

## Resumen de los resultados del ensayo clínico

### GENERATION HD 1: un estudio de 2 años de duración del tominersen en adultos con enfermedad de Huntington

Consulte el final del resumen para conocer el título completo de este estudio.

#### Acerca de este resumen

Este es un resumen de los resultados de un ensayo clínico (llamado “estudio” en este documento), redactado para las siguientes partes interesadas:

- miembros del público y
- personas que participaron en el estudio.

Este resumen se basa en la información conocida en el momento de su redacción.

El estudio se inició en julio de 2019 y la administración de la dosis se interrumpió de forma anticipada, en marzo de 2021, porque el medicamento estudiado no funcionó tan bien como se esperaba. Este resumen se redactó después de la finalización del estudio.

No hay ningún estudio en el que se informen todos los riesgos y beneficios de un medicamento. Se necesitan muchas personas que participen en muchos estudios para averiguar todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden diferir de los de otros estudios del mismo medicamento.

**Esto significa que nadie debe tomar decisiones con base en este resumen; siempre consulte a su médico antes de tomar decisiones sobre su tratamiento.**

#### Contenido del resumen

1. Información general sobre este estudio
2. ¿Quiénes participaron en este estudio?
3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?
4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?
5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?
6. ¿Cómo ayudó este estudio a la investigación?
7. ¿Se prevén otros estudios?
8. ¿Dónde puedo buscar más información?

#### Agradecimiento a las personas que participaron en este estudio

Las personas que participaron en este estudio ayudaron a los investigadores a responder preguntas importantes sobre la enfermedad de Huntington (EH), una enfermedad cerebral heredada y progresiva que causa problemas con el razonamiento, el estado de ánimo y el movimiento. Además, con este estudio, también se ayudó a los investigadores para que respondan preguntas importantes sobre el medicamento experimental estudiado: tominersen.

## Generalidades del estudio y resultados clave

- Este estudio se realizó para probar si el tominersen (el medicamento experimental estudiado) podía desacelerar el empeoramiento de la EH ([eficacia](#)) y para determinar sus [efectos secundarios](#) en adultos con EH.
- El tominersen se administró mediante inyección en la zona lumbar (“[punción lumbar](#)” o “[inyección intratecal](#)”), para administrar el medicamento en el líquido que rodea la médula espinal y el cerebro (llamado “líquido cefalorraquídeo”, “líquido cerebroespinal” o “LCR”). Luego, el medicamento del estudio fluye hasta el cerebro en este líquido.
- En este estudio, se incluyeron 899 personas con [EH manifiesta](#) de 18 países. Argentina, Australia, Austria, Canadá, Chile, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Japón, Países Bajos, Nueva Zelanda, Polonia, la Federación Rusa, España, Suiza, el Reino Unido y los Estados Unidos.
- En el estudio original, se incluyeron 108 personas que recibieron tominersen una vez al mes o cada 2 meses. Según la información nueva proveniente de otro estudio, el esquema de administración de la dosis del tominersen se modificó a una frecuencia de cada 2 meses o cada 4 meses; además, se incluyeron personas nuevas en el estudio.
- En el estudio actualizado, después de que se modificó el esquema de administración de la dosis, 791 personas recibieron tominersen una vez cada 2 meses o una vez cada 4 meses o un [placebo](#) una vez cada 2 meses. Se decidió de manera aleatoria qué tratamiento recibiría cada persona y con qué frecuencia.
- En marzo de 2021, siguiendo una recomendación del [Comité independiente de monitorización de datos \(iDMC, por sus siglas en inglés\)](#), se interrumpió la administración de la dosis en GENERATION HD1. La recomendación se fundamentó en una evaluación en general en la que se ponderaron los beneficios y los riesgos del tratamiento con tominersen.
- Para determinar la eficacia del tominersen, se midieron los cambios en los puntajes de la [Escala unificada compuesta de calificación de la enfermedad de Huntington \(cUHDRS, por sus siglas en inglés\)](#) y de la [Capacidad funcional total \(TFC, por sus siglas en inglés\)](#). Los resultados que se reportan en este documento abarcan hasta la semana 69 (15 meses).
- Los investigadores determinaron que los resultados de la enfermedad fueron peores en las personas del grupo en el recibían tominersen cada 2 meses en comparación con el grupo placebo. El grupo que recibió tominersen cada 4 meses tuvo resultados similares a los del grupo placebo.
- Alrededor de 1 de cada 5 personas (48 de 260 personas) en el grupo que recibía tominersen cada 2 meses experimentó efectos secundarios serios, en comparación con alrededor de 1 de cada 10 personas (25 de 261 personas) en el grupo que recibía tominersen cada 4 meses y alrededor de 1 de cada 10 personas (34 de 260 personas) en el grupo placebo. Esto significa que es posible que el tominersen no causara los efectos secundarios ni los efectos secundarios serios.

