

ForPatients

by Roche

Enfermedad de Huntington

A clinical trial to compare different doses of tominersen with a placebo in people with prodromal (very early subtle signs) and early manifest Huntington's disease

GENERATION HD2. A Study to Evaluate the Safety, Biomarkers, and Efficacy of Tominersen Compared With Placebo in Participants With Prodromal and Early Manifest Huntington's Disease.

Trial Status Activo, no seleccionando	Trial Runs In 15 Countries	Trial Identifier NCT05686551 Other BN42489
---	--------------------------------------	--

La información se obtuvo directamente de sitios web de registros públicos, como ClinicalTrials.gov, EuClinicalTrials.eu, ISRCTN.com, etc., y no se ha editado.

Official Title:

Estudio de fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de búsqueda de dosis para evaluar la seguridad, los biomarcadores y la eficacia de tominersen en pacientes con enfermedad de Huntington prodrómica y de aparición precoz

Trial Summary:

Este estudio evaluará la seguridad, los biomarcadores y la eficacia de tominersen en comparación con placebo en participantes con enfermedad de Huntington prodrómica y de manifestación temprana.

Hoffmann-La Roche Sponsor	Fase II Phase
-------------------------------------	-------------------------

NCT05686551 Other BN42489 Trial Identifiers

Eligibility Criteria:

Gender Todos	Age #25 Años & # 50 Años	Healthy Volunteers No
------------------------	------------------------------------	---------------------------------

1. ¿Por qué es necesario el ensayo clínico GENERATION HD2?

ForPatients

by Roche

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad hereditaria (genética) rara que afecta al movimiento, al pensamiento y al comportamiento de las personas. Es una enfermedad progresiva, lo que significa que empeora con el tiempo, y actualmente no hay forma de prevenir, retrasar o detener la progresión de la enfermedad.

Los cambios sutiles en el pensamiento, el estado de ánimo y el comportamiento son síntomas muy tempranos de la EH (conocida como EH "prodrómica"). La EH suele diagnosticarse cuando los síntomas impiden a la persona realizar sus tareas diarias. Los movimientos espasmódicos e involuntarios del cuerpo pueden dificultar el caminar y el comer (lo que se conoce como "EH de aparición precoz").

Un cambio (mutación) en un único gen de la huntingtina (HTT) causa la EH. Las personas portadoras de este gen producen una versión tóxica (mutante) de la proteína huntingtina llamada mHTT. La mHTT se acumula en el cerebro, lo que, con el tiempo, provoca daños en los nervios y los síntomas de la EH.

En ensayos clínicos anteriores, se demostró que un medicamento llamado tominersen reducía los niveles de proteína mHTT tóxica bloqueando su producción. Se espera que al reducir los niveles de mHTT, la progresión de la EH pueda ralentizarse o detenerse. Tominersen es un fármaco experimental, lo que significa que las autoridades sanitarias no lo han aprobado para el tratamiento de la EH.

El ensayo clínico GENERATION HD2 tiene como objetivo comparar los efectos, buenos o malos, de dos dosis diferentes de tominersen frente a placebo para encontrar una dosis que pueda beneficiar a las personas con EH prodrómica (signos sutiles muy tempranos de la enfermedad de Huntington) o enfermedad de Huntington de aparición precoz.

2. ¿Cómo funciona el ensayo clínico GENERATION HD2?

Este ensayo clínico está dirigido a personas con una enfermedad denominada enfermedad de Huntington (EH).

Puede participar personas que tengan EH prodrómica (signos sutiles muy tempranos) o EH de aparición precoz y que cuenten con alguien que actúe como "acompañante de estudio" durante todo el ensayo.

Las personas con EH que participen en este ensayo clínico (participantes) recibirán el tratamiento de ensayo clínico tominersen O placebo cada 4 meses durante al menos 16 meses y continuarán recibiendo tratamiento hasta que todos los participantes del ensayo clínico hayan completado 16 meses de tratamiento. El tratamiento del ensayo clínico se administrará mediante una inyección por punción lumbar. Para ello, se coloca una aguja en la parte baja de la espalda entre dos huesos lumbares (vértebras), en el espacio

ForPatients

by Roche

(llamado "espacio intratecal") donde hay líquido que rodea la médula espinal y el cerebro (líquido cefalorraquídeo). El tratamiento del ensayo clínico fluye entonces en este líquido hasta el cerebro. Se trata de un procedimiento médico común (conocido como "inyección intratecal") que dura entre 15 y 20 minutos.

