



GSK221672

Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos con el fin de evaluar la eficacia y seguridad de belimumab administrado por vía subcutánea en adultos con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) asociada a enfermedad del tejido conectivo (ETC)

Este documento se basa en la enmienda 1 del protocolo, con fecha el 20 de enero de 2025.

Información de contacto del supervisor médico

Criterios de inclusión (CI)

Los participantes son elegibles para participar solo si se cumplen todos los criterios siguientes:

- El participante es mayor de 18 al momento de firmar el consentimiento informado. **CI N.º 1**
- Diagnóstico documentado de artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), miopatía inflamatoria idiopática (MII; incluida polimiositis, dermatomiositis, síndrome antisintetasa), síndrome de Sjögren (pSS, por sus siglas en inglés) o enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) de acuerdo con criterios de clasificación reconocidos internacionalmente (ver Sección 10.9 del Protocolo [Apéndice 9]). NOTA: se permiten pacientes con síndrome de superposición (incluida la superposición de esclerosis sistémica) si su diagnóstico primario es AR, LES, MII, pSS o EMTC. **CI N.º 2**
- Diagnóstico de EPI en tomografía computarizada de alta resolución con una extensión de la enfermedad de ≥ 10 % del pulmón total (WL-ILD), según lo confirmado por el lector central durante la selección. NOTA: el 10 % de extensión de la EPI incluye la evaluación combinada de reticulación/fibrosis y opacidad en vidrio esmerilado. **CI N.º 3**



Escanee el código o visite **BEconneCTD-ILDStudy.com**.

PIN: **BEconneCTD_221672**

Criterios de inclusión (continuación)

- Evidencia de progresión de la EPI en los últimos 24 meses definida como al menos uno de los siguientes criterios: **CI N.º 4**
 - Disminución relativa de ≥ 10 % en la capacidad vital forzada (CVF), O
 - Disminución relativa de ≥ 5 % a < 10 % en la CVF combinada con el empeoramiento de los síntomas respiratorios, O
 - Disminución relativa de ≥ 5 % a < 10 % en la CVF combinada con evidencia radiológica de progresión de la EPI (evaluación combinada de reticulación/fibrosis y opacidad en vidrio esmerilado) según lo evaluado por el investigador al comparar el escaneo de selección y un escaneo previo realizado dentro de los 24 meses previos a la selección, O
 - Disminución relativa en la capacidad de difusión pulmonar para monóxido de carbono, DLCO, (corregida por hemoglobina) de ≥ 10 % combinada con evidencia radiológica de progresión de la EPI (evaluación combinada de reticulación/fibrosis y opacidad en vidrio esmerilado) según lo evaluado por el investigador al comparar el escaneo de selección y un escaneo previo realizado dentro de los 24 meses previos a la selección.
- Debe estar recibiendo actualmente una terapia estándar estable para controlar la EPI o la enfermedad del tejido conectivo subyacente, o no haber respondido o tolerado la terapia estándar de primera línea. La terapia estándar, sola o en combinación, puede incluir lo siguiente de acuerdo con las directrices de tratamiento actuales y las indicaciones locales: **CI N.º 5**
 - Corticoides orales (≤ 20 mg/día de prednisolona oral o equivalente) a una dosis estable durante al menos 30 días antes del Día 1.
 - Micofenolato de mofetilo (MMF) ≤ 3000 mg/día o micofenolato de sodio ≤ 2160 mg/día, a una dosis estable durante al menos 180 días antes del Día 1.
 - Metotrexato (MTX) ≤ 25 mg/semana, a una dosis estable durante al menos 90 días antes del Día 1.
 - Azatioprina (AZA) $\leq 2,5$ mg/kg/día, a una dosis estable durante al menos 90 días antes del Día 1.
 - Tacrolimus $\leq 2,5$ mg diarios (se permite una dosis más alta de 5 mg diarios si la dosis aprobada o recomendada localmente es superior a 2,5 mg diarios), a una dosis estable durante al menos 90 días antes del Día 1.
 - Ciclosporina ≤ 4 mg/kg diarios, a una dosis estable durante al menos 90 días antes del Día 1.
 - Hidroxicloroquina ≤ 400 mg/día, a una dosis estable durante al menos 90 días antes del Día 1.
 - Leflunomida ≤ 20 mg/día, a una dosis estable durante al menos 90 días antes del Día 1.