La [Escala unificada compuesta de calificación de la enfermedad de Huntington \(cUHDRS\)](#) es una escala de calificación en la que se miden tres cosas: el movimiento, la capacidad para procesar información y la capacidad para realizar actividades diarias. También, puede utilizarse para medir la progresión de la EH.

El término [eficacia](#) se refiere a la capacidad de acción de un medicamento.

Un [Comité independiente de monitorización de datos \(iDMC\)](#) es un comité de expertos independientes e imparciales que revisan los datos del estudio cada 4 o 6 meses, para garantizar la seguridad de los participantes.

Una **inyección intratecal** es un procedimiento en el que se inserta una aguja en la zona lumbar para inyectar un medicamento en el líquido cefalorraquídeo.

Una **punción lumbar** es un procedimiento en el que se inserta una aguja en la zona lumbar para inyectar un medicamento en el líquido cefalorraquídeo (inyección intratecal) o para extraer una muestra de líquido cefalorraquídeo.

La **EH manifiesta** se refiere a un estadio de la EH en el que una persona tiene síntomas motrices (del movimiento) evidentes.

Un **placebo** es una sustancia que se ve igual al medicamento, pero que no contiene ningún principio activo. Es un tratamiento “de simulación” sin efectos físicos conocidos en el cuerpo.

Los **efectos secundarios** son problemas médicos (como los mareos) que ocurren durante el estudio. Esto puede incluir efectos secundarios que no son causados por el medicamento del estudio.

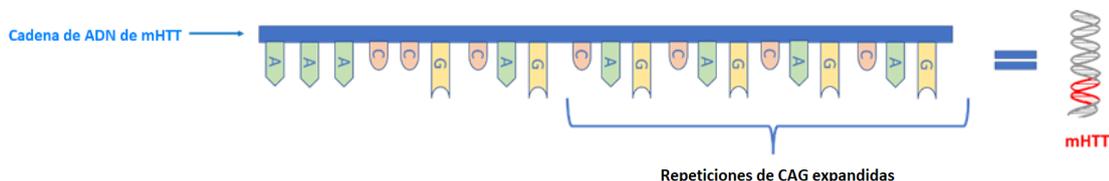
La **Capacidad funcional total (TFC)** es una escala de calificación en la que se mide la función en la EH. Se utiliza para evaluar la capacidad de una persona para trabajar, manejar sus finanzas y realizar tareas domésticas y de cuidado personal.

## 1. Información general sobre este estudio

### ¿Por qué se realizó este estudio?

La EH es una enfermedad hereditaria rara que provoca la ruptura de las células nerviosas en el cerebro y causa problemas con el razonamiento, el estado de ánimo y el movimiento.

En las personas que son portadoras de la EH, incluso aquellas que no muestran ningún síntoma, una proteína llamada huntingtina mutada (mHTT, por sus siglas en inglés) se acumula en el cerebro, lo que causa los síntomas de la EH. La proteína mHTT es una versión tóxica de una proteína que se produce naturalmente llamada proteína huntingtina (HTT, por sus siglas en inglés). Esta proteína es provocada por un error en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de una persona, el “manual de instrucciones para las proteínas” del cuerpo. Este error incluye una extensión anormal de un segmento del ADN conocido como “repetición del trinucleótido CAG” (CAG significa citosina, adenina y guanina [que son tres de los cuatro componentes clave que conforman el ADN]).



La mHTT es una proteína tóxica no deseada que impide que el cerebro funcione con normalidad y puede provocar la pérdida del volumen cerebral a medida que la enfermedad progresa. Esto causa problemas con el razonamiento, el estado de ánimo y el movimiento. Los efectos de la EH empeoran con el paso del tiempo y las personas pueden experimentar problemas relacionados con la discapacidad y la pérdida de la independencia. Las personas con EH pueden necesitar cuidados de enfermería de tiempo completo en los últimos estadios de la enfermedad.

