

GENERATION HD1: Estudio de 2 años de tominaersen en adultos con enfermedad de Huntington

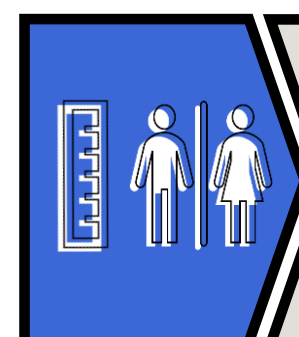
¿Qué fue el estudio GENERATION HD1?



El estudio GENERATION HD1 investigó si tominersen podría ralentizar la velocidad de empeoramiento de la **enfermedad de Huntington (EH)** y tenía por objeto determinar sus **efectos secundarios** en adultos con EH.



La administración de tominersen se interrumpió en marzo de 2021 debido a una decisión tomada por el comité de vigilancia de los datos independiente (CVDi).*



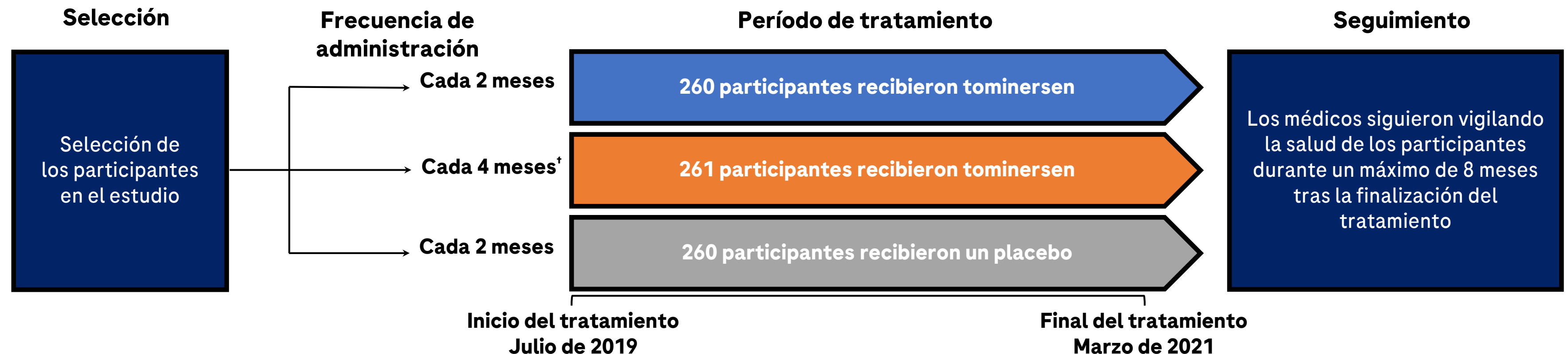
En el estudio se midieron los cambios en las puntuaciones de la **escala unificada combinada de evaluación de la enfermedad de Huntington (cUHDRS)** y de la **escala de capacidad funcional total (TFC)** de una persona.

La **escala unificada combinada de evaluación de la enfermedad de Huntington (cUHDRS)** es una escala de valoración que mide tres aspectos: el movimiento, la capacidad de procesar información y la capacidad de realizar las actividades cotidianas. También puede utilizarse para medir la progresión de la EH. La **enfermedad de Huntington (EH)** es una enfermedad cerebral hereditaria y progresiva que causa problemas de pensamiento, estado de ánimo y movimiento. Los **efectos secundarios** son problemas médicos (por ejemplo, sensación de mareo) que se producen durante el estudio. Estos pueden incluir efectos secundarios no causados por el medicamento del estudio. La escala de **capacidad funcional total (TFC)** es una escala de valoración que mide la función en la EH. Se utiliza para evaluar la capacidad de una persona para trabajar, manejar las finanzas y realizar tareas domésticas y de cuidado personal.

* Un CVDi es un comité de expertos independientes y neutrales que revisa los datos del estudio cada 4-6 meses para garantizar la seguridad de los participantes. CVDi, comité de vigilancia de los datos independiente.

Descripción del estudio

- Se administraron tominersen (el medicamento estudiado) y un **placebo** mediante inyección en la región lumbar («**punción lumbar**» o «**inyección intratecal**») en el líquido que rodea la médula espinal y el cerebro denominado «líquido cefalorraquídeo», «líquido cerebroespinal» o «LCR». El medicamento del estudio y el placebo fluyen por este líquido hasta el cerebro.
- En este estudio, 899* personas con EH recibieron tominersen o placebo.
- Los participantes recibieron **120 mg de tominersen cada 2 meses o cada 4 meses[†] o un placebo cada 2 meses**.