Criterios de inclusión (continuación)

- El participante es capaz y está dispuesto a autoadministrarse el medicamento del estudio o tiene un cuidador que es capaz y está dispuesto a administrarle el medicamento del estudio durante todo el estudio **CI N.º 6**.
- Participantes mujeres **CI N.º 7**: Una participante mujer es elegible para participar si no está embarazada o en periodo de lactancia y se cumple por lo menos una de las siguientes condiciones:
 - Es una mujer que no puede quedar embarazada según se define en la sección 10.4 del Protocolo (Anexo 4: Guía de anticonceptivos y de métodos de barrera).
 - Es una mujer que puede quedar embarazada y utiliza un método anticonceptivo muy eficaz, con una tasa de falla <1 %, tal como se indica en la sección 10.4 del Protocolo (Anexo 4: Guía de anticonceptivos y métodos de barrera) durante el periodo de intervención del estudio y durante por lo menos cuatro meses después de la última dosis de la intervención del estudio. El investigador debe evaluar el potencial de falla del método anticonceptivo (p. ej., incumplimiento, inicio reciente, etc.) en relación con la primera dosis de la intervención del estudio.

Una mujer en edad fértil (MEF) debe presentar una prueba de embarazo de alta sensibilidad negativa (en orina o suero, según requiera la normativa local) dentro de las 24 horas previas a la primera dosis de la intervención del estudio. Ver la Sección 8.3.5 del Protocolo.

Si no es posible confirmar el resultado negativo con una prueba en orina (p. ej., debido a que el resultado es ambiguo), se requerirá una prueba de embarazo en suero. En estos casos, si el resultado de la prueba de embarazo en suero es positivo se deberá excluir a la participante del estudio.

En la sección 8.3.5 del Protocolo, se incluyen los requisitos adicionales de las pruebas de embarazo durante y después de la intervención del estudio.

El investigador es responsable de revisar la historia clínica, los antecedentes menstruales y la actividad sexual reciente para disminuir el riesgo de inclusión de una mujer con un embarazo reciente no detectado.

- El participante es capaz de firmar un documento de consentimiento informado (FCI) en el que se incluye el cumplimiento de los requisitos y restricciones enumerados en el FCI y en el este protocolo **CI N.º 8**.

Criterios de exclusión (CE)

Los participantes con alguno de los siguientes criterios quedarán excluidos:

Afecciones médicas

- Diagnóstico de EPI diferente de EPI asociada a enfermedad del tejido conectivo. **CE N.º 1**
- Diagnóstico primario de esclerosis sistémica (ES). **CE N.º 2**

Criterios de exclusión (continuación)

- Participantes con enfermedad de progresión rápida (caída absoluta del 10 % o más de la capacidad vital forzada (CVF) entre la visita de la selección y la visita inicial o la hospitalización pulmonar reciente). **CE N.º 3**
- $CVF \leq 45$ % del nivel esperado, o una DLco (corregida para hemoglobina) ≤ 40 % del nivel esperado en el momento de la selección. **CE N.º 4**
- Antecedentes o presencia de hemorragia alveolar difusa (HAD) u otra enfermedad pulmonar, signos o síntomas confusos **CE N.º 5**.
- Hipertensión arterial pulmonar que requiere tratamiento, determinada por el investigador en el primer día de dosis (Día 1) o antes. **CE N.º 6**
- Dependencia de la suplementación continua de oxígeno **CE N.º 7**.
- Antecedentes o presencia de trastornos cardiovasculares, respiratorios, hepáticos, renales, gastrointestinales, endocrinos, hematológicos o neurológicos que pueden alterar significativamente la absorción, el metabolismo o la eliminación de los fármacos; lo que constituye un riesgo cuando se recibe la intervención del estudio o que interfiere con la interpretación de los datos. **CE N.º 8**
- Enfermedad pulmonar obstructiva (VEF1/CVF prebroncodilatador $< 0,7$). **CE N.º 9**
- Enfisema significativo en la selección o en la TCAR de tórax (la extensión del enfisema supera la extensión de la EPI). **CE N.º 10**
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) confirmada o signos y síntomas neurológicos inexplicables de aparición reciente o en deterioro. **CE N.º 11**
- Alergias significativas a proteínas humanas o murinas, anticuerpos monoclonales humanizados o medios de contraste. **CE N.º 12**
- Alergias farmacológicas múltiples o graves clínicamente significativas, intolerancia a corticoides tópicos o reacciones graves de hipersensibilidad posteriores al tratamiento (incluidas, entre otras, eritema multiforme mayor, dermatosis lineal por IgA, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa). **CE N.º 13**
- Participantes con una puntuación PHQ-9 ≥ 10 , que en opinión de un profesional médico de salud mental presentan un riesgo grave de suicidio o tienen antecedentes de comportamiento suicida en los últimos 6 meses o cualquier ideación suicida en los últimos 2 meses, o que a juicio del investigador, presentan un riesgo significativo de suicidio.