La EH es una enfermedad hereditaria, lo que significa que se transmite de padres a hijos. Todos los hijos de padres con EH tienen un 50 % de probabilidades de heredar la enfermedad. La EH afecta a los hombres y las mujeres por igual y suele diagnosticarse cuando la persona tiene entre 30 y 50 años, cuando empiezan a tener problemas de movimiento, pero esto puede comenzar mucho antes o después. La EH suele ocasionar la muerte alrededor de 15 años después de la aparición de los problemas para moverse; esta es una estimación promedio, pero cada caso individual es diferente.

Actualmente, no existe una cura para la EH ni ninguna manera de evitar que empeore. Con los enfoques actuales, se tiene el objetivo de reducir los síntomas causados por la proteína mHTT, en vez de abordar la causa de la proteína en sí misma; sin embargo, los

investigadores analizan la causa de la EH, con el fin de determinar posibles tratamientos capaces de retrasar el empeoramiento de la enfermedad.

Este estudio se realizó para evaluar un medicamento experimental llamado tominersen, que está diseñado para reducir los niveles de la proteína HTT y la proteína mHTT no deseada en el cerebro que provoca la EH. Se espera que el tominersen retrase la enfermedad o impida que empeore y, en consecuencia, que mejore la calidad de vida.

---

CAG significa citosina, adenina y guanina (que son tres de los cuatro componentes clave que conforman el ADN). Las personas con EH tienen una secuencia de CAG en el ADN que se repite demasiadas veces.

---

## ¿Cuál fue el medicamento estudiado?

---

En el estudio, se evaluó un medicamento llamado “tominersen”.

- Se pronuncia “to-mi-ner-sen”.
- El tominersen está diseñado para reducir la producción de la proteína HTT, incluida la proteína mHTT no deseada.
- Se investiga este medicamento para determinar si puede retrasar el empeoramiento de la enfermedad.

Se comparó el tominersen con un “placebo”.

- El placebo tenía el mismo aspecto que el tominersen, pero no contenía ningún principio activo. Esto significa que no tenía ningún efecto relacionado con un medicamento en el cuerpo.
- Los investigadores compararon el tominersen con un placebo para poder demostrar cuáles eran los beneficios o efectos secundarios reales del medicamento.

---

## ¿Qué querían averiguar los investigadores?

---

- En un estudio previo se demostró que el tominersen puede reducir los niveles de proteína mHTT en personas con EH; esto impulsó la realización de este estudio.
- En este estudio, los investigadores querían investigar qué tan eficaz y seguro era el tominersen en personas con EH manifiesta.
- Los investigadores también querían determinar si había alguna diferencia entre la seguridad o la eficacia del tominersen cuando se administraba cada 2 meses versus cada 4 meses.

**La pregunta principal que los investigadores querían responder era la siguiente:**

1. ¿El tominersen puede retrasar el empeoramiento de los síntomas en personas con EH, mediante la medición de su capacidad para moverse, funcionar y razonar mediante una escala de calificación frecuente en general para la EH (cUHRS o TFC)?

**Otras preguntas que los investigadores querían responder incluían las siguientes:**

2. ¿El tominersen puede retrasar el empeoramiento de la EH en las personas, cuando se analizan por separado las valoraciones del movimiento ([Puntaje motriz total \[TMS, por sus siglas en inglés\]](#)), del razonamiento ([Test de símbolos y dígitos \[SDMT, por sus siglas en inglés\]](#)), [Prueba Stroop de lectura de palabras \[SWR, por sus siglas en inglés\]](#)) y de los síntomas en general ([Impresión clínica global de la gravedad \[CGI-S, por sus](#)

siglas en inglés])?

3. ¿Cómo cambia el tominersen los niveles de proteína mHTT no deseada en el líquido cefalorraquídeo?
4. ¿Cómo cambia el tominersen los niveles de [proteína de cadena ligera de neurofilamentos \(NfL, por sus siglas en inglés\)](#) en el líquido cefalorraquídeo?
5. ¿El tominersen provocó algún cambio en el tamaño de los [ventrículos](#) cerebrales?

---

La [Impresión clínica global de la gravedad \(CGI-S\)](#) es una escala que utilizan los profesionales de la salud para calificar la gravedad de los síntomas de una persona en general.

