Cambio desde línea de base en el volumen de lesiones Gd+ T1 en semana 48
- Cambio desde línea de base en el volumen de lesiones T2 en semana 48.
- 15 Para evaluar la eficacia y seguridad de Tecfidera, se evaluaron los siguientes:
- Número total de lesiones T1 realizadas con gadolinio en semana 12, 16, 20 y 24
- Tasa de recaídas anualizada, basada en recaídas calificadas definidas por el protocolo, en semana 24
- 20 Estado libre de recaída calificado en semana 24
- Cambio desde línea de base en EDSS en semana 24
- 25 Seguridad valorada por la naturaleza, severidad y aparición de AE; signos vitales; ECG; concentraciones absolutas y cambio desde línea de base en los niveles de Ig; números absolutos y cambio desde línea de base en las células B; y parámetros de seguridad de laboratorio clínico
- Número total de nuevas lesiones de Gd+ T1 en semana 12, 16, 20 y 24
- 30 Número medio por escaneo de lesiones de Gd+ T1 en semana 12, 16, 20 y 24
- Número total de lesiones T2 nuevas o en aumento en semana 12, 16, 20 y 24
- 35 Cambio desde línea de base en el volumen de lesiones Gd+ T1 en semana 24
- Cambio desde línea de base en el volumen de lesiones T2 en semana 24
- Número de lesiones de Gd+ T1 en semana 48
- 40 Número de nuevas lesiones de Gd+ T1 la semana 48
- Tasa de recaídas anualizada, según las recaídas calificadas definidas por el protocolo, en semana 48
- 45 Estado libre de recaída calificado en semana 48
- Cambio desde línea de base en EDSS en semana 48
- Número de lesiones T2 nuevas o en aumento en semana 48
- 50 Cambio desde línea de base en el volumen de lesiones Gd+ T1 en semana 48
- Cambio desde línea de base en el volumen de lesiones T2 en semana 48.
- 55 Criterios de valoración exploratorios
- Los criterios de valoración exploratorios fueron:
- Número absoluto y cambio desde la línea de base para células B y subconjuntos de células B, células T y subconjuntos de células T y células NK en sangre periférica
- 60 Análisis de expresión génica en sujetos tratados con evobrutinib o placebo
- Valores absolutos y cambio desde la línea de base de los factores solubles en el plasma si se miden
- 65 Modelado farmacocinético/farmacodinámico y simulación de evobrutinib.

Cambio en la CVRS medido con SF-36v2 (resumen de componentes físicos [PCS]/resumen de componentes mentales [MCS] y subdominios) a lo largo del tiempo (área bajo la curva) en todos los sujetos

- 5 Cambio en HRQoL medido con SF-36v2 (PCS/MCS y subdominios) desde línea de base hasta semana 24 y desde línea de base hasta semana 48 en todos los sujetos

Enzima metabolizadora de fármacos, genotipos de transportadores de fármacos y otras variantes asociadas con la seguridad y/o eficacia, si se miden, de sujetos que consienten que reciben evobrutinib o placebo.

10

Análisis del criterio de valoración primario

El protocolo especificó que el análisis primario del número total de lesiones Gd+ T1, en las semanas 12, 16, 20 y 24, debía ser una estimación de la relación de tasa de lesiones, junto con el IC de 95 % asociado y el valor de p, comparando cada grupo de dosis de evobrutinib con placebo, basado en un modelo binomial negativo (NB), donde el desplazamiento se basa en el registro del número de escaneos, con la dosis de evobrutinib o el grupo de placebo como factor y el ajuste de las covariables con base los estratos de aleatorización y la actividad de resonancia magnética de línea de base. Se permitió considerar otras covariables. El protocolo especificó que si el modelo no convergía, el análisis primario sería una estimación del cambio en la ubicación de la distribución del conteo de lesiones de Gd+T1 a través de la estimación de Hodges-Lehman, junto con el IC del 95 % asociado y el valor p basado en la prueba de suma de rangos de Wilcoxon estratificada, comparando cada grupo de dosis de evobrutinib con placebo. Las estadísticas descriptivas para el número total de lesiones Gd+ T1, en las semanas 12, 16, 20 y 24, se proporcionan para cada grupo de tratamiento.

15

20

25

30

35

El protocolo especificó que el análisis primario del criterio de valoración primario se basaría en el conjunto de análisis mITT, con análisis de apoyo basados en los conjuntos de análisis ITT y PP. Si el análisis primario se compuso de modelado binomial negativo, el valor p calculado que prueba la hipótesis nula H_0 : Se reportó $RR = 1,0$ para cada grupo de dosis de evobrutinib, donde RR denota la relación de tasa de lesión comparando un grupo de dosis de evobrutinib dado con placebo. Si el análisis primario debe ser no paramétrico debido a la no convergencia del modelo, entonces el valor p calculado que prueba la hipótesis nula H_0 : $P(X < Y) + 0,53P(X = Y) = 0,5$, a través de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon estratificada, para cada grupo de tratamiento con evobrutinib, donde X denota el criterio de valoración primario evaluado para un sujeto en un grupo de tratamiento con evobrutinib dado, e Y denota el criterio de valoración primario evaluado para un sujeto en el grupo de placebo. La FWER, es decir, la tasa de error general tipo I para el análisis primario, se controló al nivel de 0,05 probando las 3 hipótesis de evobrutinib para los grupos de dosis baja, media y alta utilizando el procedimiento de Hochberg. Se realizó una prueba para una relación dosis-respuesta monotónica, entre la dosis de evobrutinib ordenada (baja, media, alta) y el criterio de valoración de eficacia primario, como análisis de apoyo.

40

No se realizaron comparaciones formales entre el brazo de Tecfidera y ningún otro grupo de tratamiento para el criterio de valoración principal.

Análisis del criterio de valoración secundario

El análisis de los criterios de valoración secundarios se basó en el conjunto de análisis mITT. Se proporcionaron estadísticas descriptivas para MRI y criterios de valoración secundarios clínicos para los brazos de dosis de evobrutinib, el brazo de placebo (limitado a criterios de valoración de 24 semanas) y el brazo de Tecfidera. Para los criterios de valoración de 48 semanas, se proporcionan estadísticas descriptivas para el brazo de placebo/evobrutinib. Las estadísticas descriptivas para ARR se calcularon para cada grupo de tratamiento como el número total de recaídas calificadas dividido por el número de sujetos-años de observación.

50

El procedimiento de comparación múltiple para probar los criterios de valoración de eficacia secundarios clave se proporcionó en el IAP. Se analizaron otros criterios de valoración de eficacia secundarios con propósitos exploratorios. No se realizaron comparaciones formales entre el grupo de Tecfidera y ningún otro grupo de tratamiento para los criterios de valoración de eficacia secundarios.

55

Criterios de valoración de eficacia secundarios: Línea de base a 24 semanas

La comparación de un grupo de tratamiento con evobrutinib con el grupo de placebo usando ARR en la semana 24 se basó en la relación de tasas estimada a partir de un modelo de RN para el conteo de recaídas calificado, con una compensación igual al logaritmo de los años en el estudio, con el grupo de dosis de evobrutinib o el grupo de placebo como factor y el ajuste de las covariables con base en los estratos de aleatorización y la actividad de recaída pre-línea de base. La comparación de un grupo de tratamiento con evobrutinib con el grupo de placebo utilizando la proporción de pacientes calificados sin recaída en la semana 24, se basó en la razón de probabilidades estimada a partir de un modelo logístico para las probabilidades de que un sujeto estuviera calificado sin recaída en la semana 24, donde los sujetos que suspendieron el estudio antes de la semana 24 sin tener una recaída calificada se contaron como no calificados sin recaída en la semana 24, con el grupo de dosis de evobrutinib o el

60

65

grupo de placebo como factor y el ajuste de las covariables en función de los estratos de aleatorización.

La comparación de un grupo de tratamiento con evobrutinib con un grupo placebo usando el cambio desde el línea de base en EDSS en la semana 24 se basó en una prueba de suma de rangos de Wilcoxon estratificada, con estratos definidos por EDSS de referencia y estratos de aleatorización y actividad de recaída pre-línea de base. El análisis de cambio desde la línea de base en volumen de lesiones T1 Gd+ en la semana 24, y cambio desde la línea de base en volumen de lesiones T2 en la semana 24, se basó en un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) de la variable apropiadamente transformada, con grupo de dosis de evobrutinib o grupo de placebo como factor, estratos de aleatorización como factor y actividad de IRM de línea de base como covariable. La comparación de un grupo de tratamiento con evobrutinib con placebo utilizando el número total de nuevas lesiones Gd+ T1, o el número total de lesiones T2 nuevas o en aumento, en las semanas 12, 16, 20 y 24, se basó en un modelo NB, similar al utilizado para el análisis primario. La estimación del número medio por escaneo de lesiones Gd+ T1 en las semanas 12, 16, 20 y 24, para cada grupo de tratamiento, se basó en el modelo NB. En el análisis de cada criterio de valoración secundario, se permitió incluir otras covariables en el modelo.

Se realizó una prueba para una relación dosis-respuesta monotónica, entre la dosis de evobrutinib ordenada (baja, media, alta) y cada uno de los criterios de valoración de eficacia secundarios clave, como análisis de apoyo.

Criterios de valoración de eficacia secundarios: Línea de base a 48 semanas

Se proporcionan estadísticas descriptivas para MRI y los criterios de valoración clínicos, línea de base hasta la semana 48, para los brazos de dosis de evobrutinib, el brazo de placebo/evobrutinib y el brazo de Tecfidera.

El número de lesiones Gd+ T1, el número de nuevas lesiones Gd+ T1, el número de lesiones T2 nuevas y en aumento, los valores observados y el cambio de valores de línea de base del volumen de lesión Gd+ T1, y los valores observados y el cambio de valores de línea de base del volumen de lesión T2, se han resumido por grupo de tratamiento (placebo, 3 grupos de dosis de evobrutinib y Tecfidera) y punto de tiempo durante el período de tratamiento.

La tasa de recaída anualizada desde línea de base hasta la semana 24, desde la semana 24 hasta la semana 48 y desde línea de base hasta la semana 48 se resumió por grupo de tratamiento. El estado libre de recaída calificado en la semana 24 y en la semana 48 se resumió por grupo de tratamiento. Los valores observados y el cambio de valores de línea de base de EDSS se resumieron por grupo de tratamiento y punto de tiempo durante el período de tratamiento.

Análisis estadístico

Se estimó que un tamaño de muestra por grupo de 44 pacientes evaluables proporcionaba 85 % de poder para detectar una disminución de 90 % en el número total de lesiones Gd+ T1 (sobre las valoraciones de MRI en las semanas 12, 16, 20 y 24) entre un grupo de evobrutinib dado y placebo utilizando la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, a un nivel de significancia bilateral del 5 %, suponiendo una distribución binomial (NB) negativa para el conteo total de lesiones en cada brazo. Las suposiciones sobre el conteo medio de lesiones en cuatro escaneos (5,5 para el brazo placebo) y los parámetros de forma NB se basaron en los resultados de estudios recientes de fase 2 de MS. Suponiendo una tasa de abandono del 12 % durante un año, la inscripción objetivo por grupo fue de 50 pacientes.

Los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios se analizaron con base en el conjunto de análisis de intención de tratar modificado (mITT), que consiste en todos los pacientes aleatorizados con al menos una valoración de MRI de línea base disponible y una posterior a línea de base. Cada grupo de dosis de evobrutinib se comparó con placebo con base en la relación de tasa de lesión Gd+ T1 (criterio de valoración primario) o la relación de tasa de recaída calificada (criterio de valoración secundario clave), según lo estimado a partir de un modelo NB para el conteo de lesiones durante las semanas 12-24 (número de registros de desplazamiento de escaneos), o conteo de recaídas calificado durante las primeras 24 semanas (registro de desplazamiento de años en el estudio). Para cada criterio de valoración, se reportó la relación de tasas (RR; hipótesis nula RR=1,0) ajustada para la actividad de enfermedad de línea de base junto con el IC de 95 % asociado y el valor de p. El punto final de la lesión T2 se analizó de manera similar. Las relaciones dosis-respuesta entre la dosis de tratamiento con evobrutinib y los criterios de valoración primarios y secundarios clave se valoraron para la tendencia lineal y monótona. El análisis de CFB en raíz cúbica de volumen de lesiones T2 en la semana 24 se basó en un modelo de efecto mezclado para medidas repetidas, con efectos fijos para tratamiento, semana de visita e interacción de tratamiento por semana, efecto aleatorio para el sujeto y ajuste para raíz cúbica de línea de base de volumen de lesión. CFB en la puntuación SF-36 en la semana 24 se analizó de manera similar. Se usaron estadísticas descriptivas para describir aún más los resultados del estudio.

Resultados

Pacientes

Un total de 267 pacientes se asignaron al azar al tratamiento y 261 se incluyeron en la población mITT (6 pacientes se excluyeron del análisis debido a la falta de valoraciones de resonancia magnética post-línea de base). En general, 243 (91 %) pacientes completaron 24 semanas de tratamiento. Las características de línea de base se equilibraron entre los grupos, como se muestra en la tabla 6, todos los pacientes eran blancos (100 %), la mayoría eran mujeres (69 %) y tenían RMS (87 %), y la edad media (desviación estándar [SD]) fue 42 ($\pm 10,7$) años. La mediana de tiempo desde el inicio de MS fue de 8,5 años en todos los tratamientos.

Tabla 6. Datos demográficos de línea de base y características de enfermedad.

	Placebo N=53	Evobrutinib 25 mg QD N=50	Evobrutinib 75 mg QD N=51	Evobrutinib 75 mg BID N=53	Dimetilfumarato N=54	Total N=261
Edad (años), media $\pm$ DE	41,6 $\pm$ 10,77	42,4 $\pm$ 9,37	42,9 $\pm$ 10,07	42,2 $\pm$ 11,50	42,8 $\pm$ 11,70	42,4 $\pm$ 10,67
Mujer, n (%)	39 (73,6)	32 (64,0)	35 (68,6)	36 (67,9)	39 (72,2)	181 (69,3)
Blanco, n (%) [*]	53 (100,0)	50 (100,0)	51 (100,0)	53 (100,0)	54 (100,0)	261 (100,0)
Tipo de MS, n (%)						
RRMS	47 (88,7)	42 (84,0)	43 (84,3)	47 (88,7)	49 (90,7)	228 (87,4)
SPMS	6 (11,3)	8 (16,0)	8 (15,7)	6 (11,3)	5 (9,3)	33 (12,6)
Tiempo desde el inicio de MS (años), mediana (mín-máx)	7,5 (0,1-39,4)	8,4 (0,2-26,4)	11,4 (0,4-24,6)	10,1 (0,2-39,4)	7,3 (0,3-32,5)	8,5 (0,1-39,4)
Recaídas en los últimos 2 años, n (%)						
≤ 1 recaída	26 (49,1)	27 (54,0)	18 (35,3)	25 (47,2)	20 (37,0)	116 (44,4)
> 1 recaída	27 (40,9)	23 (46,0)	33 (64,7)	28 (52,8)	34 (53,0)	145 (45,6)
Puntuación EDSS, media $\pm$ SD	3,2 $\pm$ 1,66	3,3 $\pm$ 1,50	3,5 $\pm$ 1,36	3,4 $\pm$ 1,63	3,0 $\pm$ 1,67	3,3 $\pm$ 1,57
Puntuación EDSS, mediana (mín-máx)	3,0 (0-6,0)	3,0 (0-6,0)	3,5 (1,5-6,0)	3,0 (1,0-6,0)	2,5 (0-6,0)	3,0 (0,0-6,0)
Presencia de Gd+ T1 lesiones [†] , n (%)	25 (47,2)	19 (38,0)	17 (33,3)	23 (43,4)	19 (35,2)	103 (39,5)
Número de lesiones Gd+T1, media $\pm$ SD	1,3 $\pm$ 1,94	0,9 $\pm$ 2,02	1,6 $\pm$ 5,43	1,7 $\pm$ 3,40	2,2 $\pm$ 6,79	1,5 $\pm$ 4,37
Volumen de lesiones T2 (cc), media $\pm$ SD	16,5 $\pm$ 13,41	13,8 $\pm$ 11,67	13,4 $\pm$ 11,20	19,0 $\pm$ 13,54	18,8 $\pm$ 17,66	16,37 $\pm$ 13,85
Puntuación SF-36 PCS, mediana (mín-máx)	45,8 (30,2-70,8)	42,3 (27,1-64,6)	41,2 (30,2-64,6)	42,5 (20,9-61,5)	42,7 (20,9-70,8)	42,5 (20,9-70,8)

BID, dos veces al día; EDSS, Escala ampliada del estado de discapacidad; Gd+, positivo para gadolinio; MS, esclerosis múltiple; QD, una vez al día; RRMS, esclerosis múltiple remitente recidivante; SD, desviación estándar; SPMS, esclerosis múltiple progresiva secundaria.
^{*}>96 % no eran hispanos o latinos; >98 % de los pacientes eran de Europa del Este (<2 % de Europa Occidental).
[†]Usado como covariable en el modelo binomial negativo para el conteo de lesiones Gd+ T1.

Resultados de eficacia

El conteo medio (SD) de lesiones Gd+ T1 por escaneo (semanas 12-24) se redujo significativamente con evobrutinib 75 mg QD (0,42 $\pm$ 1,17; $p=0,01$) y 75 mg BID (0,35 $\pm$ 0,96; $p=0,05$), pero no con evobrutinib 25 mg QD (1,31 $\pm$ 3,13; $p=0,22$) versus placebo (1,02 $\pm$ 1,44; valor p para la relación de tasa de lesiones ajustado para la actividad de línea de base de lesión), como se muestra en la tabla 7. Se observó una respuesta a la dosis significativa ($p<0,01$). La media ($\pm$ SD) del conteo total de lesiones de Gd+ T1 (semanas 12-24) con dimetilfumarato fue de 5,78 ($\pm 29,17$). El número medio de lesiones de Gd+ T1 por visita (línea de base hasta la semana 24) se muestra en la figura 6. Los datos recopilados sobre el número total de lesiones T2 nuevas o en aumento en la semana 24 se presentan en la tabla 7A.

Tabla 7. MRI (lesiones Gd+ T1), resultados clínicos (ARR) y resultados de HRQOL en semana 24.