NOTA: Los participantes con una puntuación de ≥ 10 en el PHQ-9, en la visita de la selección o en la visita del día 1 antes de la primera administración del medicamento del estudio, deberán ser derivados para una evaluación por un profesional médico de la salud mental (p. ej., un psiquiatra, psicólogo o terapeuta con maestría con licencia local) antes de que el investigador tome una decisión final sobre la idoneidad para la inscripción. **CE N.º 14**

Criterios de exclusión (continuación)

- Linfoma, leucemia o cualquier tumor maligno en los últimos 5 años, excepto carcinomas epiteliales escamosos o de células basales de la piel que hayan sido extirpados sin evidencia de enfermedad metastásica durante 3 años **CE N.º 15**.
- Cáncer de mama en los últimos 10 años **CE N.º 16**.
- Cirugía mayor (incluida la cirugía de articulaciones) en los 3 meses previos a la selección o planificada durante el periodo del estudio. **CE N.º 17**
- Infección activa o antecedentes de infecciones con las siguientes características **CN N.º 18**:
 - Antecedentes de infecciones oportunistas que no se hayan resuelto 6 meses antes del primer día de dosis (Día 1) o infección recurrente según lo determine el investigador. No se incluyen las infecciones que pueden producirse en individuos inmunocompetentes, como infecciones fúngicas en las uñas o la candidiasis vaginal, a menos que sea de una gravedad o frecuencia no habitual.
 - Infección grave que requiere tratamiento con antibióticos intravenosos u hospitalización, si la última dosis de antibióticos o la fecha de alta hospitalaria fue dentro de los 60 días del primer día de dosis (Día 1).
 - Infección aguda o crónica que requiere tratamiento con antibióticos orales o medicamentos antivirales, en el caso de que la última dosis se haya administrado dentro de los 30 días del primer día de dosis (Día 1). Se permite el tratamiento antiinfeccioso profiláctico.
 - Cualquier infección bacteriana, viral o micótica activa o no resuelta presente el primer día de la dosis (Día 1), independientemente de que requiera o no tratamiento. Esto no incluye las infecciones micóticas en las uñas.
 - Osteomielitis activa o pasada, a menos que esté totalmente resuelta, según el criterio del investigador.
- Herpes zóster sintomático en los 3 meses previos al Día 1 **EXC#19**
- Diagnóstico de tuberculosis activa confirmado por 1) evidencia de enfermedad tuberculosa activa a partir de imágenes torácicas (radiografías posteroanterior y lateral o TC torácica); 2) historia clínica y examen médico; y 3) frotis o cultivo positivo para micobacterias/PCR positiva para tuberculosis, es decir, Xpert. Una prueba de tuberculina (TST) positiva o un resultado positivo (no indeterminado) en una prueba de liberación de interferón gamma (IGRA) para tuberculosis, como la prueba QuantiFERON-TB Gold Plus, es indicativa, pero no requerida, para el diagnóstico de tuberculosis activa. Una prueba de tuberculina (TST) positiva se define como una induración cutánea ≥ 5 mm a las 48 a 72 horas (independientemente de la historia de vacunación contra la BCG u otras vacunas).