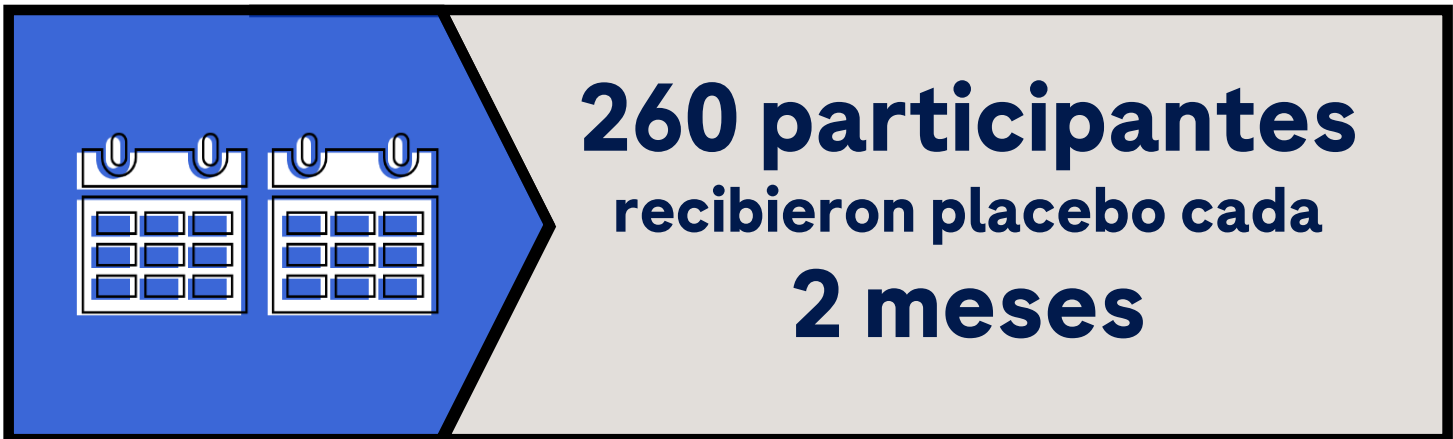
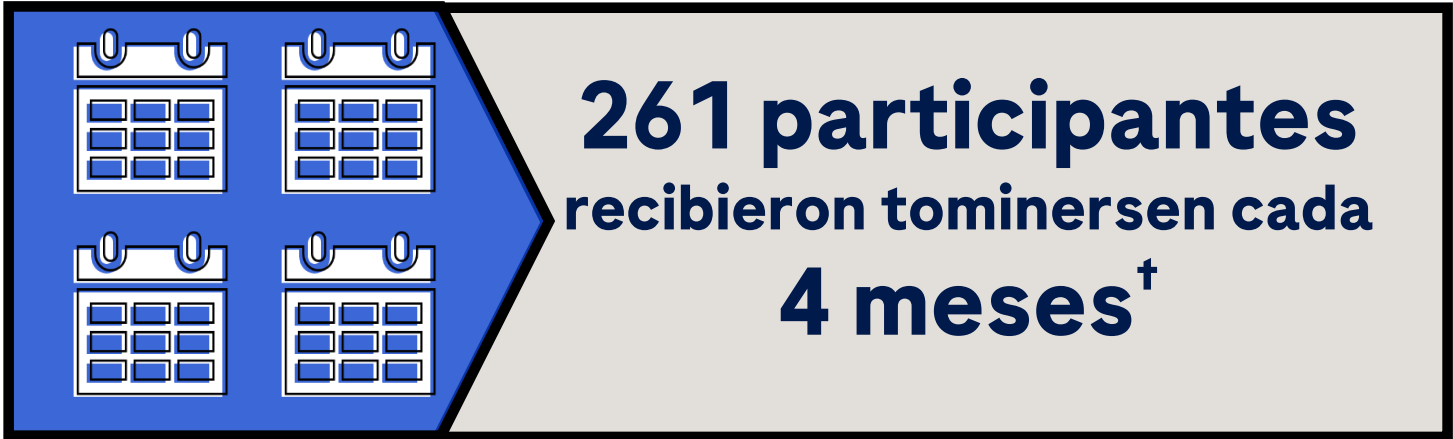
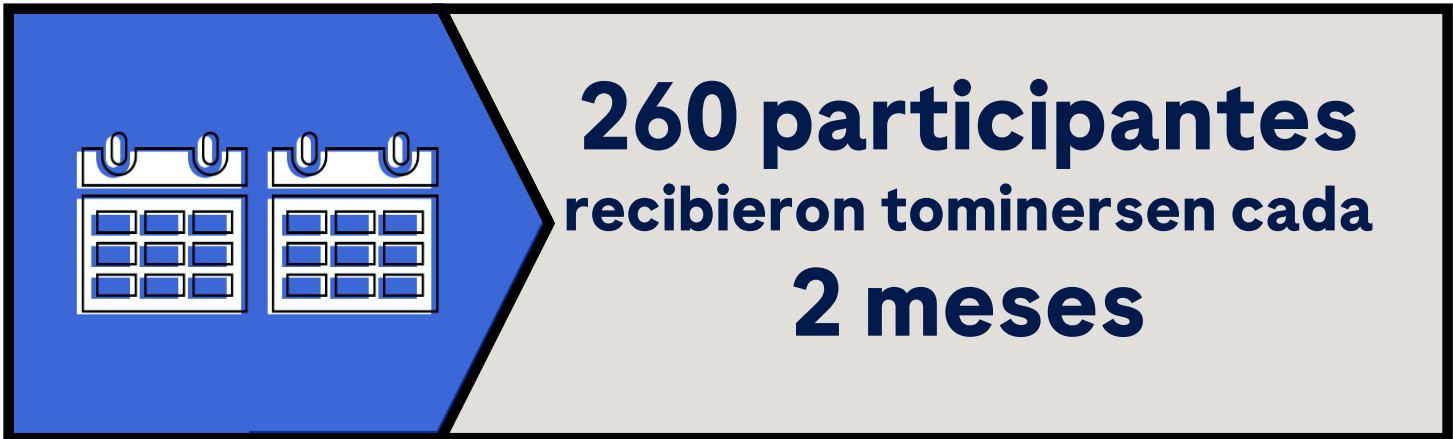
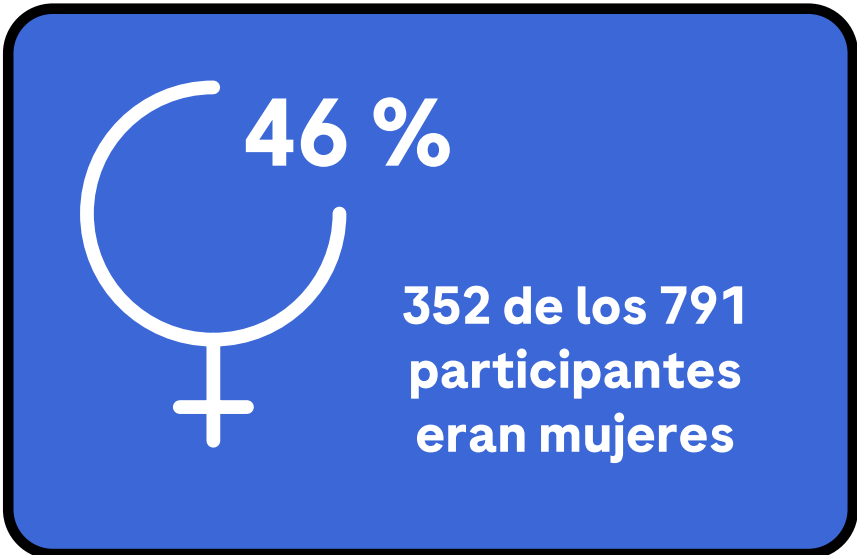
La **inyección intratecal** es un procedimiento por el que se introduce una aguja en la región lumbar para inyectar un medicamento en el líquido cefalorraquídeo. La **punción lumbar** es un procedimiento en el que se introduce una aguja en la región lumbar para inyectar un medicamento en el líquido cefalorraquídeo (inyección intratecal) o para extraer una muestra de líquido cefalorraquídeo. Un **placebo** es una sustancia que tiene el mismo aspecto que un medicamento, pero no contiene ningún principio activo. Es un tratamiento «ficticio» que no tiene ningún efecto físico conocido en el organismo.