	Placebo (n=53)	Evobrutinib 25 mg QD (n=50)	Evobrutinib 75 mg QD (n=51)	Evobrutinib 75 mg BID (n=53)	Dimetilfumarato (n=54)
Número total de lesiones de Gd+ T1 en semanas 12, 16, 20, 24 (a)					
n (%)	53 (100,0)	50 (100,0)	51 (100,0)	53 (100,0)	54 (100,00)
Media $\pm$ SD	4,07 $\pm$ 5,76	5,23 $\pm$ 12,52	1,69 $\pm$ 4,69	1,39 $\pm$ 3,85	5,78 $\pm$ 29,17
Mediana (mín-máx)	2 (0-24)	1 (0-76)	0 (0-27)	0 (0-25)	0 (0-213)

ES 3 009 670 T3

Tasa de lesión Gd+ T1 (nivel del sujeto)					
n (%)	53 (100,0)	50 (100,0)	51 (100,0)	53 (100,0)	54 (100,0)
Media $\pm$ SD	1,02 $\pm$ 1,44	1,31 $\pm$ 3,13	0,42 $\pm$ 1,17	0,35 $\pm$ 0,96	1,45 $\pm$ 7,29
Mediana (mín-máx)	0,50 (0,00-6,00)	0,25 (0,00-19,00)	0,0 (0,00-6,75)	0,0 (0,00-6,25)	0,0 (0,00, 53,33)
Relación de Tasa de Lesión (b) [IC de 95 %]	-	1,54 [0,77, 3,08]	0,38 [0,19, 0,79]	0,48 [0,23, 1,00]	-
Valor P (evobrutinib versus placebo) (b)	-	0,2205	0,0096	0,0499	-
Tasa de lesión, ajustada (b) [IC de 95%]	0,71 [0,44, 1,151]	1,09 [0,67, 1,79]	0,27 [0,16, 0,47]	0,34 [0,20, 0,59]	-
Valor p de prueba de tendencia lineal(c)	0,003				
Cambio en volumen de lesiones T2 desde línea de base a semana 24					
n (%)	44 (83,0)	46 (92,0)	48 (94,1)	47 (88,7)	50 (92,6)
Media $\pm$ SD (cc)	0,39 $\pm$ 1,02	0,93 $\pm$ 1,85	0,01 $\pm$ 0,57	0,06 $\pm$ 0,50	0,46 $\pm$ 2,97
Media (IQR) (cc)	0,09 (-0,05, 1,02)	0,05 (-0,05, 0,94)	-0,01 (-0,09, 0,06)	-0,02 (-0,12, 0,13)	-0,02 (-0,08, 0,18)
Diferencia en medias LS de CFB en raíz cúbica de volumen (cm) (d) [IC de 95%]		0,05 [-0,21, 0,311]	-0,35 [-0,61, -0,09]	-0,35 [-0,61, -0,09]	
Valor p (Evobrutinib versus placebo)		0,7118	0,0087	0,0085	
Tasa de lesión T2 nueva o en aumento (nivel del sujeto)					
n (%)	53 (100,0)	50 (100,0)	51 (100,0)	53 (100,0)	54 (100,0)
Media $\pm$ SD	1,58 $\pm$ 1,88	2,08 $\pm$ 4,19	0,89 $\pm$ 2,71	0,73 $\pm$ 1,57	1,54 $\pm$ 5,46
Valor P (evobrutinib versus placebo) (b)	-	0,4430	0,0863	0,0251	-
Recaídas calificadas					
Número de recaídas, n	8	12	3	2	-
ARR no ajustado [IC de 95%]	0,33 [0,14, 0,64]	0,52 [0,27, 0,91]	0,13 [0,03, 0,38]	0,08 [0,01, 0,301]	-
Valor p (evobrutinib versus placebo)	-	0,264	0,149	0,099	-
Relación de tasa de recaída calificada basada en el modelo de NB (c) [IC de 95 %]		1,75 [0,66, 4,64]	0,36 [0,09, 1,441]	0,26 [0,05, 1,291]	
Tasa de recaída calificada, ajustada [IC de 95 %]	0,27 [0,12, 0,59]	0,47 [0,24, 0,90]	0,10 [0,03, 0,32]	0,07 [0,02, 0,29]	
Valor p de prueba de tendencia lineal(d)	0,027	-	-	-	
Proporción libre de recaída, % [IC de 95 %]	79,2 [65,9, 89,2]	76,0 [61,8, 86,9]	88,2 [76,1, 95,6]	86,8 [74,7, 94,5]	
Razón de probabilidades basada en el modelo logístico [IC de 95 %]	-	0,76 [0,29, 2,001]	2,43 [0,80, 7,38]	1,83 [0,63, 5,311]	
Valor p de prueba de tendencia lineal(e)	0,082	-	-	-	
Cambio en la puntuación del Resumen de Componentes Físicos (PCS) SF-36 desde línea de base a semana 24					
n (%)	49 (92,5)	47 (94,0)	48 (94,1)	48 (90,6)	52 (96,3)
Media $\pm$ SD	-1,0 $\pm$ 6,43	0,8 $\pm$ 5,93	1,5 $\pm$ 7,09	1,1 $\pm$ 5,22	1,6 $\pm$ 5,17
Media (IQR)	0,3 (-4,4, 2,5)	0,3 (-3,4, 3,5)	0,6 (-2,1, 3,5)	1,3 (-2,4, 5,3)	1,7 (-0,4, 3,9)
Diferencia en las medias LS de CFB en la puntuación de PCS (f) [IC de 95 %]		1,73 [-0,48, 3,95]	1,95 [-0,26, 4,16]	1,93 [-0,27, 4,13]	

Valor p (Evobrutinib versus placebo)		0,124	0,084	0,086	
(a) Después de descontar los escaneos afectados por el uso de dosis altas de corticosteroides, a un sujeto al que le faltan 1-3 escaneos se le reemplazan los conteos de lesiones faltantes por el número promedio de lesiones detectadas en los escaneos disponibles durante las primeras 24 semanas. (b) El modelo binomial negativo para el conteo total de lesiones (sumado a los escaneos disponibles a semana 24) incluye el tratamiento y la presencia/ausencia covariable de lesiones T1 Gd+ en línea de base ($0 \leq 13\text{cc}$, $> 13\text{cc}$ para el volumen de lesiones T2 en línea de base), con un desplazamiento igual al registro del número de escaneos realizados. Los escaneos recolectados dentro de las 3 semanas posteriores al uso de dosis altas de corticosteroides se consideran faltantes. Valores P no ajustados para multiplicidad. (c) El modelo binomial negativo para el conteo de recaídas incluye el tratamiento y el número covariable de recaídas en los 2 años anteriores al ingreso al estudio (≤ 1, > 1), con una compensación igual al registro de años de seguimiento. (d) La prueba de tendencia lineal evalúa la tendencia linealmente decreciente del logaritmo de la tasa de lesión (o recaída) con el aumento del orden de dosis. (e) La prueba de tendencia lineal evalúa la tendencia de aumento lineal de las probabilidades logarítmicas de estar calificado libre de recaída con el aumento de la dosis. (f) El modelo MMRM para CFB en raíz cúbica de volumen de lesión (o CFB en puntuación PCS SF-36) incluye efectos fijos para tratamiento, visita (semanas 12, 16, 20, 24), tratamiento por interacción de visita, raíz cúbica covariable de volumen de lesión en línea de base (o puntuación PCS en línea de base) y estructura de covarianza AR(1) para medidas repetidas. La transformación de la raíz cúbica se aplicó a los datos de volumen de la lesión T2 para abordar la asimetría positiva. La puntuación de SF-36 PCS varía de 0 a 100, con una puntuación más alta que indica una mejor salud. ARR, tasa de recaída anualizada; BID, dos veces al día; CFB, cambio desde línea de base; IC, intervalo de confianza; Gd+, positivo para gadolinio; IQR, intervalo intercuartílico; MMRM, modelo de efecto mixto para medidas repetidas; MRI, resonancia magnética; MS, esclerosis múltiple; PCS, resumen de componentes físicos; NB, binomio negativo; QD, una vez al día					

Tabla 7A. Número total de lesiones T2 nuevas o en aumento en la semana 24.

	Placebo (n=53)	Evobrutinib 25 mg QD (n=50)	Evobrutinib 75 mg QD (n=51)	Evobrutinib 75 mg BID (n=53)	Dimetilfumarato (n=54)
Media $\pm$ SD	5,81 $\pm$ 6,95	6,52 $\pm$ 11,57	3,57 $\pm$ 10,82	2,26 $\pm$ 4,72	5,35 $\pm$ 16,67
Relación de Tasa de Lesión (a) [IC de 95%]	-	1,32 [0,65, 2,70]	0,53 [0,26, 1,09]	0,44 [0,21, 0,90]	-
Valor P (evobrutinib versus placebo) (a)	-	0,443	0,086	0,025	-
(a) Basado en el modelo binomial negativo para el conteo total de lesiones (sumado a escaneos disponibles hasta semana 24).					

- 5 Se observó una tendencia hacia una reducción en la ARR (sin ajustar [intervalo de confianza (IC) de 95 %]) con evobrutinib 75 mg QD (0,13 [0,03-0,38]; $p=0,149$) y evobrutinib 75 mg BID (0,08 [IC de 95 % 0,01-0,30]; $p=0,099$) versus placebo (0,33 [0,14-0,64]), con evidencia de una respuesta a la dosis ($p=0,027$; modelo NB). Las tasas de recaída calificadas ajustadas se muestran en la tabla 7. La ARR no ajustada [IC de 95 %] para el dimetilfumarato fue 0,20 [0,07, 0,47].
- 10 La proporción de pacientes que calificaron como libres de recaída en la semana 24 fue del 76 % con evobrutinib 25 mg QD, 88 % con 75 mg QD, 87 % con 75 mg BID, 79 % con placebo y 89 % con dimetilfumarato; los odds ratios [IC 95 %] versus placebo de pacientes sin recaída en la semana 24 fueron 0,76 [0,29-2,00] ($p=0,577$) con evobrutinib 25 mg QD, 2,43 [0,80-7,38] ($p=0,118$) con evobrutinib 75 mg QD y 1,83 [0,63-5,31] ($p=0,269$) con evobrutinib 75 mg BID.
- 15 El volumen de lesiones T2 en la semana 24 disminuyó con evobrutinib 75 mg QD y BID (mediana CFB, -0,01 cc [intervalo intercuartílico (IQR): -0,09, 0,06], $p=0,009$, y -0,02 cc [-0,12, 0,13], $p=0,009$, respectivamente), así como fumarato de dimetilo (-0,02 cc [-0,08, 0,18]), pero aumentó con placebo y evobrutinib 25 mg, como se muestra en la tabla 7. La tasa de lesión T2 media (6SD) (semanas 12-24) se redujo significativamente con evobrutinib 75 mg
- 20 BID (0,73 $\pm$ 1,57; $p=0,025$), pero no 75 mg QD o 25 mg QD, versus placebo (1,58 $\pm$ 1,88).
- HRQoL
- 25 La puntuación de SF-36 PCS en la semana 24 aumentó en todos los brazos de tratamiento versus línea de base (cambio medio), lo que refleja una tendencia de mejora. La media de CFB en la puntuación de SF-36 PCS (6SD) fue mayor con evobrutinib 75 mg QD (1,5 $\pm$ 7,09) y dimetilfumarato (1,6 $\pm$ 5,17), pero no se observaron diferencias nominalmente significativas entre evobrutinib y placebo, como se muestra en la tabla 7.

Resultados de seguridad

Los descubrimientos de seguridad durante 24 semanas de tratamiento se presentan en las tablas 8 a 10. Las tasas de AE emergentes de tratamiento (TEAE) y TEAE graves fueron comparables con evobrutinib 25 mg QD, 75 mg QD y placebo (46 % y 4 %, 44 % y 2 %, y 42 % y 2 %, respectivamente), pero mayores con evobrutinib 75 mg BID (57 % y 7 %; impulsado por aumentos asintomáticos en transaminasas hepáticas y lipasa). Las tasas de TEAE y TEAE grave con dimetilfumurato fueron 57 % y 4 %, respectivamente. Los TEAE más comunes (término preferido) entre los sujetos tratados con evobrutinib fueron nasofaringitis, aumentos en la alanina aminotransferasa y aumentos en la lipasa, como se muestra en la tabla 8. Los TEAE de grado 3 fueron más frecuentes en el grupo de evobrutinib 75 mg BID versus placebo (14,8 % versus 11,1 %) pero menos frecuentes con evobrutinib 25 mg y 75 mg QD. La mayoría fueron elevaciones de transaminasas reversibles asintomáticas sin casos de Ley de Hy. Las elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) de grado 3 fueron más comunes con evobrutinib 75 mg BID (5,6 %) frente a los otros brazos de evobrutinib y placebo (1,9 % cada uno). No hubo TEAE de grado 4 o 5. Las infecciones e infestaciones y los trastornos del sistema nervioso ocurrieron con menos frecuencia con evobrutinib 75 mg QD (7,5 % y 9,6 %) y 75 mg BID (14,8 % y 7,4 %) que con placebo (20,4 % y 18,5 %); las infecciones más comunes incluyeron nasofaringitis e infecciones del tracto urinario, como se muestra en la Tabla 8.

Pocos sujetos interrumpieron el tratamiento en general; las tasas de interrupción debido a AE fueron más altas con placebo (7,4 % [n=4]) y evobrutinib 75 mg BID (13,0 % [n=7]). Las razones más comunes para la interrupción del tratamiento relacionada con TEAE fueron los aumentos de ALT y amilasa con placebo, y los aumentos de ALT y aspartato aminotransferasa (AST) en los tres grupos de evobrutinib, como se muestra en la tabla 8. No hubo muertes ni señales de seguridad emergentes adicionales.

Tabla 8. Resultados de seguridad a 24 semanas. Tabla 9. Resultados de seguridad adicionales a 24 semanas.

Tabla 10. Linfopenia en la semana 24 (evaluación de laboratorio).

n (%)	Placebo N=54 (100 %)	Evobrutinib 25 mg QD N=52 (100 %)	Evobrutinib 75 mg QD N=53 (100 %)	Evobrutinib 75 mg BID N=54 (100 %)	Dimetilfumurato N=54 (100 %)
Cualquier TEAE	25 (46,3)	23 (44,2)	22 (41,5)	31 (57,4)	31 (57,4)
Cualquier TEAE de grado 3 *	6(11,1)	2 (3,8)	2 (3,8)	8 (14,8)	4 (7,4)
TEAE grave	2 (3,7)	1 (1,9)	1 (1,9)	4 (7,4)	2 (3,7)
TEAE que conduce al retiro	4 (7,4)	2 (3,8)	2 (3,8)	7 (13,0)	2 (3,7)
TEAE relacionado con tratamiento de estudio	10 (18,5)	7 (13,5)	11 (20,8)	17 (31,5)	24 (44,4)
TEAE más comunes (>5 % en cualquier brazo) por SOC primario					
Trastornos gastrointestinales	2 (3,7)	4 (7,7)	2 (3,8)	4 (7,4)	9(16,7)
Náuseas	0 (0,0)	2 (3,8)	0 (0,0)	1 (1,9)	3 (5,6)
Diarrea	1 (1,9)	1 (1,9)	0 (0,0)	0(0,0)	4 (7,4)
Trastornos generales y condiciones de sitio de administración	0 (0,0)	2 (3,8)	0 (0,0)	1 (1,9)	3 (5,6)
Infecciones e infestaciones	11 (20,4)	11 (21,2)	4 (7,5)	8 (14,8)	7(13,0)
Nasofaringitis	5 (9,3)	5 (9,6)	0 (0,0)	4 (7,4)	1 (1,9)
Infección de tracto urinario	3 (5,6)	2 (3,8)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimiento	3 (5,6)	1 (1,9)	2 (3,8)	1 (1,9)	1 (1,9)
Investigaciones	12 (22,2)	5 (9,6)	9 (17,0)	14 (25,9)	7(13,0)
Alanina aminotransferasa incrementada	3 (5,6)	1 (1,9)	2 (3,8)	5 (9,3)	3 (5,6)
Lipasa incrementada	2 (3,7)	1 (1,9)	1 (1,9)	5 (9,3)	2 (3,7)
Aspartato aminotransferasa incrementada	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (3,8)	3 (5,6)	2 (3,7)
Amilasa incrementada	3 (5,6)	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (3,7)	1 (1,9)
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo	6(11,1)	5 (9,6)	3 (5,7)	4 (7,4)	6 (11,1)
Artralgia	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (3,8)	0 (0,0)	4 (7,4)
Trastornos de sistema nervioso	10 (18,5)	5 (9,6)	2 (3,8)	4(7,4)	6 (11,1)
Cefalea	1 (1,9)	3 (5,8)	2 (3,8)	1 (1,9)	1 (1,9)
Recaída de esclerosis múltiple	3 (5,6)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	0 (0,0)	1 (1,9)	2 (3,8)	0 (0,0)	3 (5,6)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,8)	3 (5,6)	7(13,0)
Eritema	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7(13,0)
Trastornos vasculares	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (24,1)

Enjuague	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (22,2)
TEAE más comunes que conducen a la retirada (>2 % en cualquier brazo) por SOC primario					
Cualquier retiro	4 (7,4)	2 (3,8)	2 (3,8)	7 (13,0)	2 (3,7)
Investigaciones	2 (3,7)	1 (1,9)	1 (1,9)	6 (11,1)	0 (0,0)
Alanina aminotransferasa incrementada	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	4 (7,4)	0 (0,0)
Aspartato aminotransferasa incrementada	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (3,7)	0 (0,0)

SOC, clasificación de órganos de sistema; TEAE, evento adverso emergente del tratamiento.
 *No hubo TEAE de grado 4, casos de tumores benignos, malignidad o muertes.

Tabla 9. Resultados de seguridad adicionales a 24 semanas.

Resultado de seguridad	Placebo N=54 (100 %)	Evobrutinib 25 mg QD N=52(100 %)	Evobrutinib 75 mg QD N=53 (100 %)	Evobrutinib 75 mg BID N=54(100 %)	Dimetilfumarato N=54 (100 %)
Infecciones e infestaciones que califican como graves	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)
Neoplasias (benignas / malignas / no especificadas)	1 (1,9)*	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)**
Conteo de linfocitos disminuido	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	2(3,7)

* Neoplasia de pulmón; ** cáncer gástrico y neoplasia gástrica

Tabla 10. Linfopenia en la semana 24 (evaluación de laboratorio).

Cambios de linfopenia normal (grado 0) a linfopenia de grado más alto (semanas 0-24)					
Peor grado, n (%)	Placebo N=52	Evobrutinib 25 mg QD N=49	Evobrutinib 75 mg QD N=52	Evobrutinib 75 mg BID N=53	Dimetilfumarato N=51
Grado 1	3 (5,8)	1 (2,0)	2 (3,8)	3 (5,7)	10 (19,6)
Grado 2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	7 (13,7)
Grado 3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0(0,0)
Grado 4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0(0,0)

5

Análisis de resultados

Después de 24 semanas de tratamiento, el número total de lesiones de Gd+ T1, medidas en las semanas 12, 16, 20 y 24, se redujo significativamente con evobrutinib 75 mg QD y 75 mg BID, en comparación con placebo. A ambas dosis, también se observó una tendencia a una reducción de la ARR durante 24 semanas frente al placebo, y se mostró una respuesta a la dosis de evobrutinib nominalmente significativa para ambos criterios de valoración. Evobrutinib 75 mg BID se asoció con mayores ocurrencias generales de TEAE (incluido Grado 3) y TEAE graves en comparación con los brazos de placebo y evobrutinib en dosis más bajas, pero fue bien tolerado en general. Se observaron mejoras en la puntuación de SF-36 PCS desde línea de base durante 24 semanas para todos los brazos de evobrutinib y el brazo de dimetilfumarato, pero una comparación entre evobrutinib y placebo no fue nominalmente significativa.

Las células B y T son dianas bien establecidas en el tratamiento de la MS y, dado el papel clave de las funciones e interacciones aberrantes de las células B y T en patologías autoinmunes, incluida la MS, la inhibición de BTK es un régimen terapéutico prometedor en estas afecciones. Los estudios preclínicos han demostrado que evobrutinib inhibe la activación y maduración de células B de células B vírgenes a células B activadas por antígeno in vitro y ex vivo y tiene potencial para reducir la inflamación y desmielinización del CNS y mejorar la gravedad de la enfermedad (según la puntuación clínica) en modelos de ratón EAE mediados por células B y T (Torke 2018; Boschert 2017). Además, se mostró que evobrutinib inhibe potentemente la señalización mediada por BCR y FcR en una variedad de ensayos celulares humanos y previene la activación de células B in vivo, con actividad robusta en modelos de RA y SLE (Haselmayer 2018). Los modelos de EAE preclínicos han mostrado que el agotamiento de células B no activadas implicadas en la regulación de células presentadoras de antígeno (APC) puede traducirse en exacerbaciones asociadas con frecuencia reducida de células T reguladoras y una diferenciación proinflamatoria pronunciada de APC CD11b+ mieloides (Lehmann-Horn et al. 2011). Por lo tanto, la prevención de la activación de células B sin agotamiento de células B vírgenes puede ser de particular interés para terapias de MS. Es importante destacar que el mecanismo de acción (MoA) de evobrutinib no solo se dirige a las células B y, por lo tanto, a las interacciones de las células B-T (sistema inmunitario adaptativo), sino que también ha demostrado efectos en el sistema inmunitario innato al inhibir la activación, diferenciación y polarización de los macrófagos M1 y al promover el fenotipo de macrófagos m² in vitro (Alankus 2018). Los macrófagos son el tipo de célula más abundante en las lesiones inflamatorias y desmielinizantes de la MS y los macrófagos M1 son un mediador clave de la inflamación, mientras que los macrófagos m² tienen propiedades antiinflamatorias (Vogel et al. 2013; Mikita et al. 2011). Los descubrimientos de este estudio de fase II indican que la MoA de evobrutinib que

afecta el sistema inmunitario adaptativo, así como el innato, puede traducirse en eficacia en pacientes con RMS o SPMS con recaídas superpuestas.

El perfil de seguridad de evobrutinib dentro de este estudio de Fase II, fue en general comparable al observado dentro de los estudios de Fase II de otros agentes inmunomoduladores y dirigidos a células B (Kappos et al. 2008; Cohen et al. 2016; Olsson et al. 2014; Sorensen et al. 2014; Selmaj et al. 2013; Kappos et al. 2011; Coles et al. 2008; Comi et al. 2008; Hauser et al. 2008; O'Connor et al. 2006), algunos de los cuales son tratamientos aprobados para la MS recidivante (Guarnera, Bramanti y Mazzon 2017; O'Connor et al. 2016; Bompreszi 2015). Las tasas de infección con evobrutinib fueron más bajas que aquellas con placebo, así como aquellas observadas con agentes de agotamiento de células B en estudios comparables de Fase II de MS (Sorensen et al. 2014; Kappos et al. 2011; Hauser et al. 2008).

La dosis más alta (75 mg BID) de evobrutinib utilizada en el estudio condujo a una mayor frecuencia de elevación de ALT de Grado 3, en la ausencia de la ley de Hy o casos de insuficiencia hepática. En tanto que no se realizaron comparaciones estadísticas con evobrutinib o placebo, el brazo de tratamiento de dimetilfumarato de etiqueta abierta se incluyó como un brazo de referencia de compuesto oral de alta eficacia y los resultados proporcionarán información valiosa sobre el diseño de futuros ensayos de MS.