El médico del ensayo clínico verá a los participantes (y a su acompañante del estudio en algunas visitas) aproximadamente cada 4 meses. En estas visitas clínicas se verificará cómo responde el participante al tratamiento y los efectos secundarios (efectos no deseados de un medicamento o tratamiento médico) que pueda tener. Entre las visitas clínicas, los participantes recibirán una llamada telefónica del médico del ensayo que les preguntará sobre su estado de salud general, cualquier cambio en su medicación y si han sentido algún malestar. Los participantes también verán al médico del ensayo clínico 5 meses después de su última dosis de tratamiento en una visita de seguimiento. El tiempo total de participación será de al menos 22 meses (incluido el tiempo para las pruebas iniciales para garantizar que los participantes cumplan con ciertos criterios, lo que se conoce como "selección", y la visita de seguimiento). Los participantes pueden interrumpir el tratamiento del ensayo y abandonar el ensayo clínico en cualquier momento. Después de que todos los participantes hayan completado al menos 16 meses de tratamiento con tominersen o placebo, los investigadores verificarán los resultados del ensayo y decidirán si los participantes deben tener la oportunidad de recibir tominersen en una fase de extensión del ensayo o no.

3. ¿Cuáles son los principales criterios de valoración del ensayo clínico GENERATION HD2?

Los principales criterios de valoración de los ensayos clínicos (los principales resultados medidos en el ensayo para ver si el medicamento ha funcionado) son:

- El número y la gravedad de los efectos secundarios.
- Cambios en los resultados de laboratorio del líquido cefalorraquídeo, incluida la cantidad de proteína mHTT.
- Cambios en los resultados de la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral.
- Cambios en la función (por ejemplo, la capacidad de moverse, pensar y realizar actividades cotidianas).

Los otros criterios de valoración del ensayo clínico incluyen cambios en la cantidad de un indicador de daño nervioso en el líquido cefalorraquídeo y los efectos del tominersen en el sistema inmunitario.

4. ¿Quién puede participar en este ensayo clínico?

ForPatients

by Roche

Las personas pueden participar en este ensayo si cumplen con ciertos criterios, por ejemplo, si:

- Tienen entre 25 y 50 años (al comienzo del ensayo).
- Tienen una puntuación CAP (un cálculo de investigación basado en la edad y el número de veces que se repite la sección mutada dentro del gen de la EH, conocido como el número CAG) de 400 a 500.
- Han sido diagnosticados con EH de aparición precoz o son portadores del gen anómalo de la huntingtina que empiezan a mostrar signos muy tempranos y sutiles de EH (conocidos como EH prodrómica). Esto solo puede quedar claro durante un examen detallado realizado por un médico.
- Pueden tolerar donaciones de sangre, punciones lumbares y resonancias magnéticas.
- Cuentan con una persona que pueda actuar como acompañante de estudio' durante todo el ensayo.

Es posible que no puedan participar en este ensayo las personas que:

- Están recibiendo actualmente o han recibido anteriormente determinados tratamientos, incluidos los de la EH que pueden afectar los niveles de HTT.
- Tienen antecedentes de terapia génica, trasplante de células o cirugía cerebral.
- Padecen otras enfermedades, como acumulación de líquido en el cerebro (hidrocefalia), migrañas crónicas, ciertos problemas de salud mental o ciertas infecciones, o están embarazadas, amamantando o tienen la intención de quedar embarazadas durante el ensayo clínico o poco después.

5. ¿Qué tratamiento recibirán los participantes en este ensayo clínico?

Los pacientes que participen en este ensayo clínico se repartirán en 3 grupos de manera aleatoria (por azar) y se les administrará:

- **Grupo 1:** 60 mg de tominersen, administrados en una inyección por punción lumbar (inyección intratecal) una vez cada 4 meses durante al menos 16 meses.

○

- **Grupo 2:** 100 mg de tominersen, administrados en una inyección por punción lumbar (inyección intratecal) una vez cada 4 meses durante al menos 16 meses.

○

ForPatients

by Roche

- **Grupo 3:** una cantidad igual de placebo, administrado en una inyección por punción lumbar (inyección intratecal) una vez cada 4 meses durante al menos 16 meses.