En el estudio original se incluyó a 108 personas, pero a tenor de la información nueva procedente de otro estudio, se actualizó este estudio con una nueva pauta posológica de tominersen y se incluyó a nuevas personas (791).

[†] Las personas que recibieron tominersen cada 4 meses también recibieron el placebo cada 2 meses. LCR, líquido cefalorraquídeo; EH, enfermedad de Huntington.

¿Quién participó en este estudio?

Bajo el nuevo protocolo participaron 791* personas.



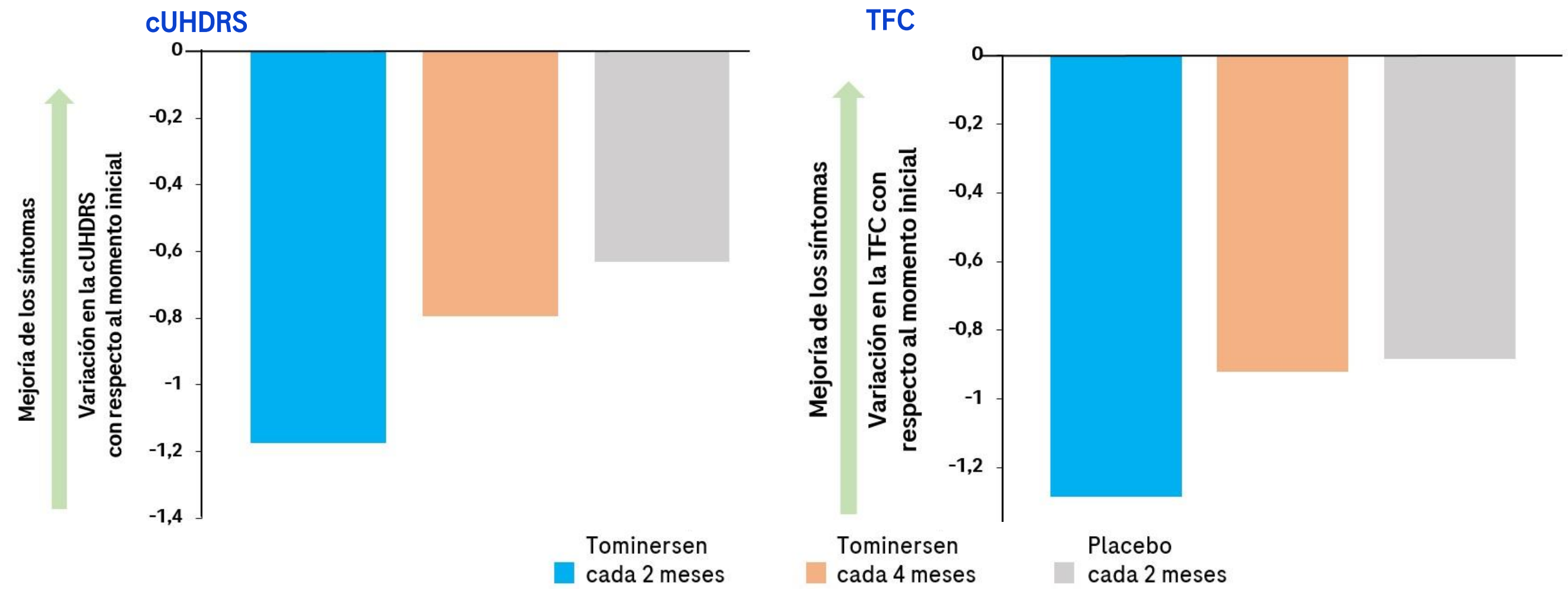
* Diez participantes no recibieron ningún tratamiento. † Las personas que recibieron tominersen cada 4 meses también recibieron el placebo cada 2 meses.

¿Cuáles fueron los principales resultados del estudio?

Los investigadores deseaban averiguar el efecto de tominersen en las puntuaciones de las escalas cUHDRS o TFC después de 69 semanas.

La **escala unificada combinada de evaluación de la enfermedad de Huntington (cUHDRS)** es una escala de valoración que mide tres aspectos: el movimiento, la capacidad de procesar información y la capacidad de realizar las actividades cotidianas. También puede utilizarse para medir la progresión de la EH.

La **escala de capacidad funcional total (TFC)** es una escala de valoración que mide la función en la EH. Se utiliza para evaluar la capacidad de una persona para trabajar, manejar las finanzas y realizar tareas domésticas y de cuidado personal.



Las puntuaciones de las escalas cUHDRS y TFC en el grupo que recibió tominersen cada 2 meses fueron peores que en el grupo que recibió placebo después de 69 semanas.