Hubo algunas limitaciones en este estudio. Por ejemplo, este estudio incluyó pacientes con SPMS con recaídas además de aquellos con RRMS, cuyas implicaciones aún no se conocen. En general, la población del ensayo fue mayor, con mayor duración de la enfermedad y menos recaídas que en otros ensayos de fase 2 en MS (Kappos 2011), lo que podría llevar a subestimar el efecto del tratamiento en las medidas radiológicas y clínicas de la actividad de la enfermedad. Además, el número de pacientes dentro de cada brazo de tratamiento fue bajo y hubo dos pacientes que se consideraron valores atípicos de T1 Gd+, lo que puede haber tenido un impacto sustancial en los análisis, a pesar de la aplicación de métodos estadísticos sólidos: un paciente tratado con dimetilfumarato tuvo un total de 230 lesiones de Gd+ T1 en 4 escaneos y un segundo paciente tratado con evobrutinib 25 mg QD tuvo 76 lesiones de Gd+ T1 en 4 escaneos (todos los demás pacientes tuvieron ≤29 lesiones totales de Gd+ T1 en 4 escaneos). Una limitación adicional al estudio fue que fue potenciado para MRI como una medida de resultado. Estas limitaciones se pueden evaluar adicionalmente en análisis post-hoc y futuros estudios más amplios.

En resumen, se ha demostrado que dos de las dosis evaluadas de evobrutinib redujeron significativamente las lesiones de Gd+ T1 frente a placebo y que el tratamiento con evobrutinib fue bien tolerado en general. Ninguna de las tres dosis de evobrutinib se asoció con anomalías hematológicas, como linfopenia.

Referencias:

Alankus, Y. B. 2018. 'BTK inhibition prevents inflammatory macrophage differentiation: a potential role in MS', ECTRIMS.

Bompreszi, R. 2015. 'Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an overview', *Ther Adv Neurol Disord*, 8: 20-30.

Boschert, U.; Crandall, T.; Pereira, A.; Higginbotham, G.; Wu, Y.; Grenningloh, R.; Savinainen, A.; Bender, A. 2017. 'T cell mediated experimental CNS autoimmunity induced by PLP in SJL mice is modulated by Evobrutinib (m²951) a novel Bruton's tyrosine kinase inhibitor', ECTRIMS Online Library.

Cohen, J. A., D. L. Arnold, G. Comi, A. Bar-Or, S. Gujrathi, J. P. Hartung, M. Cravets, A. Olson, P. A. Frohna, K. W. Selmaj, and Radiance Study Group. 2016. 'Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial', *Lancet Neurol*, 15: 373-81.

Coles, A. J., D. A. Compston, K. W. Selmaj, S. L. Lake, S. Moran, D. H. Margolin, K. Norris, and P. K. Tandon. 2008. 'Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis', *N Engl J Med*, 359: 1786-801.

Comi, G., A. Pulizzi, M. Rovaris, O. Abramsky, T. Arbizu, A. Boiko, R. Gold, E. Havrdova, S. Komoly, K. Selmaj, B. Sharrack, M. Filippi, and L. A. Q. Study Group. 2008. 'Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study', *Lancet*, 371: 2085-92.

Haselmayer, P. 2018. 'Efficacy and Pharmacodynamic Modeling of the BTK Inhibitor Evobrutinib in Autoimmune Disease Models', *The Journal of Immunology*.

Hauser, S. L., E. Waubant, D. L. Arnold, T. Vollmer, J. Antel, R. J. Fox, A. Bar-Or, M. Panzara, N. Sarkar, S. Agarwal, A. Langer-Gould, C. H. Smith, and Hermes Trial Group. 2008. 'B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis', *N Engl J Med*, 358: 676-88.

- Kappos, L., R. Gold, D. H. Miller, D. G. Macmanus, E. Havrdova, V. Limmroth, C. H. Polman, K. Schmierer, T. A. Yousry, M. Yang, M. Eraksoy, E. Meluzinova, I. Rektor, K. T. Dawson, A. W. Sandrock, G. N. O'Neill, and B. G. Phase IIb Study Investigators. 2008. 'Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study', *Lancet*, 372: 1463-72.
- 5 Lehmann-Horn, K., E. Schleich, D. Hertenberg, A. Hapfelmeier, T. Kumpfel, N. von Bubnoff, R. Hohlfeld, A. Berthele, B. Hemmer, and M. S. Weber. 2011. 'Anti-CD20 B-cell depletion enhances monocyte reactivity in neuroimmunological disorders', *J Neuroinflammation*, 8: 146.
- 10 Mikita, J., N. Dubourdieu-Cassagno, M. S. Deloire, A. Vekris, M. Biran, G. Raffard, B. Brochet, M. H. Canron, J. M. Franconi, C. Boiziau, and K. G. Petry. 2011. 'Altered M1/m² activation patterns of monocytes in severe relapsing experimental rat model of multiple sclerosis. Amelioration of clinical status by m² activated monocyte administration', *Mult Scler*, 17: 2-15.
- 15 O'Connor, P., G. Comi, M. S. Freedman, A. E. Miller, L. Kappos, J. P. Bouchard, C. Lebrun-Frenay, J. Mares, M. Benamor, K. Thangavelu, J. Liang, P. Truffinet, V. J. Lawson, J. S. Wolinsky, Group Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral Trial, and Texas the Mri-Ac in Houston. 2016. 'Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year followup of the randomized TEMSO study', *Neurology*, 86: 920-30.
- 20 Olsson, T., A. Boster, O. Fernandez, M. S. Freedman, C. Pozzilli, D. Bach, O. Berkani, M. S. Mueller, T. Sidorenko, E. W. Radue, and M. Melanson. 2014. 'Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85: 1198-208.
- 25 Selmaj, K., D. K. Li, H. P. Hartung, B. Hemmer, L. Kappos, M. S. Freedman, O. Stuve, P. Rieckmann, X. Montalban, T. Ziemssen, L. Z. Auberson, H. Pohlmann, F. Mercier, F. Dahlke, and E. Wallstrom. 2013. 'Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study', *Lancet Neurol*, 12: 756-67.
- 30 Sorensen, P. S., S. Lisby, R. Grove, F. Derosier, S. Shackelford, E. Havrdova, J. Drulovic, and M. Filippi. 2014. 'Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study', *Neurology*, 82: 573-81.
- Torke, S. 2018. 'Inhibition of Bruton's tyrosine kinase selectively prevents antigen-activation of B cells and ameliorates B cell-mediated experimental autoimmune encephalomyelitis', *ECTRIMS*.
- 35 Vogel, D. Y., E. J. Vereyken, J. E. Glim, P. D. Heijnen, M. Moeton, P. van der Valk, S. Amor, C. E. Teunissen, J. van Horssen, and C. D. Dijkstra. 2013. 'Macrophages in inflammatory multiple sclerosis lesions have an intermediate activation status', *J Neuroinflammation*, 10: 35.

40 **Ejemplo 3: parámetros farmacocinéticos determinados mediante simulación informática para evobrutinib administrado de manera oral a un paciente humano con esclerosis múltiple**

Se realizaron simulaciones por computadora para determinar los parámetros farmacocinéticos para evobrutinib administrado de manera oral en un paciente humano. Se evaluó un intervalo de cantidades de dosificación de evobrutinib de acuerdo con un protocolo de administración oral (QD) una vez al día para evobrutinib y un protocolo de administración oral (BID) dos veces al día para evobrutinib. Las simulaciones por computadora incluyeron el análisis de evobrutinib administrado bajo condiciones de ayuno y bajo condiciones de alimentación. Se simularon los parámetros farmacocinéticos de mil pacientes por régimen de dosificación. Los parámetros farmacocinéticos analizados incluyeron $C_{\text{máx}}$, AUC y Cueva durante 24 horas en estado estable. El modelo de respuesta a la exposición que relaciona el AUC de evobrutinib durante 24 horas en estado estable y la tasa de recaída anualizada (ARR) se usó para simular la ARR bajo regímenes de dosificación alternativos de evobrutinib. La distribución de ARR simulada (mostrada gráficamente como una densidad suavizada) correspondió a 100 medias (es decir, 100 ensayos clínicos) cada una correspondiente a 650 pacientes. La simulación supone un seguimiento de un año para todos los pacientes. Los resultados se proporcionan más adelante.

55 Las simulaciones de este ejemplo se basan en los resultados de un ensayo clínico para investigar la biodisponibilidad relativa de una formulación de tableta en comparación con el polvo en cápsula de evobrutinib, incluida una evaluación del efecto de los alimentos en voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas medias determinadas para evobrutinib (ng/mL) se proporcionan en la gráfica de la figura 7 para la administración de evobrutinib como (i) un polvo en cápsula a un paciente humano en condiciones de ayuno, (ii) una tableta a un paciente humano en condiciones de ayuno, y (iii) una tableta a un paciente humano en condiciones de alimentación. La tabla 11 más adelante proporciona los resultados de AUC y $C_{\text{máx}}$ determinados para la administración oral de evobrutinib como (i) un polvo en cápsula a un paciente humano en condiciones de ayuno, (ii) tableta a un paciente humano en condiciones de ayuno y (iii) una tableta a un paciente humano en condiciones de alimentación.

Tabla 11. Parámetros farmacocinéticos

Tratamiento ^{b/} Estadística	AUC _{0-∞} ^a (ng*h/mL)	AUC _{0-t} (ng*h/mL)	C _{máx} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng*h/mL)
PiC/Ayuno				
n	16	18	18	18
Media geográfica	297,2	281,8	149,44	282,1
Geo CV%	40,8	40,2	48,5	40,2
Tableta/en ayuno				
n	15	18	18	18
Media geográfica	252,9	269,8	160,53	274,3
Geo CV%	39,9	41,5	44,5	41,1
Tableta/Alimentado				
n	17	18	18	18
Media geográfica	438,7	449,2	203,64	454,3
Geo CV%	31,2	33,1	46,4	33,0

CV% = Coeficiente de variación; Geo = Geométrico; PiC = Polvo en cápsula, PK = Farmacocinética; Rsq = Coeficiente de determinación (R-cuadrado)

a: Para algunos sujetos/tratamientos, los parámetros PK derivados usando λ_z , es decir, $t_{1/2}$, CL_{ff} , V_{zff} y AUC_{0-∞}, se calificaron como inválidos debido a $Rsq < 0,800$ o intervalo $\lambda_z < \text{dos semividas y}$, por lo tanto, se excluyeron de la descriptiva e inferencial.

b: PiC/en ayunas: una administración oral individual de 75 mg (3 x 25 mg) de evobrutinib administrado como formulación de PiC bajo

condiciones de ayuno. Tableta/En ayuno: una administración oral individual de 75 mg (3 x 25 mg) de evobrutinib administrada como formulación de tableta en condiciones de ayuno. Tableta/Alimentado: una administración oral individual de 75 mg (3 x 25 mg) de evobrutinib administrada como formulación de tableta en condiciones de alimentación.

Las tablas 12 y 13 a continuación proporcionan los resultados de AUC, C_{máx} y C_{prom} calculados para la administración oral de evobrutinib a un paciente humano en condiciones especificadas en la tabla.

5

Tabla 12. Resumen del perfil farmacocinético en estado estable

Régimen de dosis de evobrutinib (mg)	10 mg BID alimentado	20 mg QD alimentado	45 mg BID alimentado	100 mg BID alimentado	200 mg QD alimentado
Sumario de estadística	C _{máx} (ng/mL) en estado estable				
Media (SD)	33 (16,7)	63 (32,7)	147 (75,2)	327 (167)	632 (326,9)
Mediana	30	57	133	295	573
CV%	51	52	51	51	52
Media geográfica	29	55	128	285	550
Geo GV %	58	59	58	58	59
Q1; Q3	21;42	40;81	94; 187	209;416	401 ;806
Mín; Máx	3; 124	6; 246	13;558	28; 1240	57;2456
Sumario de estadística	AUC _{0-24h} (ng/ml · h) en estado estable				
Media (SD)	213 (116,6)	213(116,6)	959 (524,6)	2132 (1165,9)	2132 (1165,9)
Mediana	186	186	836	1858	1858
CV%	55	55	55	55	55
Media geográfica	187	187	840	1867	1867
Geo CV %	55	55	55	55	55
Q1; Q3	134;267	134; 267	603; 1200	1340;2666	1340;2666
Mín; Máx	35;998	35;998	156;4492	346; 9982	346;9982
Sumario de estadística	C _{prom} (ng/ml) durante 24 h en estado estable				
Media (SD)	9 (4,9)	9 (4,9)	40 (21,9)	89 (48,6)	89 (48,6)
Mediana	8	8	35	77	77
CV%	55	55	55	55	55
Media geográfica	8	8	35	78	78
Geo CV %	55	55	55	55	55
Q1; Q3	6;11	6;11	25;50	56;111	56;111
Mín; Máx	1;42	1;42	6; 187	14;416	14;416

Tabla 13. Resumen del perfil farmacocinético en estado estable

Régimen de dosis de evobrutinib (mg)	15 mg BID en ayuno	30 mg QD en ayuno	45 mg BID alimentado	150 mg BID en ayuno	300 mg QD en ayuno
Sumario de estadística	C _{máx} (ng/mL) en estado estable				
Media (SD)	41 (17,5)	79 (34,3)	147 (75,2)	405 (175,3)	789 (343,1)
Mediana	37	73	133	374	729

CV%	43	43	51	43	43
Media geográfica	37	72	128	371	720
Geo GV %	45	45	58	45	45
Q1; Q3	28;49	54;97	94; 187	280; 493	542;967
Mín; Máx	7; 133	13;263	13;558	67; 1325	131; 2627
Sumario de estadística	AUC _{0-24h} (ng/ml · h) en estado estable				
Media (SD)	215 (117,4)	215 (117,4)	959 (524,6)	2146 (1173,7)	2146 (1173,7)
Mediana	187	187	836	1870	1870
CV%	55	55	55	55	55
Media geográfica	188	188	840	1879	1879
Geo CV %	55	55	55	55	55
Q1; Q3	135;268	135;268	603; 1200	1349; 2684	1349; 2684
Régimen de dosis de evobrutinib (mg)	15 mg BID en ayuno	30 mg QD en ayuno	45 mg BID alimentado	150 mg BID en ayuno	300 mg QD en ayuno
Mín; Máx	35; 1005	35; 1005	156;4492	348; 10049	348; 10049
Sumario de estadística	C _{prom} (ng/ml) durante 24 h en estado estable				
Media (SD)	9 (4,9)	9 (4,9)	40 (21,9)	89 (48,9)	89 (48,9)
Mediana	8	8	35	78	78
CV%	55	55	55	55	55
Media geográfica	8	8	35	78	78
Geo CV %	55	55	55	55	55
Q1; Q3	6;11	6;11	25;50	56;112	56;112
Mín; Máx	9 (4,9)	9 (4,9)	40 (21,9)	89 (48,9)	89 (48,9)

La tasa de recaída anualizada (ARR) generada a partir de la simulación se muestra gráficamente en la figura 8. Los resultados que se muestran en la figura 8 corresponden a un tamaño de muestra total de 154 pacientes.

- 5 Los resultados de la distribución simulada de la tasa de recaída anualizada para evobrutinib administrado en diversas condiciones se muestran gráficamente en las figuras 9-13. En particular, la figura 9 proporciona una gráfica que representa la distribución simulada de la tasa de recaída anualizada para evobrutinib administrado a (i) 75 mg BID en estado de ayuno o (ii) 45 mg BID en estado alimentado. La figura 10 proporciona una gráfica que representa la distribución simulada de la tasa de recaída anualizada para evobrutinib administrado a (i) 10 mg BID en estado alimentado, (ii) 45 mg BID en estado alimentado o (iii) 100 mg BID en estado alimentado. La figura 11 proporciona una gráfica que representa la distribución simulada de la tasa de recaída anualizada para evobrutinib administrado a (i) 45 mg BID en estado alimentado, (ii) 20 mg QD en estado alimentado o (iii) 200 mg QD en estado alimentado. La figura 12 proporciona una gráfica que representa la distribución simulada de la tasa de recaída anualizada para evobrutinib administrado a (i) 45 mg BID en estado alimentado, (ii) 15 mg BID en estado de ayuno (iii) 150 mg BID en estado de ayuno. La figura 13 proporciona una gráfica que representa la distribución simulada de la tasa de recaída anualizada para evobrutinib administrado a (i) 45 mg BID en estado alimentado, (ii) 30 mg QD en estado de ayuno o (iii) 300 mg QD en estado de ayuno. Para los resultados en cada una de las figuras 9-13, los datos son una distribución (mostrada gráficamente como una densidad suavizada) de 100 medias cada una correspondiente a 650 sujetos, donde la media general (línea discontinua vertical) corresponde a 100 3 650 pacientes y la simulación que generó los resultados asume un año de seguimiento para todos los pacientes.

Ejemplo 4: estudio de fase III, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, doble simulado, controlado con activo del tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante en pacientes humanos que usan evobrutinib

- 25 Este estudio se ha diseñado para examinar los efectos de evobrutinib en pacientes humanos que padecen esclerosis múltiple recidivante (RMS) en un estudio clínico de fase III. El estudio se configura como un estudio aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, doble simulado, controlado con activo en sujetos con RMS para evaluar evobrutinib en comparación con un grupo de control activo que recibe interferón beta-1a (comercializado bajo la marca AVONEX®).

Diseño de ensayo

- 35 Los sujetos humanos que cumplen con todos los criterios de inclusión y sin criterios de exclusión se inscribirán en el ensayo como participantes elegibles. Los participantes elegibles serán asignados al azar 1:1 para el tratamiento con evobrutinib o interferón beta-1a (AVONEX®), estratificados por región y EDSS de línea de base. Para los pacientes que reciben evobrutinib, se administrará una dosis de 45 mg de evobrutinib de manera oral dos veces al día con una comida. Para los pacientes que reciben interferón beta-1a, el interferón beta-1a (AVONEX®) se administrará por vía intramuscular a la dosis más alta aprobada de 30 mg una vez a la semana. El cegamiento se logrará usando un diseño de doble maniquí.

- 40 Un período de tratamiento de 96 semanas será precedido por un período de examen de 4 semanas y seguido por un seguimiento de seguridad de 4 semanas después de la interrupción del tratamiento, a menos que el participante

continúe con una extensión a largo plazo abierta opcional planificada. Al final del estudio principal de 96 semanas, los participantes que elijan ingresar a la extensión abierta (OLE) planificada se cambiarán al tratamiento con evobrutinib. El estudio de extensión abierto a largo plazo puede llevarse a cabo bajo un protocolo separado (o incorporarse con una enmienda de protocolo) para aquellos que completan 96 semanas de tratamiento. A los participantes que experimenten una progresión clínica inicial entre las semanas 84-96 se les asignarán 12 semanas adicionales de tratamiento para permitir la confirmación de la progresión de la discapacidad.

Puede presentarse un análisis provisional opcional para la reestimación del tamaño de la muestra, basado en los datos de CDP de 12 semanas agrupados del presente estudio y su gemelo, desencadenado cuando se ha observado el 50 % de los eventos de CDP planificados de 12 semanas. El IA evaluará la potencia condicional (CP; probabilidad de rechazar la hipótesis nula en el análisis final condicionada a los datos observados) asociada con el punto final de CDP de 12 semanas en función de los datos agrupados. El IDMC utilizará una regla preespecificada, especificada en la Carta del IDMC o documento relacionado, para determinar si CP está en la zona prometedora $CP_{\min} \leq CP < CP_{\max}$, y si es así, en qué medida aumentar la inscripción hasta un máximo del 35 %. (Aquí $CP < CP_{\min}$ representa la zona desfavorable/de futilidad, mientras que $CP \geq CP_{\max}$ representa la zona favorable/de eficacia).

Los criterios de selección de pacientes se describen con más detalle más adelante, junto con objetivos de estudio ejemplares, medidas de resultado y evaluaciones y procedimientos para evaluar la eficacia y la seguridad.

Criterios de selección de pacientes

Solo los sujetos que cumplan con todos los criterios de inclusión y sin criterios de exclusión se inscribirán en el ensayo.

Criterios de inclusión

1. Tiene entre 18 y 55 años de edad, en el momento de firmar el consentimiento informado

2. Diagnosticado con RMS (esclerosis múltiple recurrente-remitente [RRMS] o esclerosis múltiple secundaria progresiva [SPMS] con recaídas) de acuerdo con los criterios revisados de McDonald de 2017.