La probabilidad de que se les asigne a cualquiera de los tres grupos es la misma.

Se trata de un ensayo clínico "controlado con placebo", lo que significa que uno de los grupos recibirá una sustancia que no contiene ningún principio activo (también conocido como placebo); se parece al fármaco que se está probando, pero no contiene ningún medicamento real. La comparación de los resultados de los distintos grupos ayuda a los investigadores a saber si los cambios observados se deben al fármaco o son fruto de la casualidad. Se trata de un ensayo doble ciego, lo que significa que ni el participante ni el médico del ensayo clínico pueden elegir ni conocer el grupo en el que se encuentra el participante hasta que termine el ensayo. Este enfoque ayuda a evitar el sesgo. Sin embargo, el médico del ensayo puede averiguar en qué grupo se encuentra si su seguridad está en peligro. Si se inicia la fase de extensión del ensayo, esta será "abierta", lo que significa que todos los involucrados, incluidos el participante y el médico del ensayo clínico, sabrán que el paciente ha recibido tominersen. En esta fase se administrará una dosis eficaz que solo haya causado efectos secundarios limitados en la fase ciega (tominersen o placebo) del ensayo.

6. ¿Existen riesgos o beneficios al participar en este ensayo clínico?

Es posible que la seguridad o la eficacia del tratamiento experimental no se conozcan por completo en el momento del ensayo. La mayoría de los ensayos implican algunos riesgos para el participante.

Sin embargo, es posible que no sean mayores que los riesgos relacionados con la atención médica habitual o la evolución natural de la enfermedad. Se informará a los posibles participantes de los riesgos y beneficios de participar en el ensayo clínico, así como de los procedimientos, pruebas o controles adicionales a los que deberán someterse. Todo ello se describirá en un documento de consentimiento informado (un documento que proporciona a las personas la información que necesitan para tomar la decisión de participar voluntariamente en el ensayo clínico).

Riesgos asociados al medicamento del ensayo clínico

Los participantes pueden sufrir efectos secundarios del fármaco utilizado en este ensayo clínico.

Los efectos secundarios pueden ser leves, moderados o graves e incluso potencialmente mortales, y varían de una persona a otra. Los participantes serán estrechamente supervisados durante el ensayo clínico; se realizarán evaluaciones de seguridad periódicamente. Se informará a las personas que consideren la posibilidad de participar en el ensayo de los efectos secundarios conocidos del tominersen y de los posibles efectos secundarios basados en estudios en humanos y de laboratorio o en el

conocimiento de fármacos similares. También se les informará de los efectos secundarios conocidos de la inyección intratecal.

Posibles beneficios asociados al ensayo clínico

La salud de los participantes puede mejorar o no a raíz de su participación en el ensayo clínico. Aún así, la información recabada puede ayudar en el futuro a otras personas con dolencias similares.

Inclusion Criteria:

- Edad de 25-50 años.
- Portador de mutación de expansión del gen HD (enfermedad de Huntington).
- EH prodrómica.
- Tasa de filtración glomerular estimada ≥ 60 ml/min/1,73 m² en al menos una de dos muestras de selección máximas.
- Peso corporal total >40 kg e índice de masa corporal en el intervalo de 18-32 kg/m².
- Capacidad para leer las palabras «rojo», «azul» y «verde» en el idioma nativo.
- Capacidad para caminar sin ayuda de bastón ni andador y moverse sin silla de ruedas a diario, según lo determinado en las visitas de selección y basal (día 1).
- Capacidad de someterse a las RM y tolerarlas.
- Capacidad para tolerar las extracciones de sangre y las punciones lumbares (PL).
- Estado médico, psiquiátrico y neurológico estable según la evaluación del médico durante al menos 12 semanas antes de la selección y en el momento de la inclusión.
- Resultado negativo en el análisis del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en el período de selección.
- Resultado negativo en el análisis de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (VHC) en la selección, o resultado positivo en el análisis de anticuerpos contra el VHC seguido de un resultado negativo en un análisis de ARN del VHC en la selección.
- Mujeres participantes en edad fértil: compromiso de practicar la abstinencia (abstenerse de mantener relaciones heterosexuales) o de utilizar métodos anticonceptivos y compromiso de no donar óvulos durante el período de tratamiento y durante al menos 5 meses después de la última dosis del fármaco del estudio. Las mujeres participantes deberán abstenerse de donar óvulos durante ese mismo período.
- Varones participantes: compromiso de practicar abstinencia sexual (abstenerse de mantener relaciones heterosexuales) o utilizar preservativo y de no donar semen durante el período de tratamiento y durante al menos 5 meses después de la última dosis del fármaco del estudio para no exponer al embrión. Los varones participantes deberán abstenerse de donar semen durante ese mismo período.