Las puntuaciones de las escalas cUHDRS y TFC en el grupo que recibió tominersen cada 4 meses fueron similares a las del grupo que recibió placebo después de 69 semanas.



¿Cuáles fueron los demás resultados del estudio?

Los investigadores deseaban averiguar el efecto de tominersen en las puntuaciones de la escala de **puntuación motora total (TMS)**, la **prueba de modalidades de símbolos y dígitos (SDMT)**, la **prueba de lectura de palabras de Stroop (SWR)** y la **escala de impresión clínica global-intensidad (CGI-S)** después de 69 semanas.



Las puntuaciones de las pruebas SDMT y SWR en el grupo que recibió tominersen cada 2 meses fueron peores que en el grupo del placebo.



Las puntuaciones de la escala TMS en el grupo que recibió tominersen cada 2 meses fueron similares a las del grupo del placebo.



Las puntuaciones de la escala CGI-S en el grupo que recibió tominersen cada 2 meses fueron similares a las del grupo del placebo.

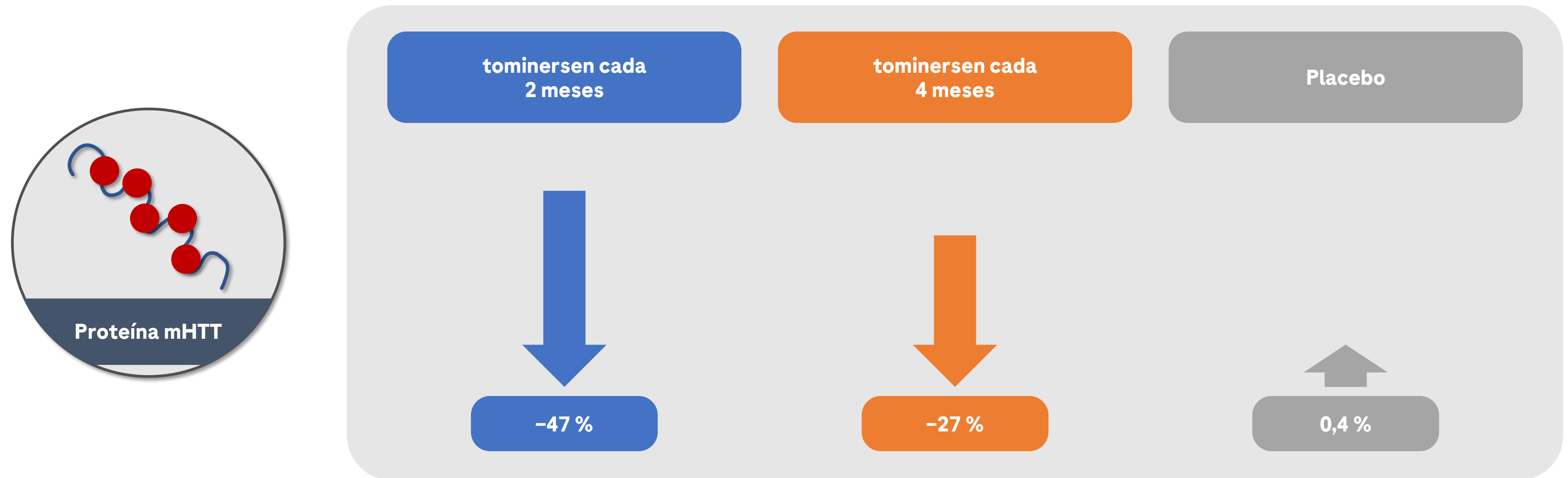


Las puntuaciones de TMS, SDMT, SWR y CGI-S en el grupo que recibió tominersen cada 4 meses fueron similares a las del grupo del placebo.

La **escala de impresión clínica global-intensidad (CGI-S)** es una escala utilizada por los médicos para valorar la intensidad global de los síntomas de una persona. La **prueba de lectura de palabras de Stroop (SWR)** es una prueba que mide cuánto tarda una persona en leer un número determinado de palabras. La **prueba de modalidades de símbolos y dígitos (SDMT)** es una prueba que mide la concentración de una persona y su capacidad para tomar decisiones. La prueba de **puntuación motora total (TMS)** es una prueba que mide los movimientos de una persona.

¿Cuáles fueron los demás resultados del estudio (cont.)?

Los investigadores deseaban investigar la cantidad de **proteína huntingtina mutada (mHTT)** presente en el líquido cefalorraquídeo de personas con EH tratadas con tominersen cada 2 meses o cada 4 meses o con placebo después de 69 semanas.