3. Con actividad clínica definida como:

a. Al menos 2 ataques clínicos documentados dentro de los últimos 2 años anteriores al examen, o

b. Un ataque clínico documentado en el año anterior al examen, o

c. Una lesión mejorada con gadolinio o 2 nuevas lesiones en T2 en el año antes del examen

4. Tener una puntuación EDSS de 0 a 5,5 en línea de base

a. Los participantes con una puntuación EDSS ≤ 2 en el examen solo son elegibles para participar si la duración de su enfermedad (tiempo desde el inicio de los síntomas) no es superior a 10 años

5. Son neurológicamente estables durante ≥ 30 días antes del examen y línea de base

6. Si el participante es una mujer, entonces:

No está embarazada o amamantando, y se aplica al menos una de las siguientes condiciones:

No es WOCBP o

Si es WOCBP, usar un método anticonceptivo altamente efectivo (es decir, con una tasa de fracaso de < 1 % por año), preferentemente con baja dependencia del usuario, durante los siguientes períodos de tiempo:

Antes de la primera dosis de las intervenciones del estudio, si usa anticoncepción hormonal:

Ha completado al menos un ciclo de 4 semanas de una píldora anticonceptiva oral y ha tenido o ha comenzado su menstruación o

Ha usado un anticonceptivo de depósito o un anticonceptivo oral de ciclo extendido durante al menos 28 días y tiene una prueba de embarazo negativa documentada que utiliza un ensayo de alta sensibilidad.

Durante el período de intervención

Después del período de intervención de estudio (es decir, después de que se administre la última dosis de intervención de estudio) durante al menos después de la última dosis de intervención de estudio

5 Para los medicamentos teratogénicos cuando existe la posibilidad de interacción farmacológica con anticonceptivos hormonales, de modo que la anticoncepción puede no ser confiable, se debe usar un método alternativo con una tasa de fracaso < 1 % por año.

10 El investigador evalúa la efectividad del método anticonceptivo en relación con la primera dosis de intervención de estudio.

Tener una prueba de embarazo negativa, como lo requieren las regulaciones locales, antes de la primera dosis de intervención de estudio.

15 7. Puede dar consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión

20 1. Los participantes diagnosticados con MS progresiva, de acuerdo con los criterios de McDonald revisados de 2017, de la siguiente manera:

a. Participantes con MS progresiva primaria, o

b. Participantes con MS Secundaria Progresiva sin evidencia de recaída.

25 2. Duración de la enfermedad > 10 años en participantes con una EDSS ≤ 2,0 en el examen.

30 3. Trastorno inmunológico que no sea MS, o cualquier otra condición que requiera terapia con corticosteroides oral, IV, intramuscular o intraarticular, con la excepción de diabetes mellitus tipo 2 bien controlada o enfermedad tiroidea bien controlada.

35 4. Historia o diagnóstico actual de otros trastornos neurológicos que pueden imitar a la MS, incluido pero no limitado a: neuromielitis óptica, mielitis transversa, neuritis óptica bilateral de inicio simultáneo, enfermedad de Lyme, mielopatía asociada a HTLV-1, deficiencia de vitamina B12 no tratada, neurosarcoidosis y trastornos cerebrovasculares.

5. Historia o diagnóstico actual de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

40 6. Infección viral, bacteriana o fúngica activa, clínicamente significativa, o cualquier episodio importante de infección que requiera hospitalización o tratamiento con antiinfecciosos parenterales dentro de las 4 semanas posteriores al examen, o la finalización de los antiinfecciosos orales dentro de las 2 semanas anteriores o durante el examen, o un historial de infecciones recurrentes (es decir, 3 o más del mismo tipo de infección en un período continuo de 12 meses). La candidiasis vaginal, onicomycosis y virus del herpes simple genital u oral considerados por el investigador como suficientemente controlados no serían excluyentes.

45 7. El participante:

Tiene antecedentes o diagnóstico actual de tuberculosis activa (TB), o

50 Actualmente está recibiendo tratamiento para la infección de TB latente (LTBI), o

Tiene una LTBI no tratada como se determina por los resultados documentados dentro de los 3 meses posteriores a la visita de examen de una prueba de TB cutánea o T.SPOT positiva con derivado de proteína purificado con induración ≥ 5 mm, o tiene contactos domésticos actuales con TB activa, o

55 Tiene una prueba positiva de QuantiFERON®-TB en el examen. No se excluiría a los participantes con tratamiento de LTBI apropiado completado documentado y no se requiere que se realicen pruebas.

60 8. Las personas con resultados de la prueba QuantiFERON®-TB indeterminados o positivos que el investigador considere que representan un resultado falso positivo, sin características clínicas consistentes con TB activa, se evaluarán con T-SPOT.TB a solicitud del investigador. En este caso, si la T-SPOT.TB es negativa, la persona puede inscribirse después de la aprobación por parte del monitor médico.

65 9. Las personas con diagnóstico de hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1-antitripsina o cualquier otra enfermedad hepática crónica, incluida la enfermedad de Gilbert, serán una contraindicación para participar en el estudio

10. Las personas que cumplen con los criterios de laboratorio para sospecha de hemocromatosis utilizando valores de saturación de ferritina y transferrina siempre serían excluyentes. Se excluiría del estudio la ferritina elevada (> 300 ug/L de ferritina y > 50 % de saturación de transferrina en machos; > 200 ug/L de ferritina y > 40 % de saturación de transferrina en hembras) O la saturación de transferrina según los criterios de diagnóstico. Si la ferritina está elevada sin saturación de transferrina, entonces los individuos serán excluidos si los niveles son > 500ug/L
11. Se excluirán del estudio las personas con anemia de células falciformes, talasemia y/o cualquier trastorno sanguíneo crónico que requiera transfusiones de sangre.
12. Historial de esplenectomía en cualquier momento, o cualquier cirugía mayor dentro de los 2 meses anteriores al examen
13. Historial de infarto de miocardio o evento cerebrovascular dentro de los 6 meses antes del examen, o angina de pecho activa actual, historial o insuficiencia cardíaca congestiva actual New York Heart Association (NYHA) Clase III o Clase IV, convulsiones (las convulsiones febriles infantiles remotas no son excluyentes), hipertensión no tratada, sangrado gastrointestinal o cualquier otra condición médica activa significativa en opinión del investigador.
14. Un historial de intento de suicidio dentro de 6 meses antes del examen o una respuesta positiva a los puntos 4 o 5 de la Escala de clasificación de severidad de suicidio de Columbia (C-SSRS).
15. Un episodio de depresión mayor dentro de los últimos 6 meses antes del examen (la depresión menor clínicamente estable no es excluyente).
16. Antecedentes de cáncer con las siguientes excepciones:
 - a. Un historial de cáncer de piel no melanoma en etapa 0 (in situ) o etapa 1, considerado curado > cinco años no es excluyente.
 - b. Un historial de cáncer de cuello uterino in situ, considerado curado > cinco años, no es excluyente.
17. Anomalía clínicamente significativa en ECG.
18. Un proceso infeccioso activo o cualquier otra anomalía clínicamente significativa en el examen de radiografía de tórax (CXR) tomada dentro de las 4 semanas de la primera dosis, según la opinión del investigador. Si se ha tomado un CXR dentro de los 3 meses anteriores y los resultados están disponibles y son normales, no es necesario llevar a cabo el CXR.
19. Contraindicación para el uso de interferón beta-1a (AVONEX®) o incompatibilidad con interferón beta-1a (AVONEX®), incluyendo;
 - a. Hipersensibilidad al interferón-β natural o recombinante, o a cualquier excipiente;
 - b. Cese de la terapia con interferón debido a una mala tolerabilidad o respuesta subóptima.
20. Glucocorticoides IV u orales dentro de las 4 semanas antes de la aleatorización (se permiten corticosteroides inhalados).
21. Tratamiento con metilprednisolona IV mensual.
22. Tratamiento con β-interferones o acetato de glatirámico dentro de las 4 semanas anteriores a la aleatorización
23. Tratamiento con dimetilfumarato dentro de 4 semanas siempre que el conteo de linfocitos sea > 1000 células/ml antes de la aleatorización
24. Tratamiento con teriflunomida dentro de 12 semanas o después del procedimiento de eliminación acelerada antes de la aleatorización
25. Uso de bloqueadores del tráfico de linfocitos (natalizumab o fingolimod) dentro de las 48 semanas antes de la aleatorización.
26. Uso de Ig intravenosa (IV) o plasmaféresis dentro de las 12 semanas antes de la aleatorización.
27. Tratamiento con rituximab, ocrelizumab y cualquier otra terapia de agotamiento de células B, inhibidores de BTK (incluido evobrutinib), mitoxantrona o terapias de agotamiento de linfocitos (por ejemplo, alemtuzumab, anti-CD4, cladribina, ciclofosfamida, irradiación corporal total, trasplante de médula ósea).
28. Tratamiento con dalfampridina (fampridina, Ampyra) a menos que reciba una dosis estable durante ≥ 30 días antes de la aleatorización

29. En anticoagulación, suplementos de aceite de pescado o terapia antiplaquetaria que no sea aspirina diaria para cardioprotección

30. Los participantes que actualmente reciben (o no pueden dejar de usar antes de recibir la primera dosis de la intervención del estudio) inductores potentes (de fuertes a moderados) de CYP3A (deben dejar de hacerlo al menos 3 semanas antes), medicamentos o suplementos a base de hierbas que se conoce que son inhibidores potentes (de fuertes a moderados) del citocromo P450 3A (CYP3A) (deben dejar de hacerlo al menos 1 semana antes) o fármacos metabolizados principalmente por CYP3A con un índice terapéutico estrecho (deben dejar de hacerlo al menos 1 día antes)

31. Participación en cualquier estudio de fármaco en investigación dentro de 6 mes o 5 semividas del fármaco en investigación, lo que sea más largo, antes del examen.

32. Cualquiera de lo siguiente:

a. Historial de o positivo para virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en el examen

b. Historial o positivo de anticuerpos contra la hepatitis C y/o ARN de hepatitis C por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el examen

c. Positivo para antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) en el examen

d. Para los participantes que son negativos para HBsAg en el examen pero que son positivos para anticuerpos de superficie anti-hepatitis B y/o positivos para anticuerpos de núcleo anti-hepatitis B en el examen, se realizarán pruebas reflejas de ADN del virus de hepatitis B (ADN de HBV) por PCR:

1. Se excluyen los participantes positivos para anticuerpos contra la hepatitis B que tienen ADN del HBV detectable ≥ 20 UI/ml.

2. Los participantes positivos para anticuerpos contra la hepatitis B que son negativos para el ADN del HBV O que tienen ADN del HBV detectable < 20 UI/ml no se excluyen del estudio. Sin embargo, a estos participantes se les medirá el ADN del HBV por PCR en las visitas.

Los participantes que hayan sido vacunados previamente contra la hepatitis B no se someterán a pruebas de anticuerpos de superficie anti-hepatitis B, ya que serán positivos para anticuerpos de superficie anti-hepatitis B como consecuencia protectora de la vacunación.

33. Tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) por la ecuación de modificación de la dieta en la enfermedad renal de 4 variables de < 45 ml/min/1,73 m² o cualquier condición renal que impida la administración de gadolinio (por ejemplo, lesión renal aguda).

34. ALT, AST, amilasa o lipasa > 2 3 por encima del límite superior de lo normal (LSN) del rango de referencia de laboratorio, bilirrubina total $> 1,5$ 3 LSN, cualquier otra anomalía de laboratorio clínicamente significativa.

35. Citopenia significativa, incluido conteo de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$, conteo de plaquetas $< 75.000/\text{mm}^3$, conteo absoluto de linfocitos $< 1.000/\text{mm}^3$ o conteo de glóbulos blancos $< 3500/\text{mm}^3$.

36. Cualquier alergia, contraindicación o incapacidad para tolerar Avonex o evobrutinib o cualquiera de sus excipientes

37. Incapacidad para cumplir con escaneo MRI, incluidas las contraindicaciones para MRI, tal como alergia conocida u otras contraindicaciones para los medios de contraste de gadolinio, claustrofobia, presencia de un marcapasos, implantes cocleares, dispositivos o clips ferromagnéticos, clips vasculares intracraneales, bombas de insulina, estimuladores nerviosos

38. Vacunación con vacuna de virus vivo o vivo atenuado dentro de 1 mes antes del examen

39. El consumo regular de alcohol dentro de aproximadamente 6 meses antes del estudio definido como: Para una ingesta semanal promedio de $>$ aproximadamente 14 unidades para los hombres o $>$ aproximadamente 7 unidades para las mujeres. Una unidad equivale a 8 g de alcohol: media pinta (~240 ml) de cerveza, 1 vaso (125 ml) de vino o 1 (25 ml) medida de licores.

Objetivos de estudio ejemplares y medidas de resultados

Los objetivos de estudio y las medidas de resultado de ejemplo se proporcionan en la tabla 14 más adelante.

Objetivos	Criterios de valoración (Medidas de resultado)
<i>Primarios</i>	
Demostrar una eficacia superior con evobrutinib en comparación con interferón beta-1a (AVONEX®)	Tasa anualizada de recaídas (ARR) basada en recaídas calificadas en la semana 96 en participantes con RMS
<i>Secundarios</i>	
Evaluar la eficacia de evobrutinib en relación con la del interferón beta-1a (AVONEX®) en la progresión de la discapacidad	Tiempo hasta la primera ocurrencia de progresión de EDSS confirmada de 12 semanas durante 96 semanas
Evaluar la eficacia de evobrutinib en relación con la del interferón beta-1a (AVONEX®) en los parámetros de lesión de resonancia magnética	Número total de lesiones T2 nuevas y/o en aumento según las evaluaciones en la semana 24, semana 48 y semana 96
Evaluar la eficacia de evobrutinib en relación con la del interferón beta-1a (AVONEX®) en los parámetros de lesión de resonancia magnética	Número total de lesiones T1 Gd+ según las evaluaciones en la semana 24, semana 48 y semana 96.
Evaluar la eficacia de evobrutinib en relación con la del interferón beta-1a (AVONEX®) en la progresión de la discapacidad	Tiempo hasta la primera ocurrencia de progresión de EDSS confirmada de 24 semanas durante 96 semanas
Caracterizar la seguridad y tolerabilidad de evobrutinib.	Seguridad evaluada por la naturaleza, severidad y ocurrencia de eventos adversos (AE); signos vitales; electrocardiogramas (ECG); concentraciones absolutas y cambio desde línea de base en los niveles de inmunoglobulina (Ig); números absolutos de células B; y parámetros de seguridad de laboratorio clínico hasta la semana 100
Objetivos potenciales adicionales	Criterios de valoración potenciales adicionales (medidas de resultado)
Demostrar el efecto de evobrutinib en comparación con interferón beta-1a (AVONEX®) en los parámetros clínicos	Estado de mejora de discapacidad confirmado a 24 semanas durante 96 semanas valorado en línea de base, cada 12 semanas hasta semana 96 Estado de mejora de discapacidad confirmado a 12 semanas durante 96 semanas valorado en línea de base, cada 12 semanas hasta semana 96
Demostrar eficacia clínica adicional con evobrutinib en comparación con interferón beta-1a (AVONEX®)	ARR basado en recaídas calificadas desde el primer tratamiento hasta la semana 48.
Evaluar la eficacia de evobrutinib en relación con la del interferón beta-1a (AVONEX®) sobre la actividad de recaída.	Tiempo hasta la primera recaída calificada hasta la semana 96 Estado libre de recaída en semana 96
Evaluar la eficacia de evobrutinib en relación con la del interferón beta-1a (AVONEX®) sobre la actividad de la enfermedad	Estado libre de actividad de la enfermedad en la semana 96 como se mide por: Estado calificado libre de recaídas Estado libre de progresión EDSS confirmado a las 12 y 24 semanas
Evaluar la eficacia de evobrutinib en relación con la del interferón beta-1a (AVONEX®) en los parámetros de resonancia magnética	Número medio de lesiones T1 Gd+ por escaneo con base en las valoraciones hasta semana 96 Cambio en el volumen de lesiones T1 Gd+ desde línea de base hasta semana 96 con base en valoraciones en línea de base, semanas 24, 48 y 96 Número medio de lesiones activas en T2 por escaneo con base en valoraciones hasta semana 96 Cambio en el volumen de lesiones T2 desde línea de base hasta semana 96 con base en valoraciones en línea de base, semanas 24, 48 y 96 Estado libre de lesiones T2 nuevas o agrandadas Nuevo estado libre de lesiones Gd+ T1 Porcentaje de cambio en el volumen cerebral (BV) desde la semana 24 hasta la semana 96 valorado en línea de base, semanas 24, 48 y 96 Número medio de lesiones activas únicas combinadas (CUA) por escaneo con base en valoraciones hasta semana 96 Número total de lesiones de cua según las evaluaciones en la semana 24, la semana 48 y la semana 96 Número total de nuevas lesiones hipointensas T1 según las

	evaluaciones en la semana 24, semana 48 y semana 96 Estado libre de lesión CUA en la semana 96 con base en valoraciones en línea de base, semana 24, semana 48 y semana 96
Evaluar la eficacia de evobrutinib en relación con la del interferón beta-1a (AVONEX®) en los síntomas y el estado funcional informados por el paciente	Cambio desde línea de base en puntuación de función física PROMIS en semana 48 y en semana 96 con base en valoraciones en línea de base, cada 12 semanas hasta semana 96 Cambio desde línea de base en la puntuación de fatiga PROMIS en la semana 48 y en la semana 96 con base en valoraciones en línea de base, cada 12 semanas hasta semana 96 Cambio en los resultados reportados por paciente con base en valoraciones en línea de base, cada 24 semanas hasta semana 96: Estudio de resultados médicos 36 elementos Encuesta de salud de formato corto (SF-36v2) EuroQoL 5 Dimensión 5 Niveles (EQ 5D-5L)
Evaluar la eficacia de evobrutinib en relación con la del interferón beta-1a (AVONEX®) sobre la función cognitiva	Cambio desde la línea de base en la puntuación de la prueba de realizaciones de dígitos de símbolos (SDMT) en la semana 48 y en la semana 96 con base en valoraciones hasta la semana 96
Demostrar el efecto de evobrutinib en comparación con interferón beta-1a (AVONEX®) en las medidas funcionales y cognitivas	Tiempo hasta > 20 % de incremento sostenido en T25-FW durante 96 semanas valoradas en línea de base, cada 12 semanas hasta semana 96 Tiempo hasta > 20 % de incremento sostenido en 9-HPT durante 96 semanas valoradas en línea de base, cada 12 semanas hasta semana 96 Cambio en SDMT desde línea de base hasta semana 96 con base en valoraciones en línea de base, cada 12 semanas hasta semana 96 Tiempo hasta la primera ocurrencia de progresión de discapacidad confirmada de 12 semanas basada en una puntuación compuesta definida por: Una progresión de EDSS confirmada de 12 semanas (cambio de al menos 0,5 o 1,0 puntos, dependiendo de la EDSS de línea de base) o; Un empeoramiento confirmado de 12 semanas (> 20 %) en la caminata cronometrada de 25 pies (T25-FW) versus línea de base o; Un empeoramiento confirmado de 12 semanas (> 20 %) en la prueba de clavija de 9 orificios (9-HPT) versus línea de base.
Caracterizar el perfil PK de evobrutinib en participantes con MS	Parámetros PK: CL_{if} , $V_{z/ff}$, $C_{máx}$, AUC en el día 1, semana 2, 4, 8, 12, 24, 48 y 72
Describir la relación exposición-respuesta entre evobrutinib y los criterios de valoración de eficacia de forma transversal o longitudinal	Parámetros PK de evobrutinib Criterios de valoración de eficacia: Lesiones ARR, EDSS, MRI (lesiones T1 Gd+ y conteo de lesiones T2 activas) y otros criterios de valoración de eficacia
Describir la relación exposición-respuesta entre evobrutinib y los criterios de valoración de seguridad	Parámetros PK de evobrutinib en línea de base, semanas 4, 8, 12, 24, 48 y 72 Criterios de valoración de seguridad: alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en línea de base, semanas 4, 8, 12, 24, 48 y 72
Describir la relación exposición-respuesta entre evobrutinib y biomarcadores	Parámetros PK de evobrutinib y Criterios de valoración de biomarcadores: Ocupación de BTK en línea de base, semanas 4, 8, 12 y 24 Células B, T y NK y subconjuntos en línea de base, semanas 4, 24 y 48
Evaluar la relación entre el biomarcador de enfermedad candidato y la actividad de la enfermedad o la respuesta al tratamiento	Nivel de biomarcadores de enfermedad con actividad de enfermedad/respuesta al tratamiento en la línea de base, semanas 12, 24, 48, 72, 96; y tras la recaída/progresión de enfermedad (no programada)
Evaluar la relación de los nuevos biomarcadores de la función hepática en comparación con los criterios de valoración de química clínica (ALT) estándar.	Niveles de biomarcadores novedosos de la función hepática en comparación con ALT en línea de base, semana 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92 y 96
Valorar el efecto de evobrutinib en la expresión génica en sangre total	Expresión génica en línea de base, semanas 4, 8, 12, 24, 48 y 96

Valoraciones y procedimientos de ejemplo para evaluar la eficacia

Valoración y procedimientos de ejemplo para evaluar la eficacia incluyen lo siguiente:

5 Valoración neurológica

El investigador examinador realizará el examen neurológico, documentará las puntuaciones del sistema funcional (FSS) y evaluará las puntuaciones EDSS. El investigador examinador también será responsable de realizar y documentar los resultados.