Criterios de exclusión (continuación)

○

Infección latente de tuberculosis no tratada confirmada por: 1) falta de evidencia de tuberculosis activa basada en imágenes torácicas, historia clínica, examen físico y evaluación de laboratorio del esputo; y 2) una prueba de tuberculina (TST) positiva, definida como una induración cutánea ≥ 5 mm a las 48 a 72 horas (independientemente de antecedentes de vacunación contra la BCG u otras vacunas); o una prueba de liberación de interferón gamma (IGRA) para tuberculosis positiva (no indeterminada), como la prueba QuantiFERON-TB Gold Plus. Pueden inscribirse las personas con pruebas IGRA o TST positivas que puedan documentar tratamiento en curso para la infección latente de tuberculosis (LTBI) durante al menos 4 semanas. También pueden inscribirse las personas con pruebas IGRA positivas con documentación de lo siguiente:

- Finalización exitosa del tratamiento para la tuberculosis activa.
- Finalización del tratamiento para la infección latente de tuberculosis (LTBI) (con tratamiento de acuerdo con la práctica local, por ejemplo: 3 meses de isoniazida y rifampicina, o 4 meses de rifampicina, o 3 meses de isoniazida y rifapentina una vez a la semana, o 9 meses de isoniazida).
- Para aquellos participantes que requieran terapia con isoniazida (INH) para la tuberculosis latente, se deben evaluar las AST y ALT después de 3 semanas de tratamiento con INH en la selección. Los participantes no superarán la selección si se identifica ALT >2 veces el límite superior de lo normal (LSN); estos participantes pueden volver a ser seleccionados si la elevación de ALT se resuelve a ALT <2 veces LSN durante el tratamiento con INH en curso después de hablar con el supervisor médico.

Las personas inscritas con diagnósticos de IGRA o TST positivos serán monitoreadas durante el estudio en busca de nuevos síntomas pulmonares (tos que empeora, empeoramiento en intensidad y productividad), así como fiebre, sudores nocturnos o pérdida de peso. Las personas que informen cualquiera de los síntomas mencionados deben ser evaluadas de inmediato por un médico para un examen físico, imágenes mediante radiografía de tórax o TAC de tórax, evaluación de laboratorio del esputo (frotis y cultivo para micobacterias) y derivación a un especialista en tuberculosis. **CEN.º 20**

NOTA: El investigador tomará la decisión de realizar una prueba de tuberculina (TST) o una prueba IGRA (de manera central o local) de acuerdo con las licencias locales y el estándar de atención. La prueba QuantiFERON-TB Gold Plus solo se puede utilizar en países con licencia y la utilización de esta prueba depende de los tratamientos previos. Esta prueba no es adecuada si los tratamientos previos produjeron una inmunosupresión significativa.

Criterios de exclusión (continuación)