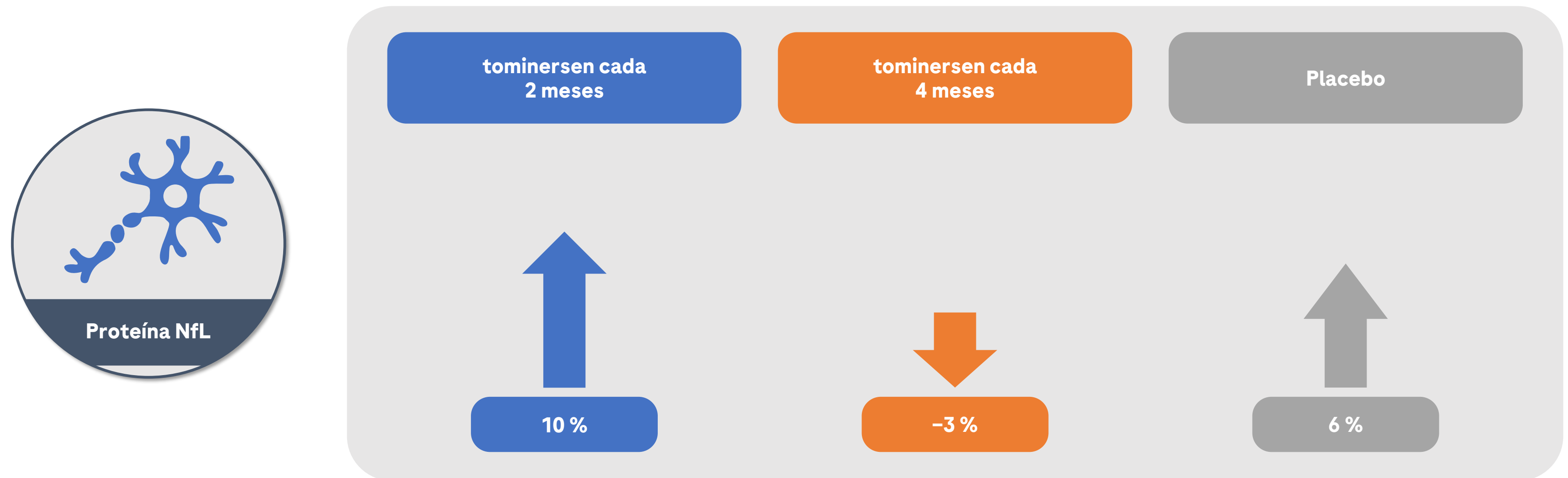


El grupo que recibió tominersen cada 2 meses presentó una mayor reducción de la proteína mHTT que el grupo que recibió tominersen cada 4 meses y el grupo del placebo.

La **proteína huntingtina mutante (mHTT)** es una proteína tóxica y no deseada que provoca la muerte de las células cerebrales, impide que el cerebro funcione con normalidad y provoca síntomas de EH.

¿Cuáles fueron los demás resultados del estudio (cont.)?

Los investigadores deseaban investigar la cantidad de **proteína ligera de los neurofilamentos (NfL)** presente en el líquido cefalorraquídeo de personas con EH tratadas con tominersen cada 2 meses o cada 4 meses o con placebo después de 69 semanas.