10 Recaída Calificada

Una recaída calificada es la aparición de síntomas neurológicos nuevos o que empeoran atribuibles a la MS (durante > 24 horas, sin fiebre, infección, lesión, AE y precedidos por un estado neurológico estable o que mejora durante ≥ 30 días). La recaída debe ir acompañada de un aumento de $\geq 0,5$ EDSS, o un aumento de 2 puntos en 1 del FSS, o un aumento de 1 punto en ≥ 2 del FSS. El cambio debe afectar al FSS seleccionado (es decir, piramidal, deambulación, cerebeloso, tronco encefálico, sensorial o visual, excluyendo vejiga o intestino).

Los espasmos episódicos, la disfunción sexual, la fatiga y el cambio de humor no serán suficientes para establecer una recaída.

La adjudicación de las recaídas calificadas (independientemente de si se identifican durante una visita programada o no programada) será realizada por el Comité de Adjudicación en función de criterios preespecificados, aplicados a los datos recopilados por el Investigador, de manera ciega. Cualquier evaluación necesaria para confirmar la recaída debe realizarse, y los detalles de la recaída deben documentarse dentro de las secciones relevantes del eCRF. Los criterios para una recaída calificada deben ser claros y debe haber documentación de cómo cada recaída potencial cumplió o no con los criterios. No se requiere que los participantes que tienen una recaída documentada durante el tratamiento interrumpan la intervención del estudio a menos que cumplan cualquiera de los criterios para la interrupción de la intervención del estudio.

Las tasas de recaídas anualizadas durante 96 semanas se calcularán con base en las recaídas calificadas.

Progresión de la discapacidad y escala ampliada del estado de discapacidad

La progresión de la discapacidad se define como un incremento de $\geq 1,0$ punto de la puntuación EDSS de línea de base que no es atribuible a otra etiología (por ejemplo, fiebre, enfermedad concurrente o medicación concomitante) cuando la puntuación de línea de base es inferior a 5,5, y $\geq 0,5$ cuando la puntuación de línea de base es 5,5. La progresión de la discapacidad se considera sostenida cuando el aumento inicial en la EDSS se confirma en una visita programada regularmente al menos 12 semanas o 24 semanas, después de la documentación inicial de empeoramiento neurológico.

La progresión sostenida de la discapacidad, confirmada durante 12 y 24 semanas, después de la documentación inicial del empeoramiento neurológico, se analizará como criterios de valoración secundarios.

45 Caminata cronometrada de veinticinco pies

La caminata cronometrada de veinticinco pies (T25-FW) es una prueba cuantitativa de movilidad y rendimiento de la función de las piernas basada en una caminata cronometrada de 25 pies. El participante es dirigido a un extremo de un recorrido de 25 pies claramente marcado y se le indica que camine 25 pies lo más rápido posible, pero con seguridad. El tiempo se calcula desde el inicio de la instrucción para comenzar y termina cuando el participante ha alcanzado la marca de 25 pies. La tarea se administra inmediatamente de nuevo al hacer que el participante camine la misma distancia. Los participantes pueden usar dispositivos de asistencia al realizar esta tarea. T25-FW será administrado por el investigador o persona designada calificada.

Se considera que se ha presentado un empeoramiento de ≥ 20 % en esta tarea, cuando el tiempo que se tarda en completar la tarea es mayor en igual a o más de 20 % que el tiempo que se tardó en la línea de base. El empeoramiento se considera confirmado a las 12 semanas si la siguiente valoración (en una visita programada de 12 semanas o más después del empeoramiento observado inicial) lo confirma.

60 Prueba de clavija de nueve orificios

El 9-HPT es una prueba breve, estandarizada y cuantitativa de la función de las extremidades superiores. Tanto las manos dominantes como las no dominantes se prueban dos veces. El participante está sentado en una mesa con un recipiente pequeño y poco profundo que contiene nueve clavijas y un bloque de madera o plástico que contiene nueve agujeros vacíos. En un comando de arranque cuando se arranca un cronómetro, el participante recoge las nueve clavijas una a la vez lo más rápido posible, las coloca en los nueve agujeros y, una vez que están

en los agujeros, las retira de nuevo lo más rápido posible una a la vez, reemplazándolas en el recipiente poco profundo. Se registra el tiempo total para completar la tarea. Dos estudios consecutivos con la mano dominante son seguidos inmediatamente por dos estudios consecutivos con la mano no dominante. 9-HPT será administrado por el investigador o persona designada calificada.

Se considera que se ha presentado un empeoramiento de > 20 % en esta tarea, cuando el tiempo que se tarda en completar la tarea es mayor en igual a o más de 20 % que el tiempo que se tardó en la línea de base. El empeoramiento se considera confirmado a las 12 semanas si la siguiente valoración (en una visita programada de 12 semanas o más después del empeoramiento observado inicial) lo confirma.

Escaneos de imagenología por resonancia magnética cerebral

Si un participante interrumpe el estudio más de 4 semanas después de su MRI más reciente, durante la fase de doble ciego del período de tratamiento, se puede obtener una MRI en la Visita de Interrupción. El escaneo IRM de examen se debe adquirir antes de la aleatorización y la dosificación para permitir que las lecturas fueran leídas por el lector de IRM central (aproximadamente 14 días).

La imagenología de resonancia magnética es una herramienta útil para monitorear lesiones de sistema nervioso central (CNS) en MS.

Diferentes parámetros derivados de MRI se han relacionado con la actividad clínica y las lesiones potenciadoras de gadolinio (T1 Gd+) ponderadas en T1 o las lesiones hiperintensas nuevas y/o agrandadas en T2 (T2 activa) se han relacionado con recaídas. Otras lecturas de resonancia magnética, como las lesiones hipointensas T1, reflejan daño cerebral a largo plazo (agujeros negros). Las lesiones activas únicas combinadas se definen como nuevas lesiones T1 Gd+ o lesiones T2 activas (sin conteo doble). Se plantea la hipótesis de que los cambios en el volumen cerebral pueden reflejar atrofia cerebral como resultado de la pérdida de tejido relacionada con la MS y, por lo tanto, pueden correlacionarse con el resultado clínico a largo plazo en estos participantes.

Los escaneos cerebrales MRI se realizarán de acuerdo con un protocolo de imagenología estandarizado antes y después de la administración de gadolinio de dosis individual.

Las imágenes serán evaluadas e informadas por un servicio de lectura de resonancia magnética independiente, ciego y centralizado. La valoración se realizará en ausencia de información clínica. Todas las imágenes de resonancia magnética serán revisadas y reportadas localmente por un radiólogo por seguridad. Si se retrasa un escaneo MRI programado o se indica un escaneo MRI no programado, se debe tener cuidado de evitar que el participante esté expuesto al gadolinio más de una vez en un período de 4 semanas, es decir, puede ser necesario cancelar la resonancia magnética en la próxima visita programada (todas las demás valoraciones deben completarse en la visita de forma normal). Si la próxima visita programada es la semana 96, el escaneo MRI de semana 96 debe realizarse tan pronto como haya transcurrido el período de 4 semanas desde la exposición previa al gadolinio.

El gadolinio se usará para mejorar las lesiones ponderadas en T1 y para optimizar la claridad y precisión de los informes. Como el gadolinio se excreta por vía renal, los participantes con insuficiencia renal aguda (eGFR < 45 mL/min/1,73m²) serán excluidos del estudio.

Resultados reportados por el paciente (PRO)

Los datos de PRO se recopilarán en la visita del estudio con un dispositivo de tableta electrónica. La tableta con los instrumentos PRO se distribuirá por el personal del investigador y se completará en su totalidad por el participante.

Los PRO se administrarán antes de la administración de la intervención de estudio y antes de cualquier otra evaluación de estudio para garantizar que la validez de los instrumentos no se vea comprometida, y que la calidad de los datos cumpla con los requisitos de la Guía para medidas de resultado informadas por el paciente de la industria: Uso en el desarrollo de productos médicos para respaldar las afirmaciones de etiquetado.

Los datos PRO se obtendrán de los participantes en este estudio para caracterizar mejor el perfil clínico de evobrutinib.

Sistema de Información de Medición de Resultados Reportados por el Paciente

El Sistema de Información de Medición de Resultados Reportados por el Paciente del Instituto Nacional de Salud (NIH PROMIS) comprende un amplio conjunto de bancos de artículos y medidas de formato corto creadas a partir de los bancos de artículos que evalúan aspectos físicos, mentales y sociales de la salud en adultos y niños, incluidos síntomas como dolor, fatiga y trastornos del sueño, y dominios de salud como la función física.

- Se identificó que el banco de elementos PROMIS PF tiene un gran potencial para el programa de evobrutinib debido a varios a pesar del uso previo limitado en MS y la falta de una forma abreviada específica de MS. En primer lugar, el contenido incluye todos los aspectos clave del dominio de la función física, como IADL, dominios de funcionamiento de las extremidades inferiores (movilidad), espalda y cuello (central) y extremidades superiores.
- 5 En segundo lugar, el proceso de desarrollo de los ítems de PROMIS incluyó un riguroso proceso de desarrollo y calibración, asegurando la calidad técnica de los ítems. Además, los ítems capturan el continuo completo de PF, de niveles bajos a altos, que es una característica útil para capturar los cambios a lo largo del tiempo.
- 10 El banco de elementos de fatiga PROMIS incluye 95 elementos que evalúan la experiencia (frecuencia, duración e intensidad), así como los impactos de la fatiga en las actividades físicas, mentales y sociales. Se han establecido las propiedades psicométricas de este banco en diferentes poblaciones clínicas. Está disponible un formato abreviado de 8 elementos específico para la MS, derivado de las aportaciones de los médicos (n = 36) y los participantes con MS (n = 48).
- 15 El enfoque PROMIS ofrece flexibilidad en la selección de artículos y cómo se administran, incluido el uso de medidas a medida, formularios cortos fijos o pruebas adaptativas computarizadas. Las formas abreviadas basadas en PROMIS para el funcionamiento físico y la fatiga están actualmente bajo calificación de la FDA como herramienta de desarrollo de fármacos (DDT) en MS.
- 20 Estudio de resultados médicos Instrumento de encuesta de formato corto de 36 elementos
- El Instrumento de Encuesta de Forma Corta de 36 Elementos del Estudio de Resultados Médicos (SF-36v2) es un cuestionario de 36 elementos que mide 8 áreas de salud informadas por los participantes con una calificación de 0 a 100 para una puntuación total que varía de 0 a 800. Las áreas son:
- 25 Función física
Limitaciones del rol debido a problemas de salud
Dolor corporal
Funcionamiento social
- 30 Salud mental general
Limitaciones del rol debido a problemas emocionales
Energía/fatiga
Percepciones generales de salud
- 35 El instrumento se usará para calcular una puntuación normalizada para cada una de las 8 escalas de dominio de salud, una puntuación de resumen de componente físico (PCS) y una puntuación de resumen de componente mental (MSC), con puntuaciones más altas que indican una mejor salud.
- 40 EuroQoL 5 Dimensión 5 Niveles
- El EuroQoL 5 Dimension (EQ-5D) es un instrumento estandarizado desarrollado como una medida de la calidad de vida relacionada con la salud que se puede usar en una amplia gama de condiciones de salud y tratamientos. La versión EQ-5D de 5 niveles (EQ-5D-5L) se introdujo en 2009 para mejorar la sensibilidad del instrumento y reducir los efectos de techo, en comparación con los niveles EuroQoL 5 Dimension 3 (EQ-5D-3L). El EQ-5D-5L
- 45 consta esencialmente de 2 páginas: el sistema descriptivo EQ-5D y la escala analógica visual EQ (EQ vas).
- El sistema descriptivo comprende cinco dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Cada dimensión tiene 5 niveles: sin problemas, problemas leves, problemas moderados, problemas graves y problemas extremos. Los niveles de las cinco dimensiones se pueden combinar en un número de 5 dígitos que describe el estado de salud del paciente.
- 50 Los estados de salud EQ-5D-5L, definidos por el sistema descriptivo EQ-5D-5L, se pueden convertir en un único valor de índice de utilidad de salud utilizando conjuntos de valores específicos de cada país. Los valores de utilidad de salud facilitan el cálculo de los años de vida ajustados por calidad que se utilizan para informar las evaluaciones farmacoeconómicas de las intervenciones de atención médica.
- 55 El EQ vas registra la salud autoevaluada del encuestado en una escala analógica visual vertical de 20 cm con puntos finales etiquetados como "la mejor salud que puedas imaginar" y "la peor salud que puedas imaginar". Esta información se puede usar como una medida cuantitativa de la salud según lo juzguen los encuestados individuales.
- 60 Las puntuaciones más altas en los valores de utilidad de salud EQ-5D-5L y EQ vas representan una mejor CVRS.
- Prueba de realizaciones de dígitos de símbolo
- 65 El SDMT ha demostrado sensibilidad para detectar no solo la presencia de deterioro cognitivo, sino también

cambios en el funcionamiento cognitivo a lo largo del tiempo y en respuesta al tratamiento. El SDMT es breve, fácil de administrar e implica una tarea de sustitución simple que los niños y adultos normales pueden realizar fácilmente. Usando una clave de referencia, el examinado tiene 90 segundos para emparejar números específicos con figuras geométricas dadas. Las respuestas pueden ser escritas u orales, y para cualquiera de los modos de respuesta, el tiempo de administración es de solo 5 minutos. La SDMT será administrada por el investigador o una persona designada calificada.

Valoraciones y procedimientos de ejemplo para evaluar la seguridad

Valoraciones y procedimientos de ejemplo para evaluar la seguridad incluyen:

Exámenes físicos

Un examen físico completo incluirá, como mínimo, evaluaciones de los sistemas cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal y neurológico. La altura (en el examen) y peso también se medirán y registrarán. El peso se medirá y registrará en cada visita donde se registren los signos vitales.

Un breve examen físico incluirá, como mínimo, evaluaciones de la piel, los pulmones, el sistema cardiovascular y el abdomen.

Los investigadores deben prestar especial atención a los signos clínicos relacionados con enfermedades graves previas.

Cualquier descubrimiento de anormalidad en el examen físico que sea clínicamente significativo, antes de que se firme el ICF, se capturará en el eCRF del historial médico. Después de que se firme el ICF, se capturará una nueva anomalía en el examen físico en el formulario de eventos adversos.

Signos vitales

Se valorará la temperatura, frecuencia de pulso, frecuencia respiratoria y presión arterial.

Las mediciones de presión arterial y pulso se valorarán con un dispositivo completamente automatizado. Las técnicas manuales se utilizarán solo si no está disponible un dispositivo automatizado.

Las mediciones de la presión arterial y el pulso deben ir precedidas de al menos 5 minutos de descanso para el participante en un entorno tranquilo sin distracciones (por ejemplo, televisión, teléfonos celulares).

Los signos vitales se medirán en posición semisupina después de 5 minutos de descanso e incluirán la temperatura, la presión arterial sistólica y diastólica y el pulso.

Electrocardiogramas

El ECG de 12 derivaciones se obtendrá utilizando una máquina de ECG que calcula automáticamente la frecuencia cardíaca y mide los intervalos PR, QRS, QT y QTc.

En cada punto de tiempo en el que se requiere un ECG por triplicado, se deben obtener 3 trazados de ECG individuales lo más cerca posible en sucesión, pero no más de 2 minutos de separación. El conjunto completo de triplicados debe completarse en menos de 4 minutos.

Los registros de ECG de 12 derivaciones se obtendrán después de 10 minutos de descanso en posición semisupina.

Valoraciones de laboratorio de seguridad clínica

Se recolectarán muestras de sangre y orina para las pruebas de laboratorio clínico.

Se pueden realizar pruebas adicionales en cualquier momento durante el estudio, según lo determine necesario el investigador o lo exijan las regulaciones locales.

Las pruebas serán realizadas por el laboratorio central o local.

Los resultados del laboratorio local solo se requieren cuando los resultados del laboratorio central no están disponibles a tiempo para la administración de la intervención del estudio y/o la evaluación de la respuesta. Si se requiere una muestra local, es importante que la muestra para el análisis central se obtenga al mismo tiempo.

Además, si los resultados del laboratorio local se utilizan para tomar una decisión de intervención del estudio o

evaluar la respuesta, los resultados deben ingresarse en el CRF.

5 El investigador debe revisar cada informe de laboratorio, documentar su revisión y registrar cualquier cambio clínicamente relevante que ocurra durante el estudio en la sección de AE del CRF. Los informes de laboratorio deben presentarse con los documentos de origen.

Los resultados de laboratorio/analito que podrían desenmascarar el estudio no se informarán a los sitios de investigación u otro personal ciego hasta que el estudio haya sido desenmascarado.

10 Las pruebas de embarazo (suero u orina altamente sensible, según lo exijan las regulaciones locales) se realizarán a intervalos mensuales durante la administración de la intervención del estudio.

15 Las pruebas de embarazo (suero u orina altamente sensible, según lo exijan las regulaciones locales) se realizarán al final de la exposición sistémica relevante de la intervención del estudio y se corresponderán con el marco de tiempo para la anticoncepción de las participantes femeninas.

Niveles de inmunoglobulina

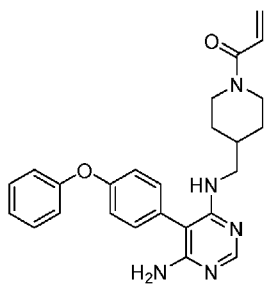
20 Se recolectarán muestras de sangre para los niveles de Ig (IgM, IgA, IgG e IgE). Las muestras serán analizadas por el laboratorio central seleccionado por el Promotor. Las muestras se recolectarán, etiquetarán, procesarán, almacenarán y enviarán de acuerdo con las instrucciones del Manual de laboratorio. Los resultados no se divulgarán a los sitios, al Patrocinador o al representante, para evitar el desenmascaramiento. Sin embargo, el IDMC tendrá acceso a estos datos según corresponda.

25 Radiografía torácica

30 Se realizarán CXR posteroanteriores. Para los participantes en el período OLE, se realizará un CXR en el Día 1 de OLE. Los participantes que se realizaron una CXR por razones clínicas dentro de los 3 meses anteriores al día 1 no necesitan repetir la CXR. El CXR no debe mostrar evidencia de proceso infeccioso activo o cualquier otra anomalía clínicamente significativa. La evaluación general (normal/anormal) se registrará en el eCRF y, si es anormal, se registrará la anomalía específica. Las evaluaciones anormales se considerarán clínicamente significativas o no clínicamente significativas por el investigador. El CXR se realizará y leerá localmente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I para usarse en el tratamiento o prevención de la esclerosis múltiple, que comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad de lo mismo el compuesto en una cantidad diaria que varía de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la fórmula I se representa por:



donde el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra dos veces al día, y donde

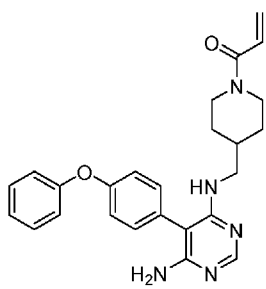
- (i) el paciente ha consumido alimentos dentro de 1 hora antes de recibir el compuesto;
- (ii) la administración se realiza en el momento en que el paciente consume una comida; o
- (iii) el paciente consume una comida dentro de 1 hora de recibir el compuesto.

2. El compuesto para usarse de la reivindicación 1, donde al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria que varía de aproximadamente 85 mg a aproximadamente 95 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto para usarse de la reivindicación 1, donde al paciente se le administra de manera oral un compuesto de la fórmula I en una cantidad diaria de aproximadamente 90 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto para usarse de la reivindicación 1, donde al paciente se le administra de manera oral dos veces al día una dosis unitaria, donde cada dosis unitaria contiene un compuesto de la fórmula I en una cantidad de aproximadamente 45 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la fórmula I para usarse en el tratamiento o prevención de la esclerosis múltiple, que comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad de lo mismo dos veces al día una dosis unitaria que contiene el compuesto en una cantidad que varía de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 50 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la fórmula I se representa por:



donde

- (i) el paciente ha consumido alimentos dentro de las 2 horas antes de la recepción de la dosis unitaria;
- (ii) la administración se realiza en el momento en que el paciente consume una comida; o
- (iii) el paciente consume alimentos dentro de los 30 minutos de recibir de la dosis unitaria.

6. El compuesto para usarse de la reivindicación 5, donde la dosis unitaria se administra al paciente en la forma de dos formulaciones unitarias que contienen el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto para usarse de la reivindicación 5, donde la dosis unitaria se administra al paciente en la forma de una formulación unitaria individual que contiene el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo.