Tratamiento previo/concomitante

- Trasplante previo o programado de un órgano principal (p. ej., de corazón, pulmón, riñón o hígado) o trasplante de médula ósea (p. ej., trasplante autólogo de células madre). **CE N.º 21**
- Plasmaféresis o fotoféresis extracorpórea o uso de dispositivos de filtrado de plasma dentro de los seis meses previos al Día 1. **CE N.º 22**
- Cualquier tratamiento previo con agentes anti-BlyS, incluido belimumab. **CE N.º 23**
- Tratamiento con agentes biológicos sistémicos, incluidos los siguientes DMARD biológicos: terapias anti IL6 como tocilizumab, sarilumab, anti CTLA4 como abatacept o terapias anti-TNF (por ejemplo, adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab) u otros DMARD biológicos como denosumab o anakinra, en las 8 semanas (4 semanas para etanercept) o 5 semividas (lo que sea más largo) previo al Día 1 e inmunoglobulina intravenosa (que incluye globulina antitumoral) o anticuerpos monoclonales, incluidos medicamentos comercializados, en las 12 semanas o 5 semividas (lo que sea más largo) antes del Día 1. **CE N.º 24**
- Tratamiento con rituximab o cualquier otro tratamiento de depleción de linfocitos B, como ofatumumab, ocrelizumab o inebilizumab, en los 6 meses anteriores al Día 1. **CE N.º 25**
- Tratamiento con:
 - Inhibidores de la Janus quinasa (JAK) (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib, peficitinib, otros); ya sean experimentales o aprobados, dentro de las 4 semanas o 5 semividas (lo que sea más largo) antes del Día 1.
 - Otros medicamentos inmunosupresores sistémicos no biológicos, incluidos los DMARD sintéticos dirigidos, en los 3 meses previos al Día 1.
 - La excepción son los medicamentos permitidos que figuran en el CI N.º 5, cuando se continúan durante el estudio. **CE N.º 26**
- Tratamiento con ciclofosfamida (oral o intravenosa) dentro de los 6 meses previos al Día 1. **CE N.º 27**
- Utilización de agentes antifibróticos, incluida la pirfenidona o inhibidores de tirosina quinasa (p. ej., nintedanib, nilotinib, imatinib o dasatinib) dentro de las 4 semanas previas al Día 1. **CE N.º 28**
- Fármacos citotóxicos, como clorambucilo, mostaza nitrogenada u otros agentes alquilantes dentro de los 6 meses previos al Día 1. **CE N.º 29**

Criterios de exclusión (continuación)

- Tratamiento con corticosteroides intramusculares (IM) o intravenosos (IV) dentro de las 4 semanas previas al Día 1. **CE N.º 30**
- Vacunas vivas o vivas atenuadas en los 30 días previos al Día 1 o programación para recibir esas vacunas durante el estudio. **CE N.º 31**
- Participantes que se espera que no cumplan con las restricciones sobre medicamentos y vacunas antes del estudio, durante el estudio o durante el seguimiento de seguridad de 8 semanas del estudio. Consulte la Sección 6.9.4 del protocolo para obtener más información sobre los medicamentos/tratamientos prohibidos y la Sección 6.9.1 del Protocolo para obtener más información sobre los medicamentos/tratamientos permitidos. **CE N.º 32**

Experiencia previa/simultánea en estudios clínicos

- Inscrito actualmente o participación anterior en cualquier otro estudio de investigación que incluya una intervención en investigación (p. ej., un medicamento, vacuna o dispositivo invasivo) dentro de los 3 meses o 5 semividas del medicamento en investigación (lo que sea más largo) antes de la aleatorización o cualquier otro tipo de investigación médica dentro de los 3 meses previos a la aleatorización. **CE N.º 33**

Evaluaciones diagnósticas

- Prueba positiva de anticuerpos de VIH. **CE N.º 34**
- Evidencia serológica de infección por hepatitis B basada en los resultados de las pruebas de HBsAg, Anti-HBc y Anti-HBs de la siguiente manera: **CE N.º 35**
 - Se excluyen los pacientes positivos para HBsAg.
 - Los pacientes cuyo resultado sea negativo para HBsAg pero positivo para Anti-HBc, independientemente del estado de los anticuerpos Anti-HBs, requerirán una aclaración de su estado mediante pruebas de ADN del VHB.
 - Si el ADN del VHB es detectable, los pacientes serán excluidos de la participación.
 - Si el ADN del VHB no es detectable, los pacientes serán elegibles para inscripción.

NOTA: Se requieren evaluaciones adicionales continuas para aquellos sujetos incluidos. La evaluación de seguridad para hepatitis B durante el ensayo se hará de la siguiente manera:

- Se realizarán pruebas de ALT, AST, HBsAg y ADN del VHB aproximadamente una vez al mes durante los primeros 6 meses posteriores al inicio del tratamiento del estudio, y aproximadamente una vez cada 3 meses en adelante.
- Si el HBsAg es positivo o el ADN del VHB es detectable, se debe interrumpir el medicamento del estudio y el participante debe ser remitido para que un especialista en hígado o hepatólogo lo revise y considere el inicio de un tratamiento contra la hepatitis B.