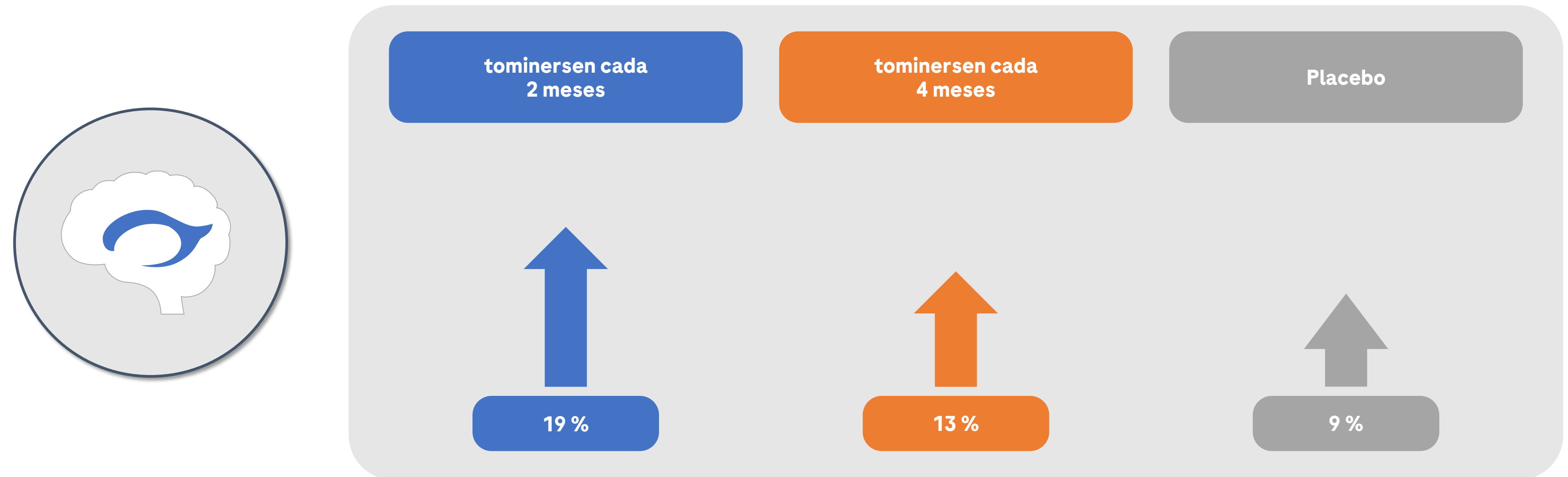


Después de 69 semanas, las concentraciones de proteína NfL en el grupo que recibió tominersen cada 2 meses fueron mayores que las del grupo que recibió tominersen cada 4 meses y que las del grupo del placebo.

La **proteína ligera de los neurofilamentos (NfL)** es un tipo de proteína que se encuentra en las células cerebrales y las neuronas y que desempeña una función esencial en la estructura celular y en el envío de señales a través del sistema nervioso.

¿Cuáles fueron los demás resultados del estudio (cont.)?

Los investigadores deseaban averiguar si tominersen causaba cambios en el tamaño de los **ventrículos** cerebrales desde el comienzo del estudio hasta la semana 69 del estudio.



Se produjo un mayor aumento del **volumen ventricular** en el grupo que recibió tominersen cada 2 meses en comparación con el grupo que recibió tominersen cada 4 meses y el grupo del placebo.

Los **ventrículos** son los espacios del cerebro que están llenos de líquido cefalorraquídeo.

El **volumen ventricular** se refiere al tamaño de los ventrículos.



¿Cuáles fueron los efectos secundarios graves?









Los **efectos secundarios** son problemas médicos (por ejemplo, sensación de mareo) que se producen durante el estudio. Entre ellos se encuentran efectos secundarios que podrían no estar causados por el medicamento del estudio.

tominersen cada 2 meses	tominersen cada 4 meses	Placebo cada 2 meses
49 de 260 personas	25 de 261 personas	34 de 260 personas
Algunos participantes fallecieron como consecuencia de efectos secundarios que podrían estar relacionados con uno de los medicamentos del estudio.		
1 de 260 personas	2 de 261 personas	3 de 260 personas
Durante el estudio, algunos participantes decidieron dejar de tomar el medicamento por los efectos secundarios:		
6 de 260 personas	4 de 261 personas	3 de 260 personas

Un **efecto secundario** se considera «grave» si es potencialmente mortal, requiere atención hospitalaria, causa problemas duraderos o la muerte o se considera médicamente importante. Los efectos secundarios graves pueden incluir efectos secundarios que podrían no estar causados por el medicamento del estudio.

¿Cuáles fueron los efectos secundarios más frecuentes?









	tominersen cada 2 meses (260 participantes en total)	tominersen cada 4 meses (261 participantes en total)	Placebo cada 2 meses (260 participantes en total)
 Caída	25 % (66 de 260)	23 % (61 de 261)	30 % (77 de 260)
 Dolor de cabeza y malestar después de la punción lumbar	10 % (27 de 260)	7 % (18 de 261)	8 % (21 de 260)
 Dolor por el procedimiento	9 % (23 de 260)	8 % (21 de 261)	9 % (22 de 260)
 Hematomas (contusión)	5 % (14 de 260)	5 % (14 de 261)	7 % (18 de 260)
 Dolor de cabeza	24 % (61 de 260)	22 % (57 de 261)	23 % (59 de 260)
 Mareo	8 % (20 de 260)	8 % (22 de 261)	7 % (17 de 260)
 Resfriado (nasofaringitis)	14 % (36 de 260)	10 % (27 de 261)	17 % (44 de 260)
 Dolor de espalda	21 % (55 de 260)	22 % (57 de 261)	19 % (48 de 260)

* Si el 5 % (1 de cada 20) o más personas experimentaron ese efecto secundario.