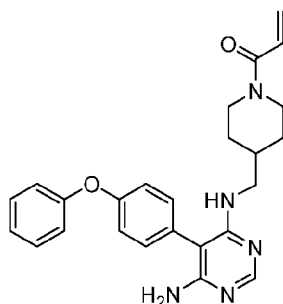
8. El compuesto para usarse de cualquiera de las reivindicaciones 5-7, donde la o las formulaciones unitarias son una tableta o o cápsula.

9. El compuesto para usarse de cualquiera de las reivindicaciones 5-8, donde hay al menos 8 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día.

10. El compuesto para usarse de cualquiera de las reivindicaciones 5-9, donde una primera dosis unitaria se administra al paciente por la mañana, y una segunda dosis unitaria se administra al paciente por la noche.

11. El compuesto para usarse de cualquiera de las reivindicaciones 5-10, donde el paciente ha consumido alimentos dentro de 1 hora antes de recibir la dosis unitaria.

12. Un compuesto de la fórmula I para usarse en el tratamiento o prevención de la esclerosis múltiple, que comprende administrar de manera oral a un paciente en necesidad de lo mismo dos veces al día una dosis unitaria que contiene el compuesto en una cantidad de aproximadamente 45 mg o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el paciente consume una comida dentro de aproximadamente 1 hora de la administración, y la fórmula I se representa por:



13. El compuesto para usarse de la reivindicación 12, donde la dosis unitaria se administra al paciente en la forma de una o más formulaciones unitarias que contienen el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto para usarse de la reivindicación 13, donde la o las formulaciones unitarias son una tableta o cápsula.

15. El compuesto para usarse de cualquiera de las reivindicaciones 12-14, donde la administración se realiza en el momento en que el paciente consume una comida.

16. El compuesto para usarse de cualquiera de las reivindicaciones 12-15, donde hay al menos 8 horas entre la administración de una primera dosis unitaria y una segunda dosis unitaria al paciente el mismo día.

17. El compuesto para usarse de cualquiera de las reivindicaciones 12-16, donde una primera dosis unitaria se administra al paciente por la mañana, y una segunda dosis unitaria se administra al paciente por la noche.

18. El compuesto para usarse de cualquiera de las reivindicaciones 12-14, donde una primera dosis unitaria se administra al paciente en el momento en que el paciente consume un desayuno por la mañana, y una segunda dosis unitaria se administra al paciente en el momento en que el paciente consume una cena por la noche.

19. El compuesto para usarse de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde la esclerosis múltiple es esclerosis múltiple recidivante, esclerosis múltiple remitente recidivante, esclerosis múltiple progresiva, esclerosis múltiple progresiva secundaria, esclerosis múltiple progresiva primaria o esclerosis múltiple recidivante progresiva.

20. El compuesto para usarse de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde la esclerosis múltiple es esclerosis múltiple recidivante.