Criterios de exclusión (continuación)

- Si hay una elevación de ALT/AST superior a 2,5 veces el LSN, pero los niveles repetidos de ADN del VHB son indetectables y el HBsAg es negativo, entonces se deben investigar otras causas de la elevación de ALT/AST. Será necesario documentar la razón sospechada de la elevación de ALT o AST.
- En caso de reactivación de la hepatitis B, se deben seguir las directrices locales para el tratamiento de la hepatitis B.
- Resultado positivo de la prueba de anticuerpos de la hepatitis C en el momento de la selección o en los 3 meses previos a iniciar la intervención del estudio. NOTA: Se pueden inscribir participantes con anticuerpos positivos para hepatitis C debido a una enfermedad resuelta anterior solo si se obtiene una prueba negativa de confirmación del ARN de hepatitis C. **CE N.º 36**
- Resultado positivo de ARN de la hepatitis C en el momento de la selección o dentro de los 3 meses previos a la primera dosis de la intervención del estudio. NOTA: La prueba es opcional y no se requiere que los participantes con prueba negativa de anticuerpos de hepatitis C se hagan además una prueba de ARN de la hepatitis C. **CE N.º 37**
- Antecedentes de una inmunodeficiencia primaria o hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl), o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl). **CE N.º 38**
- Neutropenia de grado 3 o superior, definida como un recuento absoluto de neutrófilos <1000/mm³ (<1,0 x 10⁹/l) según los criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE) v5.0. **CE N.º 39**
- Cualquier otro valor anormal de laboratorio clínicamente significativo que, según el investigador, pueda alterar significativamente la absorción, el metabolismo o la eliminación de los fármacos; lo que constituye un riesgo al recibir la intervención del estudio o interfiere con la interpretación de los datos. **CE N.º 40**

Otros criterios de exclusión

- Exposición a radiaciones ionizantes superiores a 10 mSv por encima del nivel ambiental durante el período de tres años anterior a la selección como resultado de una exposición ocupacional o de la participación previa en estudios de investigación. **CE N.º 41**
- Abuso o dependencia actual de drogas o alcohol o antecedentes de abuso de drogas o alcohol o dependencia dentro del año anterior al Día 1. **CE N.º 42**
- Sensibilidad a cualquiera de las intervenciones del estudio, o componentes de las mismas, o alergia a fármacos u otro tipo de alergias que, según el investigador, contraindiquen la participación en el estudio. **CE N.º 43**
- Utilización de cualquier medicamento destinado al tratamiento de afecciones médicas que no esté aprobado por la autoridad de salud gubernamental del país o región del participante. **CE N.º 44**

Criterios de exclusión (continuación)

Criterios de exclusión por seguridad hepática

- Alanina aminotransferasa (ALT) >2 veces el límite superior de lo normal (LSN). **CE N.º 45+**
- Bilirrubina total >1,5 veces el LSN (bilirrubina total aislada >1,5 veces el LSN es aceptable si la bilirrubina total es bilirrubina fraccionada y la bilirrubina directa es <35 %). **CE N.º 46**
- Cirrosis o enfermedad hepática o biliar inestable actual según la evaluación del investigador, definida por la presencia de ascitis, encefalopatía, coagulopatía, hipoalbuminemia, varices esofágicas o gástricas, o ictericia persistente. **CE N.º 47**

NOTA: Es aceptable una enfermedad hepática crónica no cirrótica estable (incluido el síndrome de Gilbert, cálculos biliares asintomáticos y hepatitis B o C crónica estable) si el participante cumple los criterios de inclusión.

Criterios de exclusión por seguridad cardíaca

- QTc >450 ms o QTc >480 ms para pacientes con bloqueo de rama. **CE N.º 48**

NOTA: El QTc es el intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca según la fórmula de Bazett (QTcB), la fórmula de Fridericia (QTcF) u otro método. Se lee ya sea de forma automática o se revisa manualmente.

La fórmula específica utilizada para determinar que un participante reúne los requisitos y puede interrumpir el estudio se debe determinar antes de iniciar el estudio y se debe utilizar durante todo el estudio para cada participante. En otras palabras, no pueden utilizarse varias fórmulas diferentes para calcular el QTc para un participante individual y después utilizar el valor QTc más bajo para incluir al participante en el estudio o excluirlo.