Exclusion Criteria:

- Antecedentes de intento de suicidio o ideas suicidas con un plan que hayan requerido una visita al hospital y/o un cambio en el nivel de atención médica en los 12 meses previos a la selección.
- Psicosis activa, estado de confusión o conducta violenta, incluidas agresiones que puedan causarse daños a sí mismos o a otras personas, en las 12 semanas previas a la selección.

ForPatients

by Roche

- Diagnóstico clínico de migrañas crónicas según la Clasificación de las cefaleas de la International Headache Society.
- Embarazo o lactancia, o intención de quedarse embarazada durante el estudio o en los 5 meses siguientes a la última dosis del fármaco del estudio.
- Presencia de una derivación implantada para el drenaje de LCR o de un catéter del sistema nervioso central (SNC) implantado.
- Hidrocefalia.
- Antecedentes de estimulación cerebral profunda.
- Infección confirmada por el VIH.
- Infección que exija la administración de antibióticos por vía oral o i.v. en los 14 días previos a la selección, durante el periodo de selección y antes de la aleatorización.
- Medicamentos antirretrovirales, incluido el tratamiento antirretroviral recibido como profilaxis en los 12 meses previos a la inclusión en el estudio.
- Uso actual o previo de un oligonucleótido antisentido (OAS) o cualquier tratamiento reductor de la HTT (incluido tominersen).
- Tratamiento en investigación en las 4 semanas o en las 5 semividas de eliminación del medicamento antes de la selección, lo que sea más largo.
- Presencia o antecedentes de un trastorno psicótico primario independiente.
- Uso actual de antipsicóticos para síntomas motores o regulación del estado de ánimo y/o tetrabenazina, valbenazina o deutetrabenazina en una dosis que no se haya mantenido estable durante al menos 12 semanas antes de la selección o que se prevea un cambio entre la selección y el inicio del tratamiento del estudio.
- Uso de inhibidores de la colinesterasa, memantina, amantadina o riluzol en las 12 semanas previas al inicio del tratamiento del estudio.
- Uso actual de un antidepresivo o benzodiacepina en una dosis que no se haya mantenido estable durante al menos 12 semanas antes de la selección o que se prevea un cambio entre la selección y el inicio del tratamiento del estudio.
- Uso actual de suplementos para tratar los síntomas de la EH, incluso en un contexto experimental, en una dosis que no se haya mantenido estable durante al menos 6 semanas antes de la selección o que se prevea un cambio durante el estudio
- Antiplaquetarios o terapia anticoagulante en los 14 días anteriores al cribado.
- Antecedentes de diátesis hemorrágica o coagulopatía.
- Recuento de plaquetas por debajo del límite inferior de la normalidad.
- Antecedentes de terapia génica, trasplante de células o intervención quirúrgica cerebral.
- Intervención quirúrgica cerebral prevista durante el estudio.
- Participación simultánea o prevista en cualquier estudio clínico intervencionista, incluidas intervenciones farmacológicas y no farmacológicas explícitas. Son aceptables los estudios observacionales (p. ej., estudio prospectivo ENROLL-HD), pero no se permite la recopilación de datos entre las visitas de selección y basal ni en las 8 semanas previas a una visita al centro del estudio.
- Acceso venoso periférico deficiente.
- Escoliosis o deformidad o cirugía de la columna que haga la inyección intratecal (i.t.) inviable en el contexto ambulatorio y que podría interferir con la distribución de tominersen en el tubo neural.
- Neoplasia maligna en los 5 años previos a la selección, excepto carcinoma basocelular o espinocelular de piel o carcinoma in situ de cuello uterino tratado con éxito.
- Lesiones intra o extraaxiales preexistentes según la evaluación realizada por una exploración de RM interpretada centralmente durante el periodo de selección.