La [proteína de cadena ligera de neurofilamentos \(NfL\)](#) es un tipo de proteína que se encuentra en las células cerebrales y las neuronas que juega un papel clave en la estructura celular y en la transmisión de señales a través del sistema nervioso.

La [Prueba Stroop de lectura de palabras \(SWR\)](#) es una prueba en la que se mide cuánto tarda una persona para leer un conjunto de números y letras. El [Test de símbolos y dígitos \(SDMT\)](#) es una prueba en la que se mide la concentración y la capacidad para tomar decisiones de una persona.

El [Puntaje motriz total \(TMS\)](#) es una prueba en la que se miden los movimientos de una persona. Los [ventrículos](#) son espacios en el cerebro que están llenos de líquido cefalorraquídeo.

### ¿Qué tipo de estudio fue este?

---

Este fue un [estudio fase 3](#). En este estudio fase 3, un mayor número de personas con EH recibió tominersen o un placebo. El objetivo era determinar si el tominersen podía retrasar el empeoramiento de la EH y descubrir los efectos secundarios del tominersen. Para decidir luego si se puede aprobar el tratamiento para las personas con EH.

Se trató de un estudio “aleatorizado”. Esto significa que, con una computadora, se decidió de manera aleatoria si las personas recibirían el tominersen cada 2 meses o cada 4 meses. La elección de manera aleatoria de la frecuencia con la que las personas recibirían el medicamento hace más probable que los tipos de personas de ambos grupos (p. ej., personas de diferentes edades o razas) sean una combinación similar. Después de ser asignadas de manera aleatoria a un grupo, las personas permanecieron en ese grupo durante el transcurso del estudio. Además de la frecuencia de administración del medicamento, todos los demás aspectos de la atención fueron los mismos entre los grupos.

---

En un [estudio fase 3](#) se evalúa qué tan eficaz y seguro es un tratamiento nuevo en un mayor número de personas y se compara el tratamiento con los que ya están disponibles, o bien con un placebo.

### ¿Cuándo y dónde se realizó el estudio?

---

En el protocolo original, el estudio comenzó en enero de 2019; sin embargo, debido a ciertos resultados de un estudio diferente, los investigadores decidieron cambiar el protocolo y actualizar el diseño del estudio con un nuevo esquema de administración de la dosis de tominersen. En el protocolo enmendado, este estudio comenzó en julio de 2019 y continuó hasta mayo de 2022 (la última visita del último paciente), aunque la administración de la dosis se interrumpió de forma anticipada en marzo de 2021. En este resumen, se incluyen los resultados hasta marzo de 2021, cuando la administración de la dosis se interrumpió de forma anticipada a partir de una recomendación del iDMC. La recomendación se fundamentó en una evaluación en general en la que se ponderaron los beneficios y los riesgos del tratamiento con tominersen. Este resumen se redactó después de la finalización del estudio.

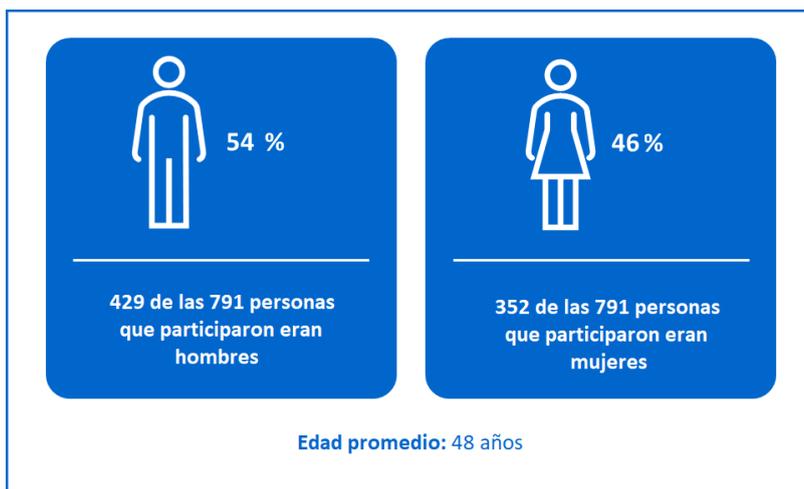
El estudio se realizó en 97 centros del estudio en 18 países. En el siguiente mapa, se muestran los países en los que se realizó el estudio.