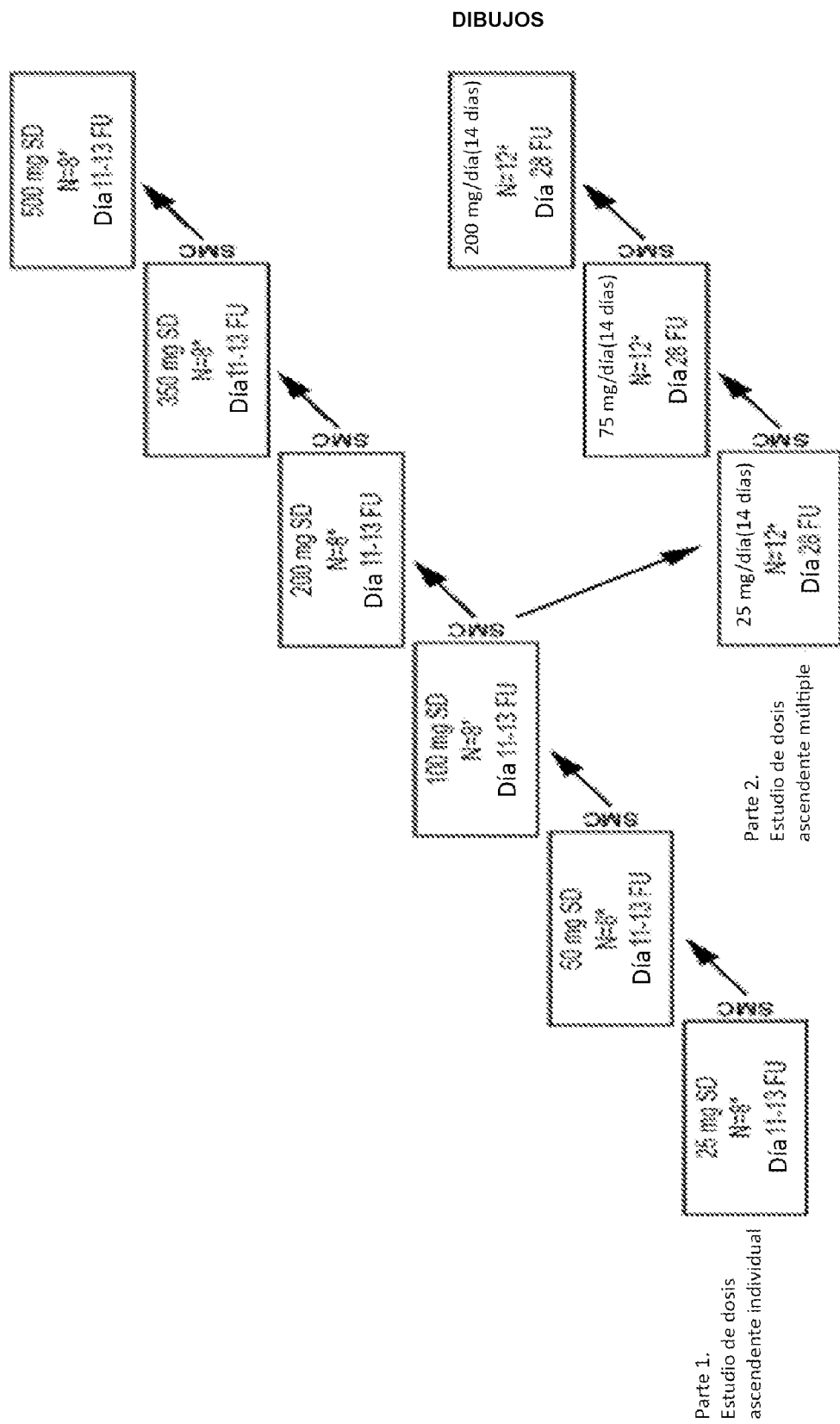


Figura 1

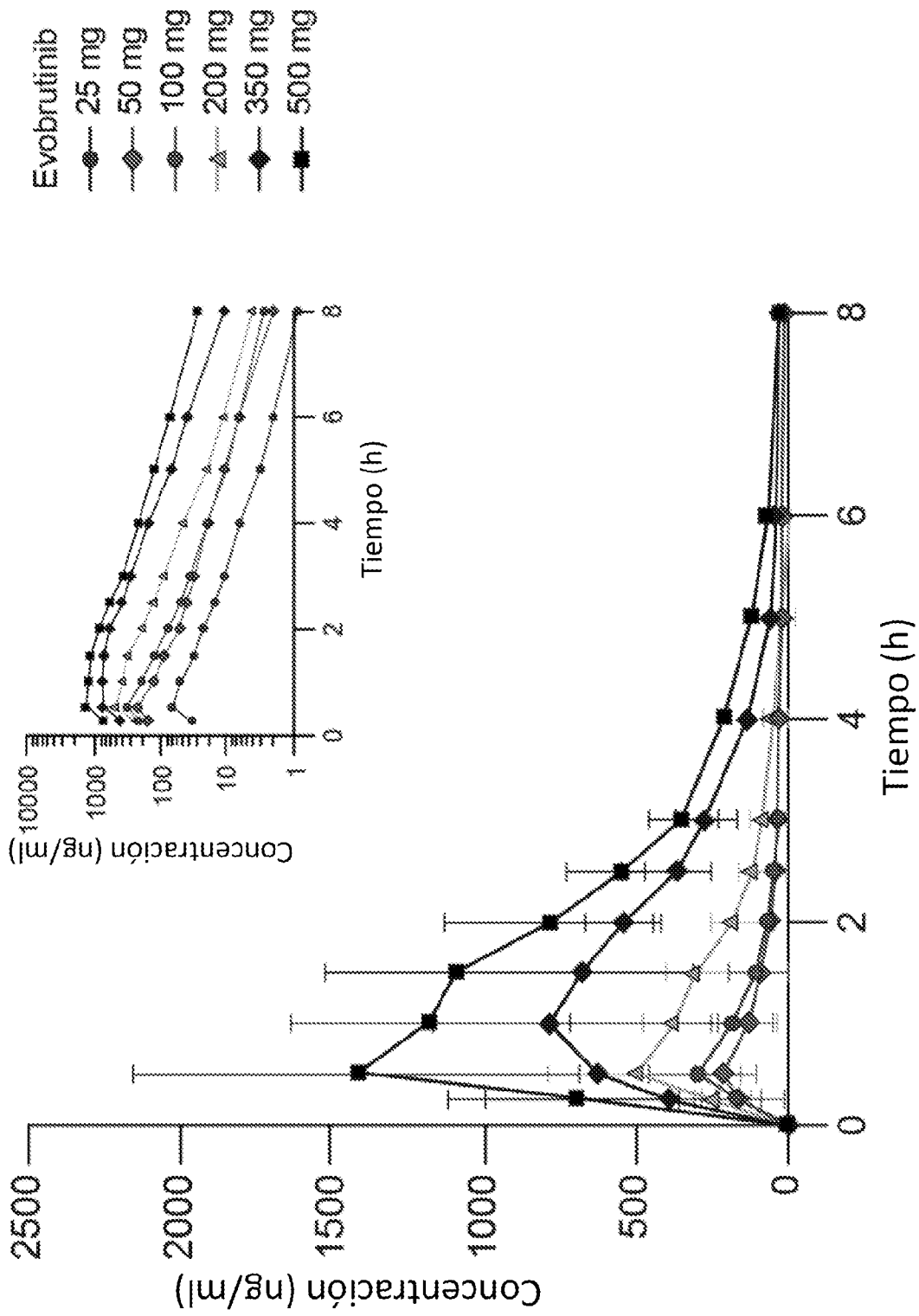


Figura 2A

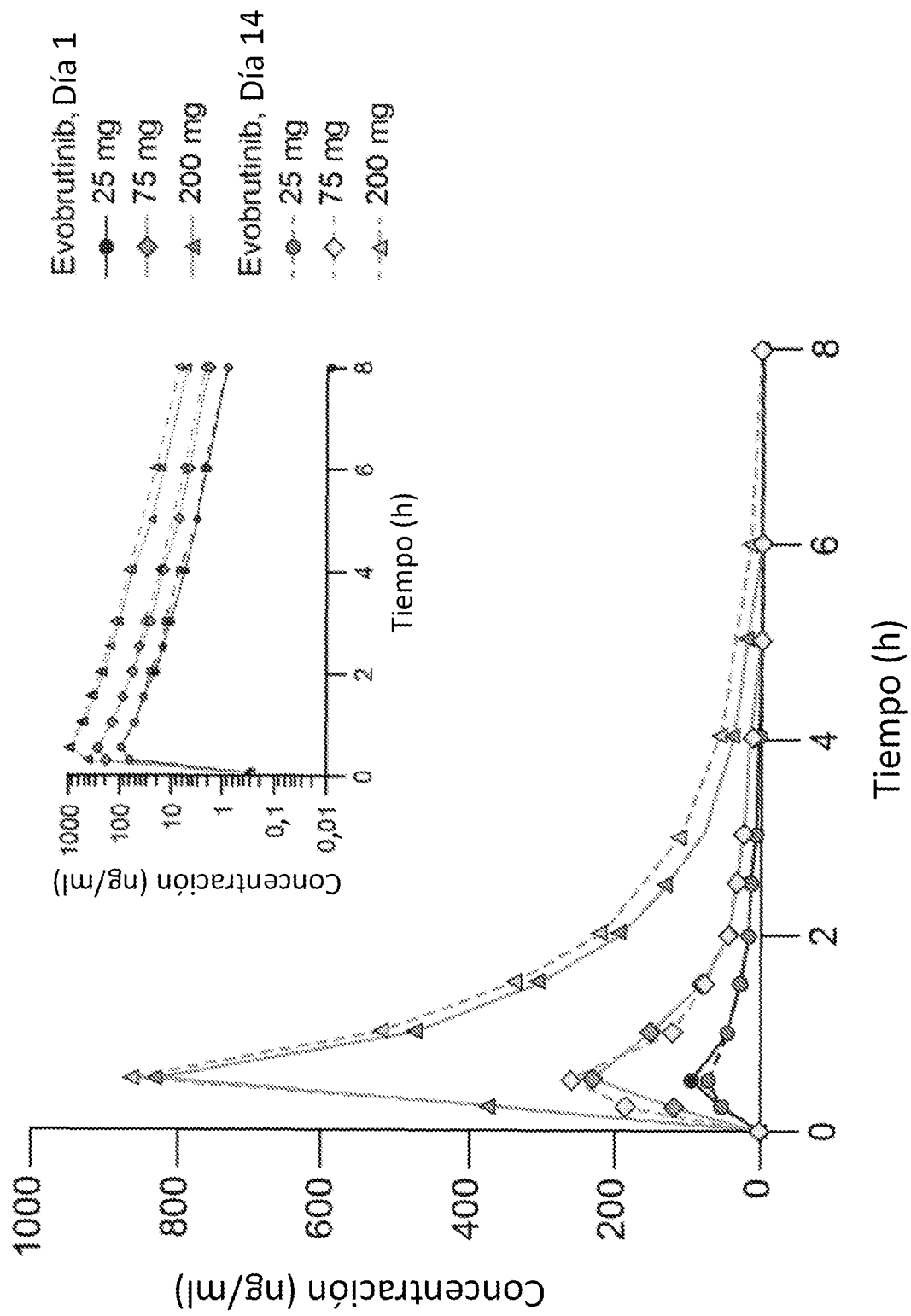


Figura 2B

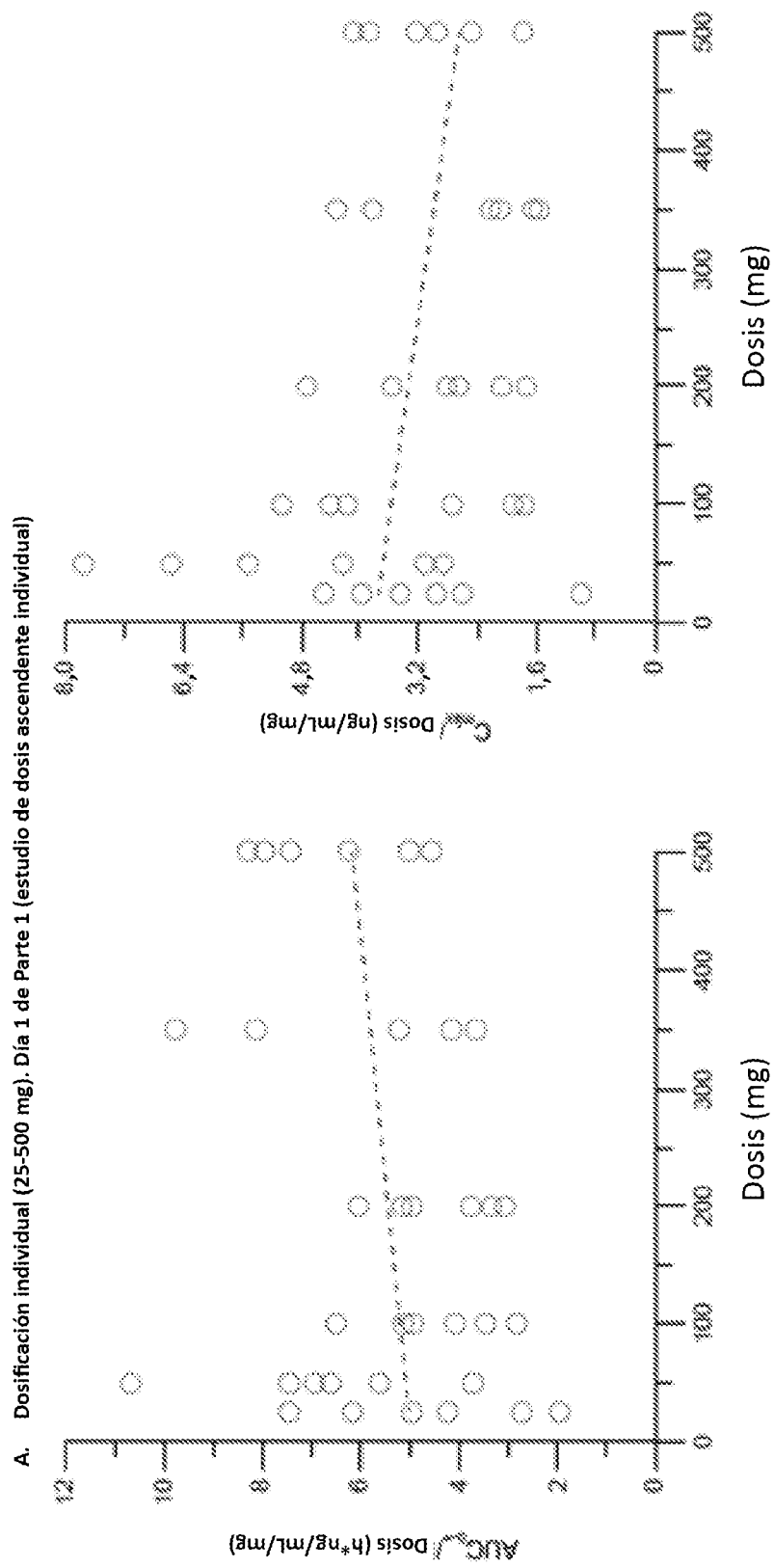


Figura 3A

B. Dosificación individual (25-200 mg). Día 1 de Parte 2 (estudio de dosis ascendente múltiple)

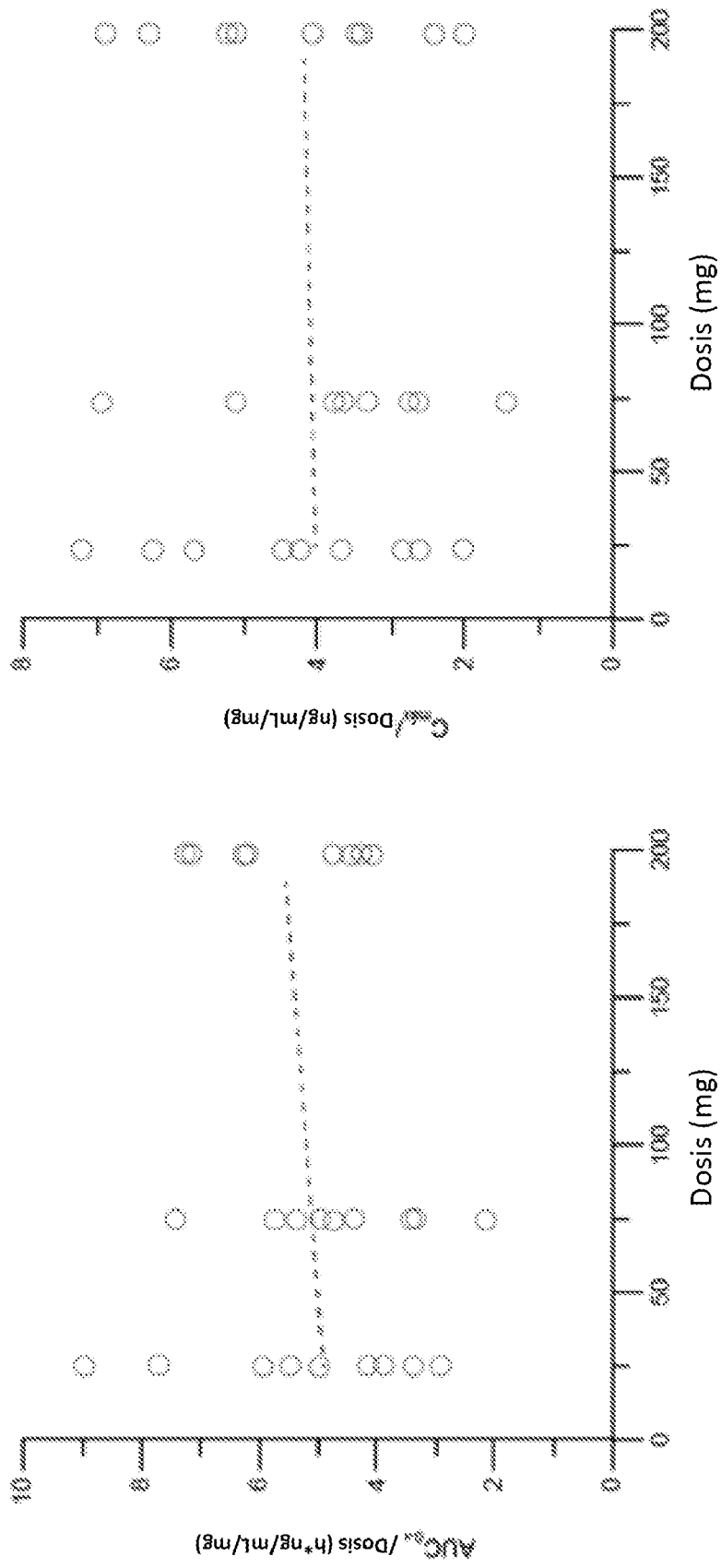


Figura 3B

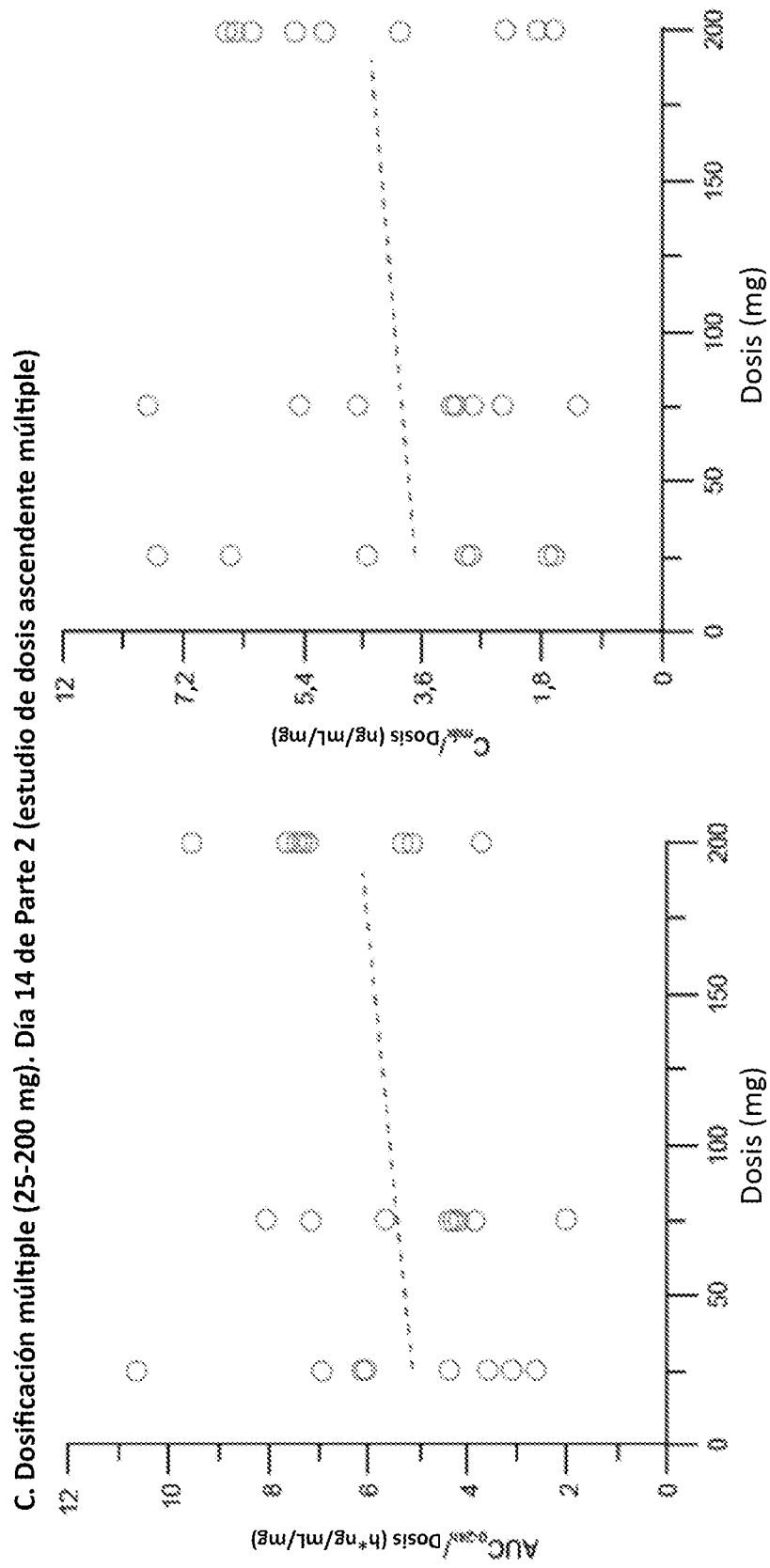


Figura 3C

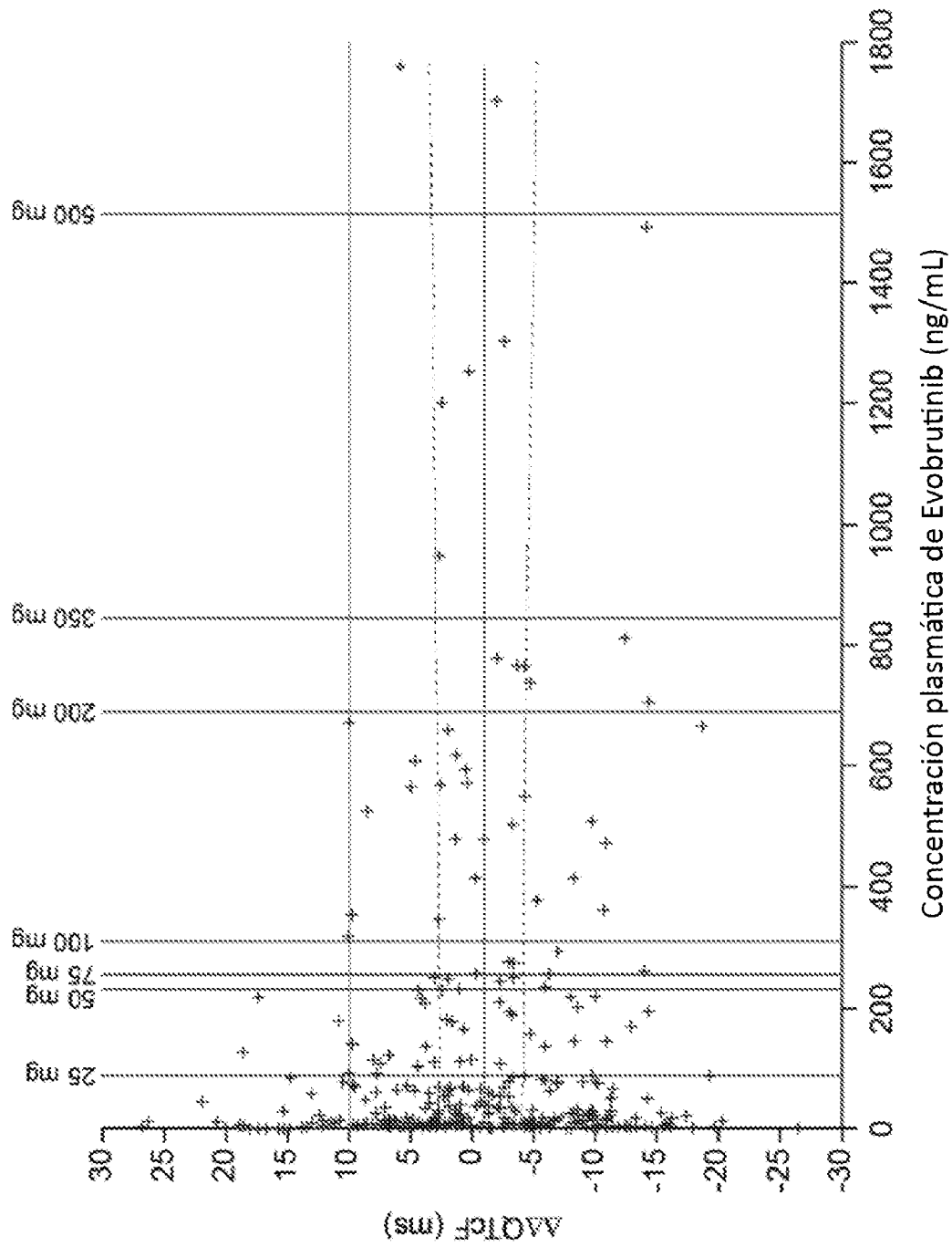


Figura 4