¿Cuáles fueron los efectos secundarios más frecuentes (cont.)?



	tominersen cada 2 meses (260 participantes en total)	tominersen cada 4 meses (261 participantes en total)	Placebo cada 2 meses (260 participantes en total)
 Dolor en una o más articulaciones del cuerpo (artralgia)	7 % (18 de 260)	4 % (11 de 261)	9 % (22 de 260)
 Dolor en las extremidades	7 % (19 de 260)	5 % (14 de 261)	6 % (15 de 260)
 Dolor en el lugar de la punción	9 % (23 de 260)	5 % (13 de 261)	9 % (24 de 260)
 Diarrea	7 % (17 de 260)	6 % (15 de 261)	7 % (19 de 260)
 Vómitos	5 % (14 de 260)	6 % (16 de 261)	6 % (16 de 260)
 Náuseas	5 % (12 de 260)	5 % (13 de 261)	6 % (15 de 260)

* Si el 5 % (1 de cada 20) o más personas experimentaron ese efecto secundario.

Conclusiones y futuros estudios



- Aunque este estudio no alcanzó su objetivo de ralentizar el empeoramiento de la EH, los investigadores querían saber si el tominersen podría haber sido útil para cualquiera de los participantes en el estudio.
- Los investigadores realizaron un análisis *a posteriori*.* Los investigadores dividieron los datos en cuatro grupos diferentes conocidos como «subgrupos»: edad baja/producto CAG-edad (CAP) bajo, edad baja/CAP alto, edad alta/CAP bajo y edad alta/CAP alto.



- Los resultados del análisis *a posteriori* revelaron que un subgrupo de personas más jóvenes (edad baja) que se encontraban en una fase más temprana de la EH (CAP bajo) y que estaban recibiendo tominersen cada 4 meses podría haber obtenido algún beneficio del tominersen.



- Los resultados de este estudio han llevado a los investigadores a seguir investigando el tominersen en el estudio de fase 2 GENERATION HD2 (NCT05686551), cuyo objetivo es investigar dosis más bajas de tominersen en adultos jóvenes en una fase más temprana de la EH.

La **puntuación del producto CAG-edad (CAP)** es una medida utilizada por médicos y científicos que tiene en cuenta la edad de una persona y el número de repeticiones CAG. Es una forma de calcular la exposición a lo largo de la vida de una persona a los efectos perjudiciales del gen mutante de la huntingtina.

* Los análisis *a posteriori* se realizan una vez observados los datos, lo que significa que estos hallazgos no son definitivos y podrían ser simplemente un hallazgo fortuito y, por consiguiente, deben confirmarse.
EH, enfermedad de Huntington.

¿Dónde puedo encontrar más información?



Puede encontrar más información sobre este estudio en los siguientes sitios web:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03761849>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002987-14/results>
- <https://www.ensayosclinicosroche.es/es/trials/neurodegenerative-disorder/hd/a-study-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-intrate-26435.html>

Si después de leer este resumen aún tiene preguntas:

- Visite la plataforma ForPatients y rellene el formulario de contacto: <https://www.ensayosclinicosroche.es/es/trials/neurodegenerative-disorder/hd/a-study-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-intrate-26435.html>
- Si tiene alguna otra pregunta sobre el contenido de este resumen del ensayo clínico, póngase en contacto con el departamento de información médica de Roche de su país utilizando el formulario de contacto cuyo enlace se muestra más arriba. Si desea más información sobre la enfermedad de Huntington y el apoyo que puede haber disponible en su comunidad para usted y su familia, póngase en contacto con su organización de pacientes local.

Si ha participado en este estudio y tiene alguna pregunta sobre los resultados:

- Hable con el médico o con el personal del estudio en el hospital o en el centro del estudio.

Si tiene preguntas sobre su propio tratamiento:

- Hable con el médico encargado de su tratamiento.

¿Quién ha organizado y financiado este estudio?

- Este estudio ha sido organizado y financiado por F. Hoffmann-La Roche Ltd., con sede en Basilea, Suiza.