## 2. ¿Quiénes participaron en este estudio?

En el protocolo original, 108 personas con EH manifiesta participaron en el estudio y, en el protocolo enmendado, participaron 791 personas con EH manifiesta. En total, participaron 899 personas con EH manifiesta. Sin embargo, 10 personas no recibieron ningún tratamiento debido a varias razones.

A continuación, se brinda más información sobre las personas que participaron.



Las personas podían participar en el estudio si cumplían las siguientes condiciones:	Las personas no podían participar en el estudio si cumplían las siguientes condiciones:
 Tenían EH.	 Tenían alguna condición médica seria (diferente a la EH).
 Tenían entre 25 y 65 años.	 Tenían infecciones que requerían antibióticos.
 Podrían leer y caminar.	 Alguna vez tuvieron un diagnóstico de migraña.
	 Estaban embarazadas o en período de lactancia o pretendían quedar embarazadas durante el estudio o en los 5 meses siguientes a la última dosis del medicamento.

### 3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?

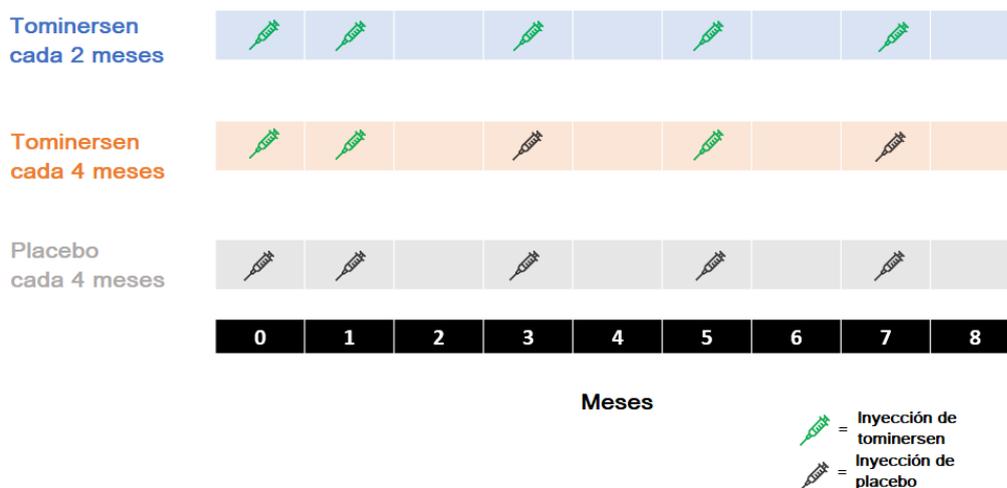
En el estudio original, se incluyeron 108 personas que recibieron tominersen una vez al mes o cada 2 meses. Según la información nueva proveniente de otro estudio, el esquema de administración de la dosis del tominersen se modificó a una frecuencia de cada 2 meses o cada 4 meses; además, se incluyeron personas nuevas en el estudio.

En el estudio actualizado, 781 personas recibieron tominersen. Se seleccionó a las personas al azar para recibir tominersen cada 2 meses o cada 4 meses.

Los grupos de tratamiento eran los siguientes:

- tominersen 120 mg cada 2 meses
- tominersen 120 mg cada 4 meses
- placebo cada 2 meses

**Nota:** Al inicio del estudio, las personas en ambos grupos de tratamiento con tominersen recibieron la primera dosis de tominersen seguida de la segunda dosis después de un mes. Las personas que recibieron tominersen cada 4 meses también recibieron una inyección de placebo cada 2 meses.