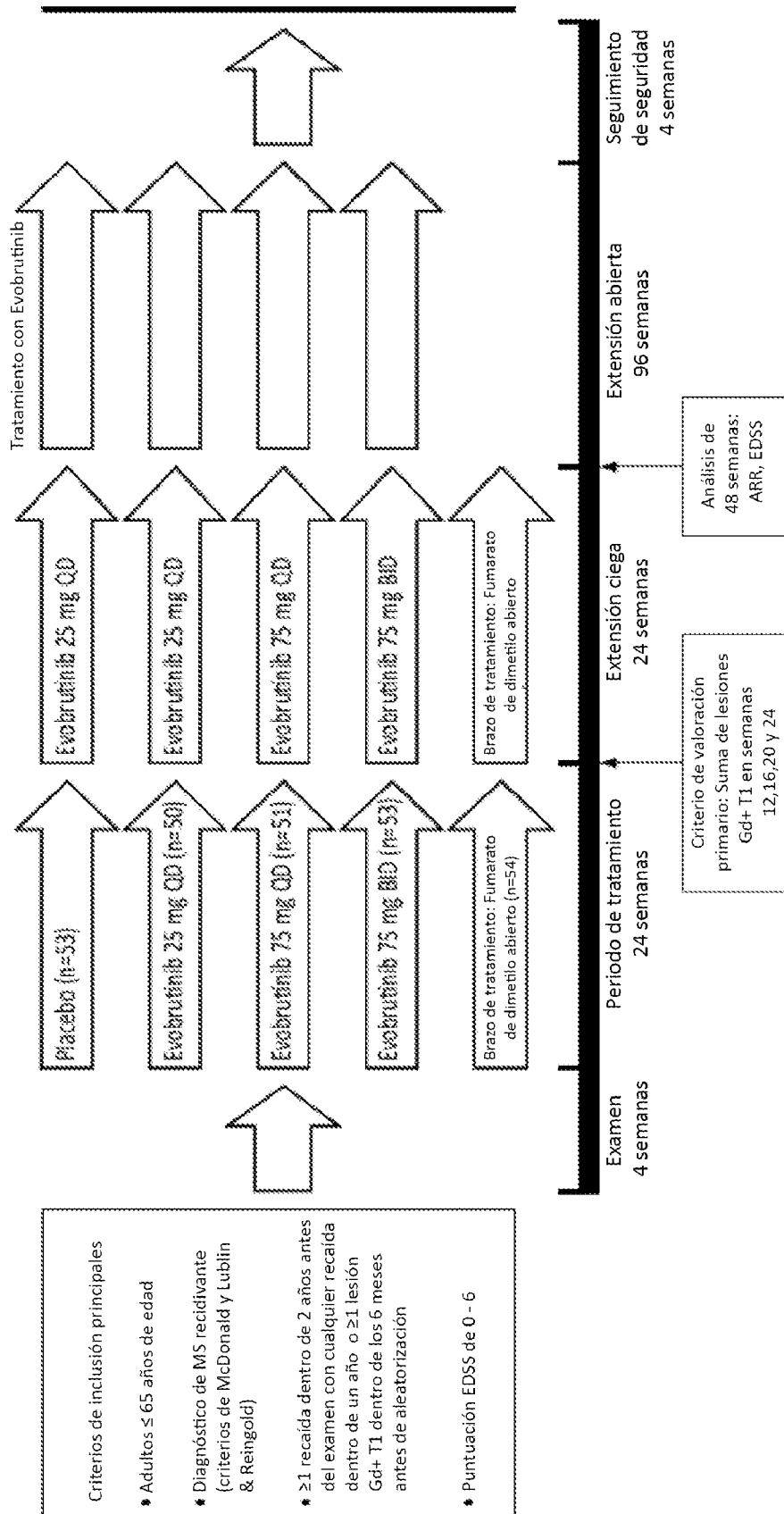


Figura 5

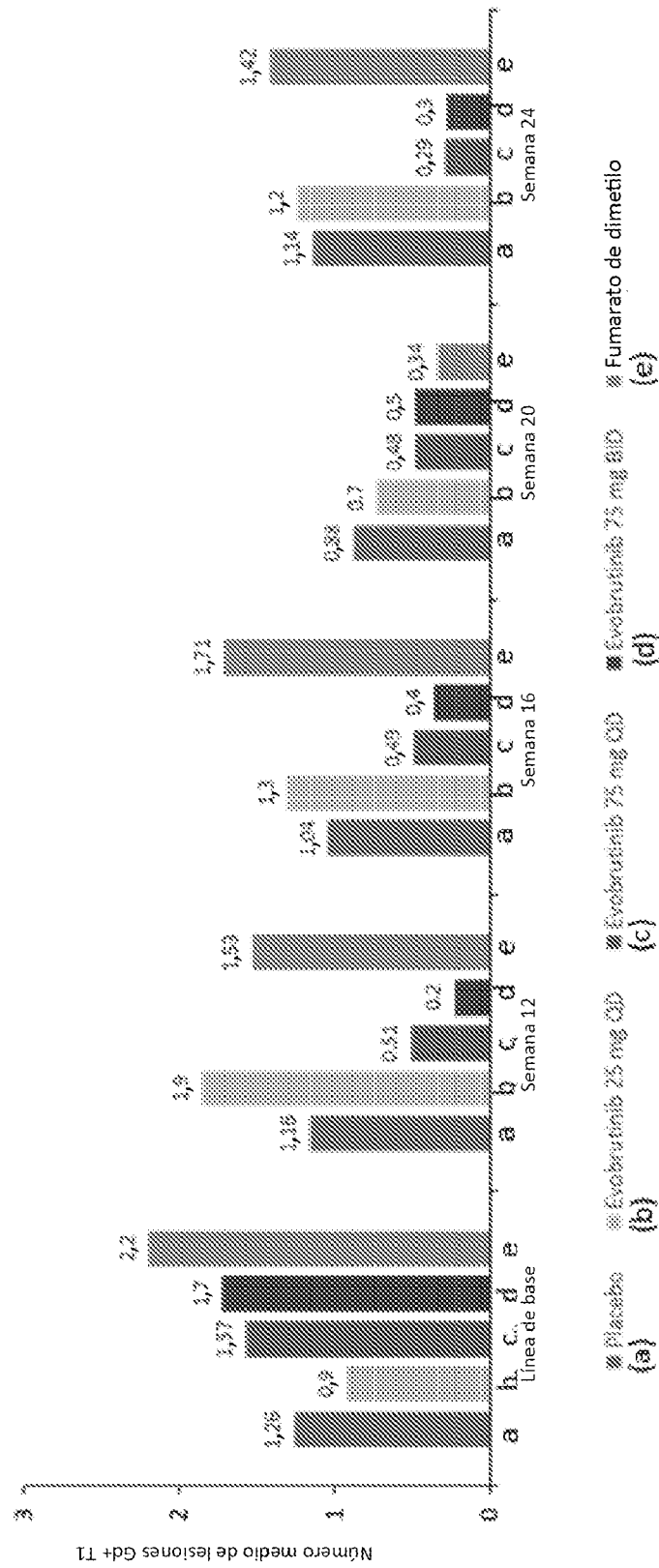


Figura 6

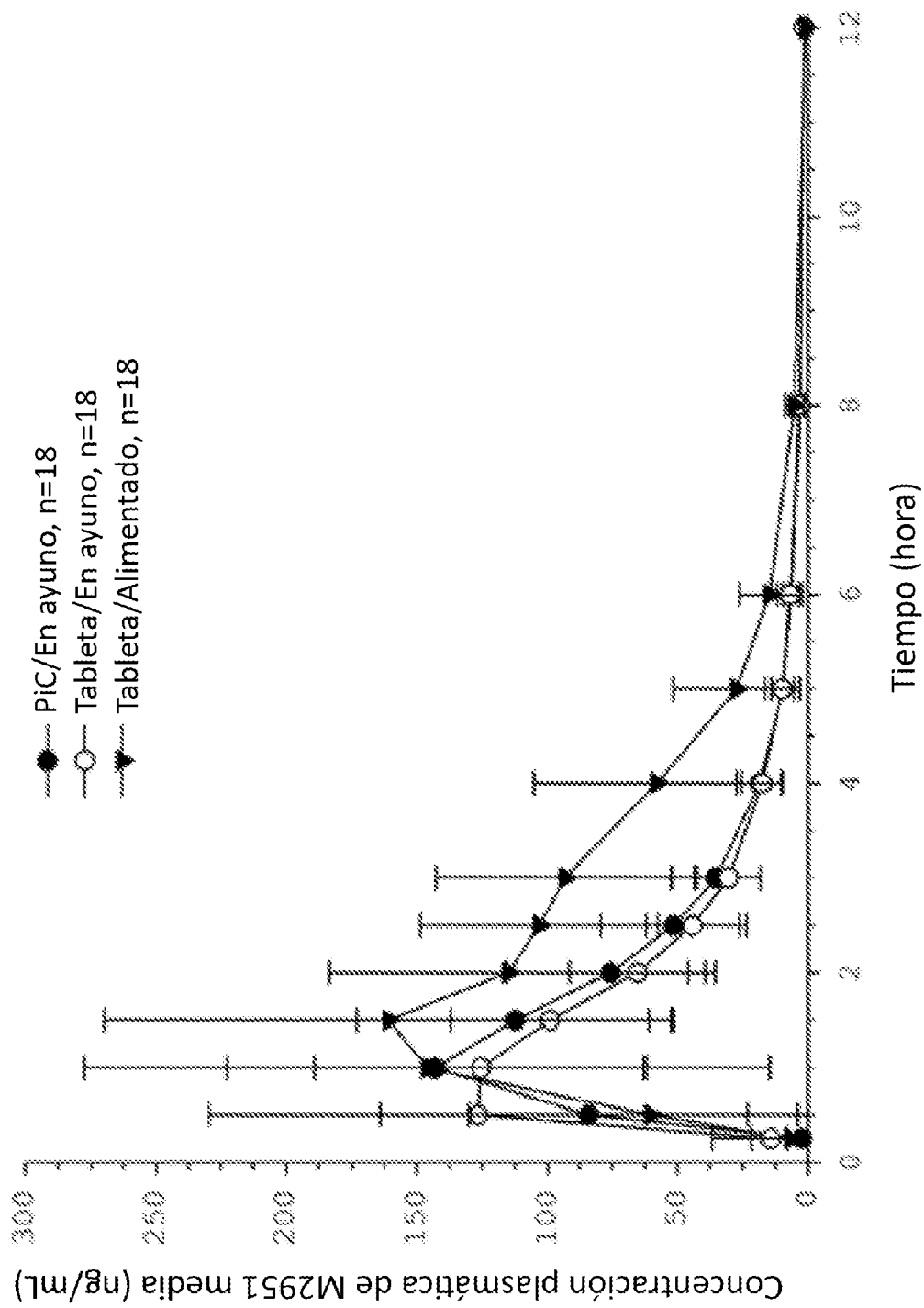


Figura 7

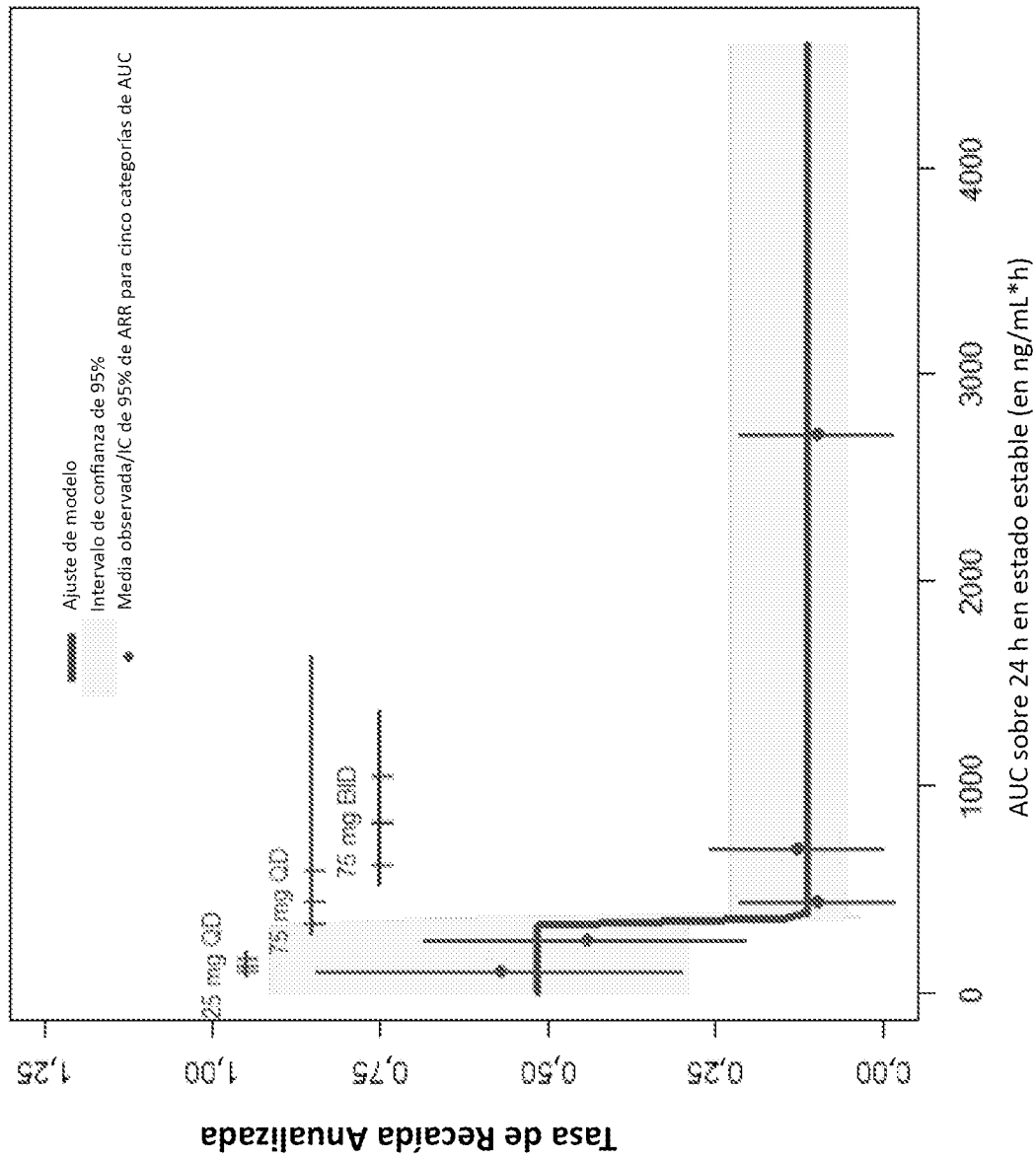


Figura 8

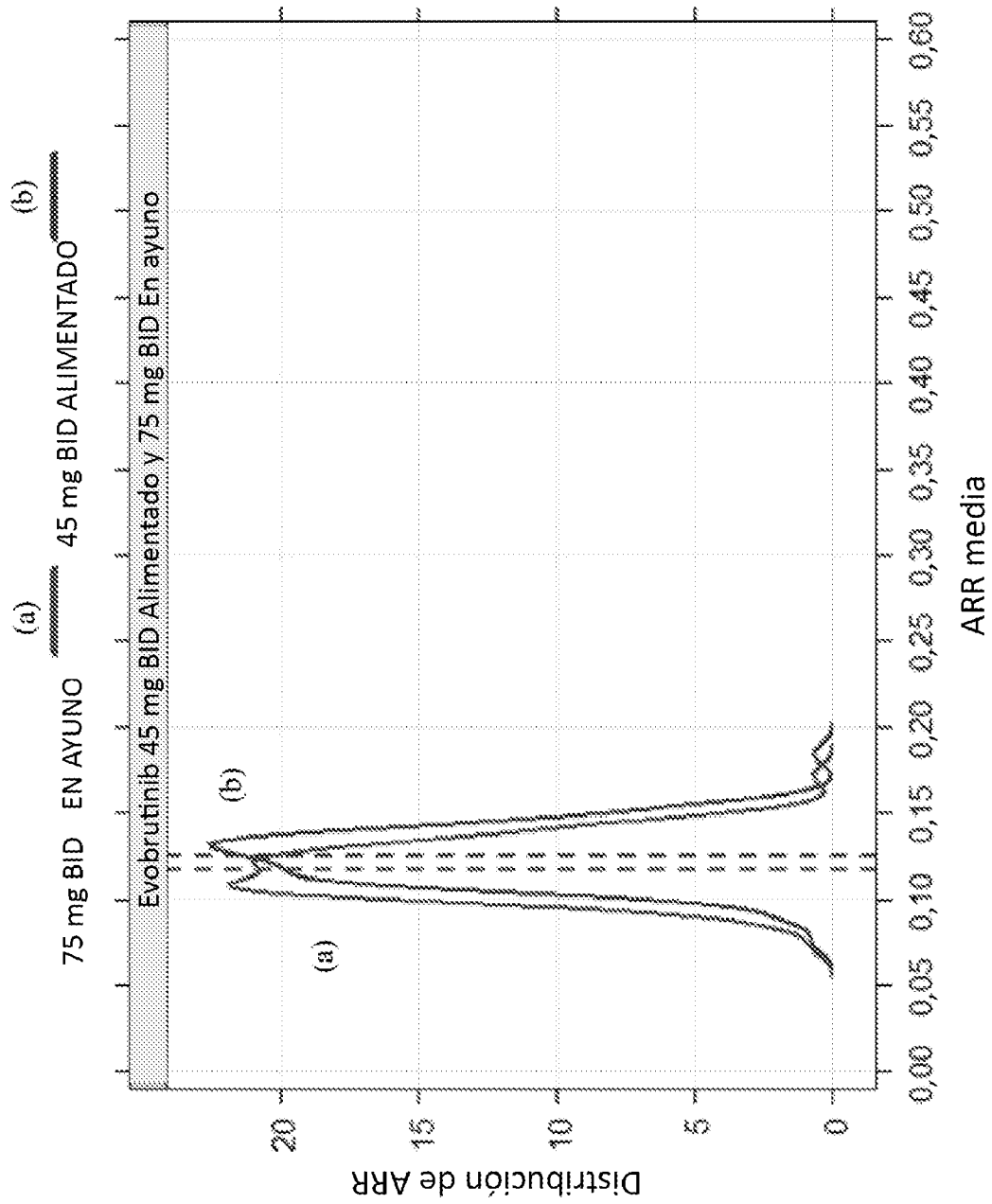


Figura 9

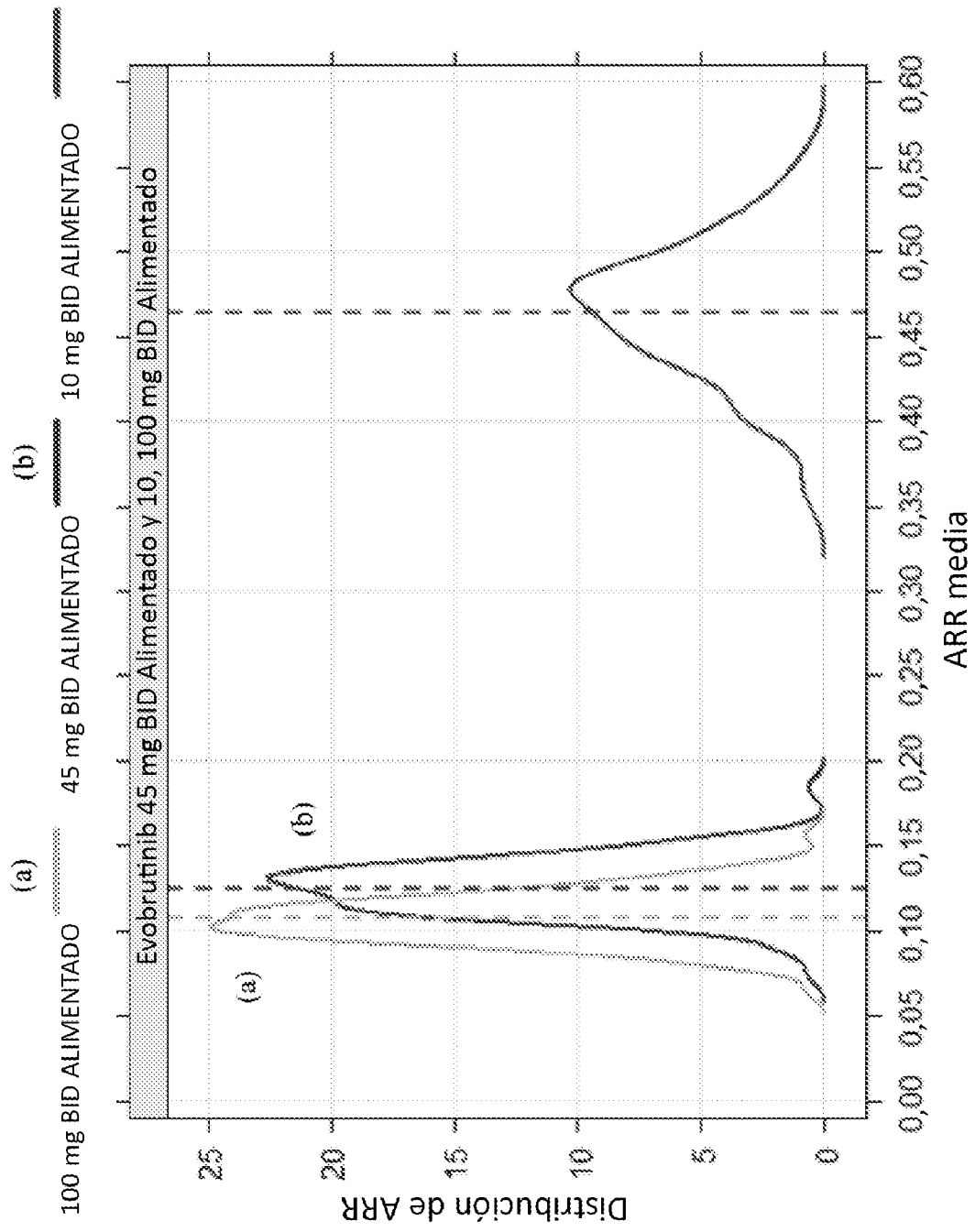


Figura 10

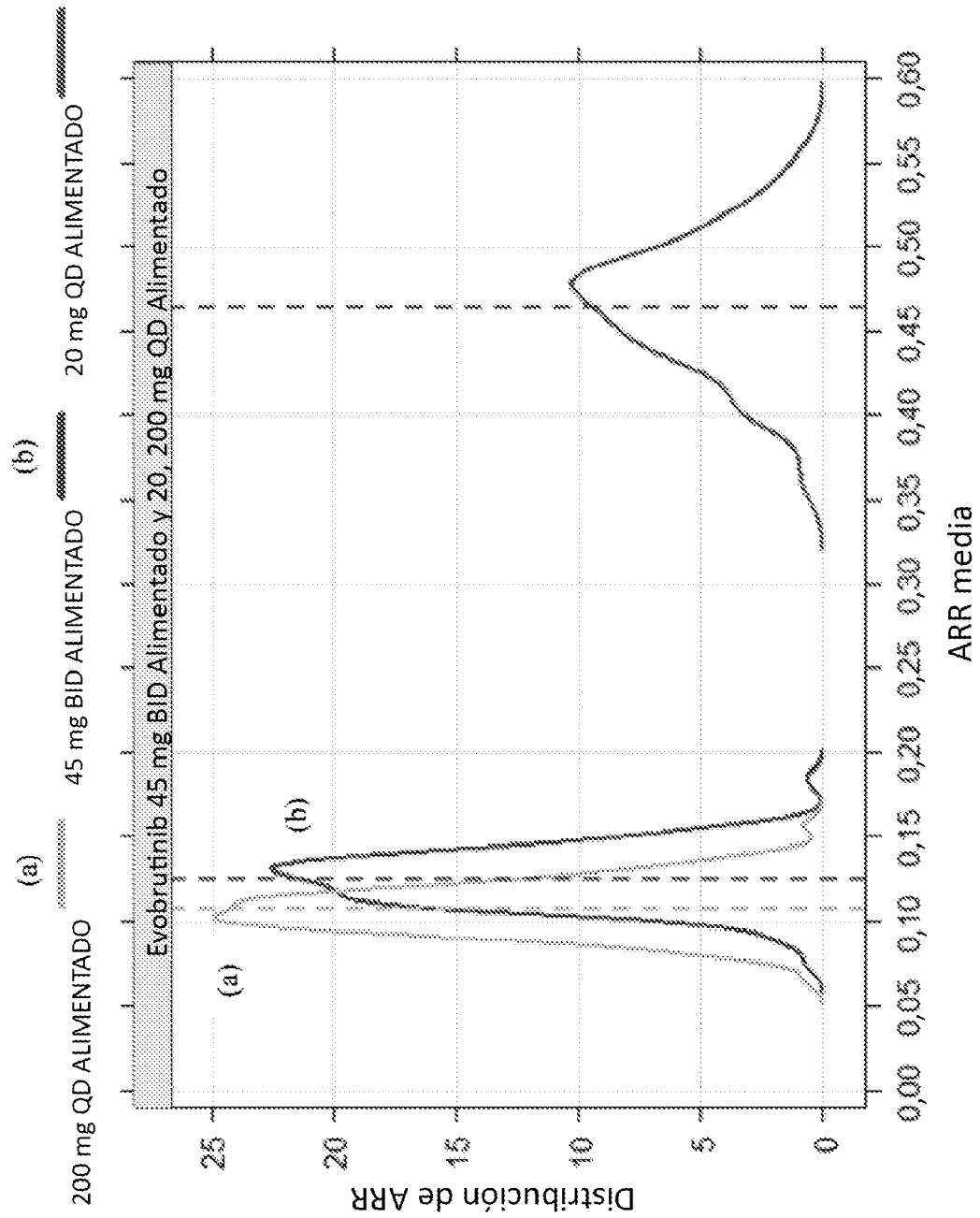


Figura 11

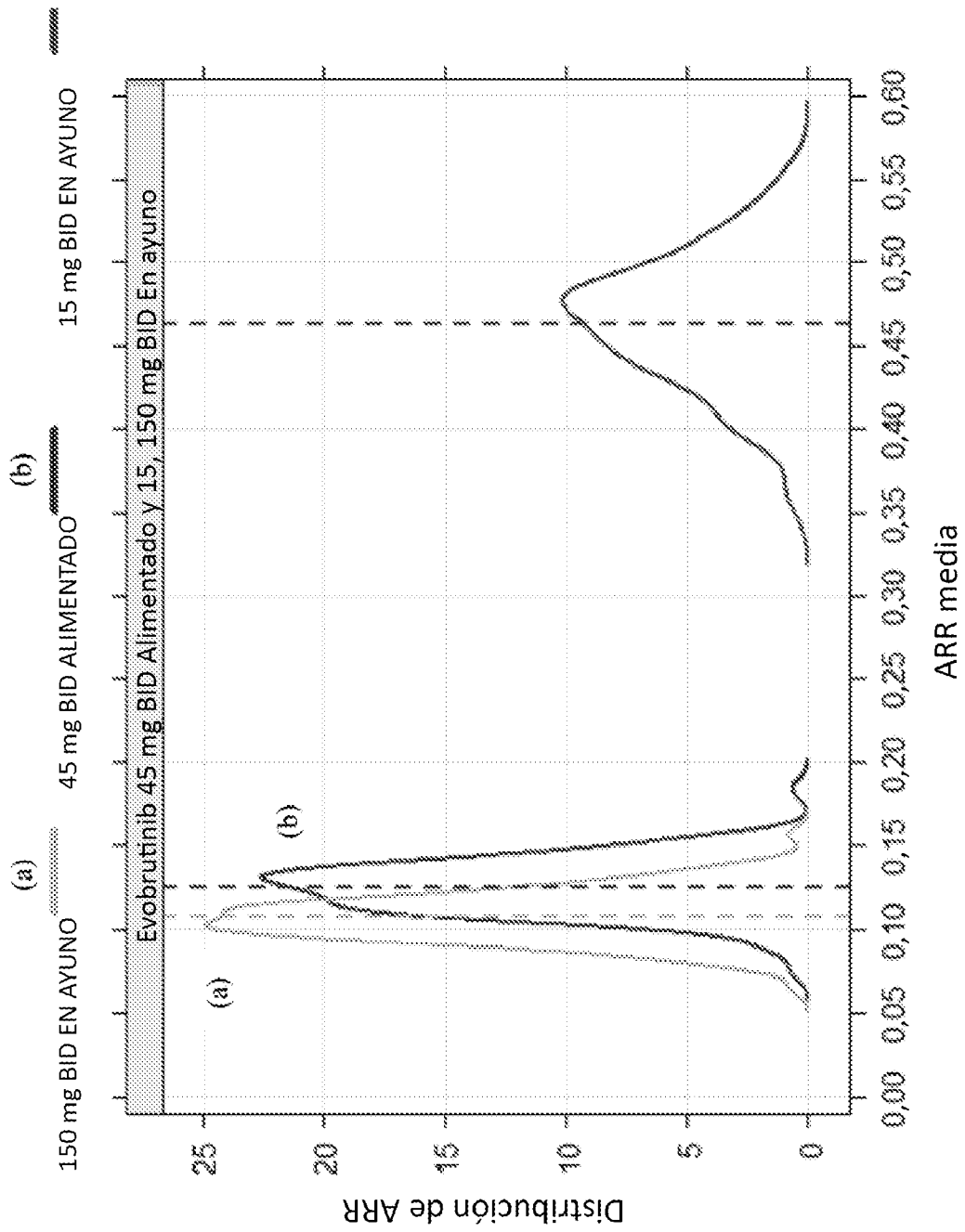


Figura 12

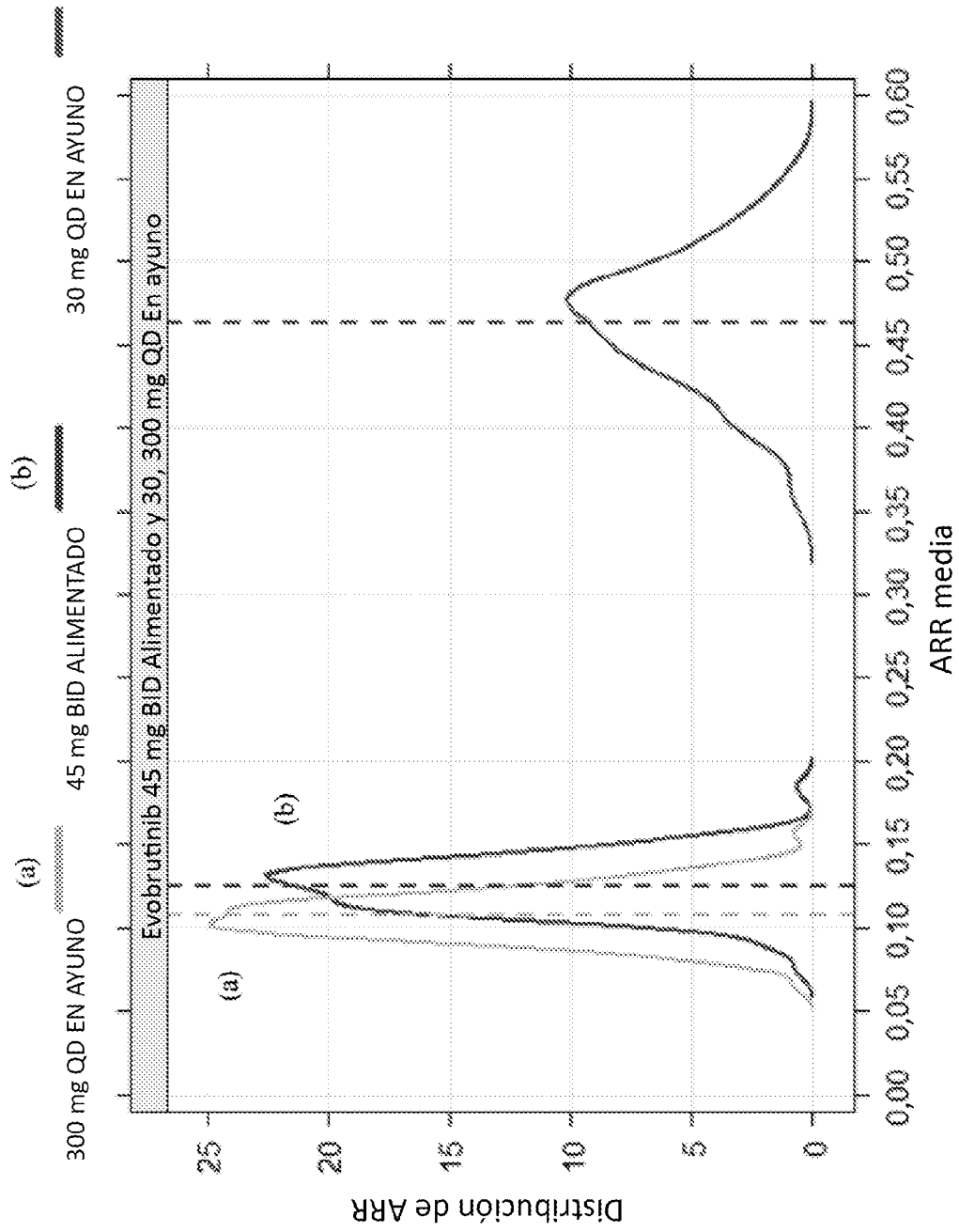


Figura 13