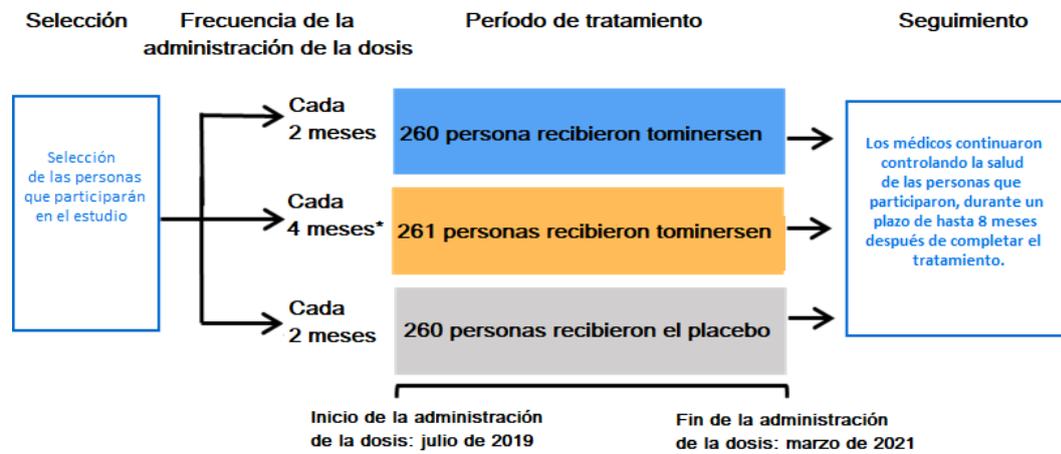


**Nota:** En esta figura, solo se presentan los primeros 8 meses de la administración de la dosis.

En todos los grupos de tratamiento con tominersen, se administró el tominersen o un placebo mediante inyección en la zona lumbar (“punción lumbar” o “inyección intratecal”), para administrar el medicamento en el líquido alrededor de la médula espinal y el cerebro, llamado “líquido cefalorraquídeo” o “LCR”. Luego, el medicamento fluye hasta el cerebro en este líquido.

Originalmente, se planeó que las personas en este estudio recibieran tominersen o un placebo durante 26 meses aproximadamente. Debido a la finalización anticipada del estudio, aproximadamente el 70 % de las personas había recibido el tominersen o un placebo durante 69 semanas (15 meses) en promedio.

A continuación, encontrarán más información sobre lo que sucedió en el estudio.



\* Este grupo de tratamiento recibió una inyección de placebo cada 2 meses.

## 4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

En esta sección, solo se muestran los resultados claves del estudio. Puede buscar información sobre todos los demás resultados en los sitios web al final del estudio (consulte “¿Dónde puedo buscar más información?”).

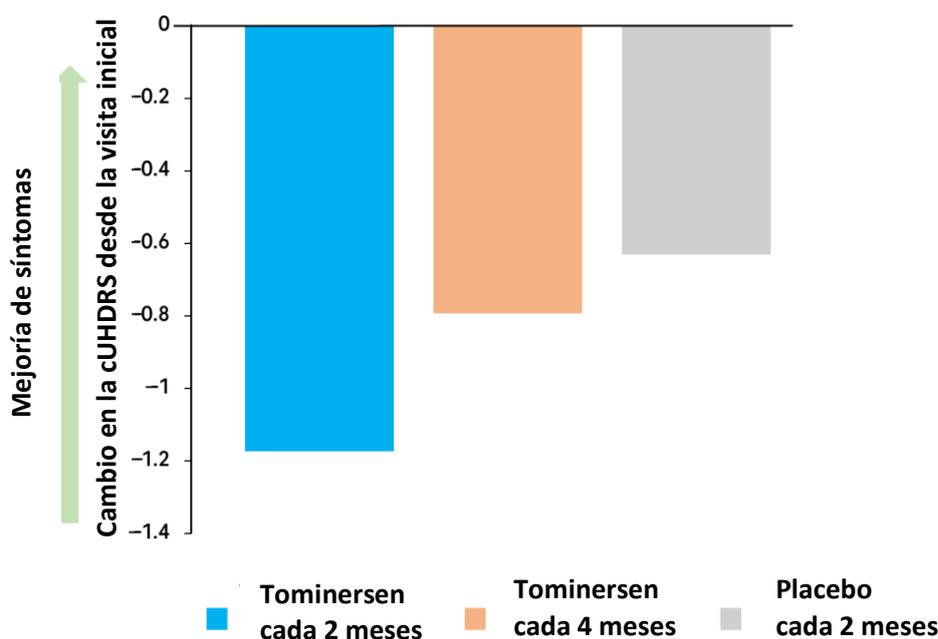
**Pregunta 1:** ¿El tominersen puede retrasar el empeoramiento de la EH en personas con EH, mediante la medición de su capacidad para moverse y razonar con una escala de calificación frecuente en general para la EH (cUHDRS o TFC)?

Los investigadores querían averiguar qué efecto tenía el tominersen en los puntajes de cUHDRS y TFC.

El hallazgo principal fue que, después de 69 semanas, el grupo que recibía tominersen cada 2 meses no obtuvo ningún beneficio en comparación con el grupo placebo. aparentemente, esas personas estaban peor que las del grupo placebo. Quienes recibieron tominersen cada 4 meses tuvieron resultados similares a los que recibieron un placebo.

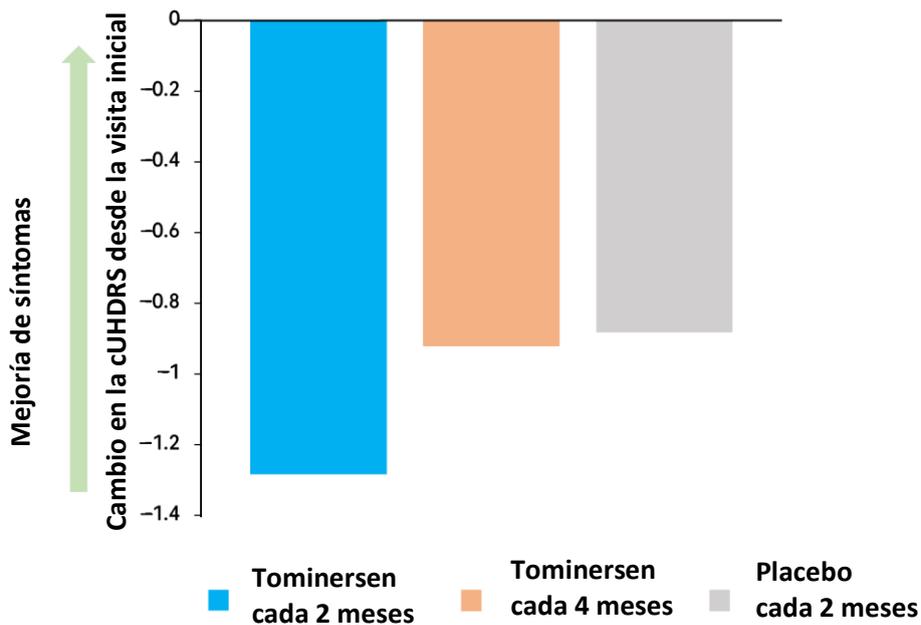
- Los puntajes de cUHDRS y TFC para el grupo que recibió tominersen cada 2 meses fueron peores que los del grupo placebo después de 69 semanas.
- Los puntajes de cUHDRS y TFC para el grupo que recibió tominersen cada 4 meses fueron similares a los del grupo placebo después de 69 semanas.

### Puntaje de cUHDRS en la semana 69 en todos los grupos de tratamiento



---

### Puntaje de TFC en la semana 69 en todos los grupos de tratamiento



**Pregunta 2:** ¿El tominersen puede retrasar el empeoramiento de la EH, cuando se analizan por separado las valoraciones del movimiento (TMS), del razonamiento (SDMT y SWR) y de los síntomas en general (CGI-S)?

---

Los investigadores querían averiguar qué efecto tenía el tominersen en los puntajes de TMS, SDMT, SWR y CGI-S en la semana 69.

- Los puntajes de SDMT y SWR del grupo que recibió tominersen cada 2 meses fueron peores que los del grupo placebo. Esto significa que el grupo que recibió tominersen cada 2 meses, en promedio, obtuvo peores resultados que el grupo placebo en las escalas de valoración del razonamiento y de la capacidad para procesar información.
- Los puntajes de TMS del grupo que recibió tominersen cada 2 meses fueron similares a los del grupo placebo. Esto significa que el grupo que recibió tominersen cada 2 meses obtuvo puntajes similares a los del grupo placebo en las escalas de valoración de la capacidad para moverse.
- Los puntajes de CGI-S del grupo que recibió tominersen cada 2 meses fueron similares a los del grupo placebo. Esto significa que el grupo que recibió tominersen cada 2 meses obtuvo puntajes similares a los del grupo placebo en las escalas de valoración de la progresión de la enfermedad en general.
- Los puntajes de TMS, SDMT, SWR y CGI-S del grupo que recibió tominersen cada 4 meses fueron similares a los del grupo placebo. Esto significa que el grupo que recibía tominersen cada 4 meses obtuvo puntajes similares a los del grupo placebo en las escalas de valoración de la capacidad para moverse, pensar y procesar información, así como de la progresión de la enfermedad en general.

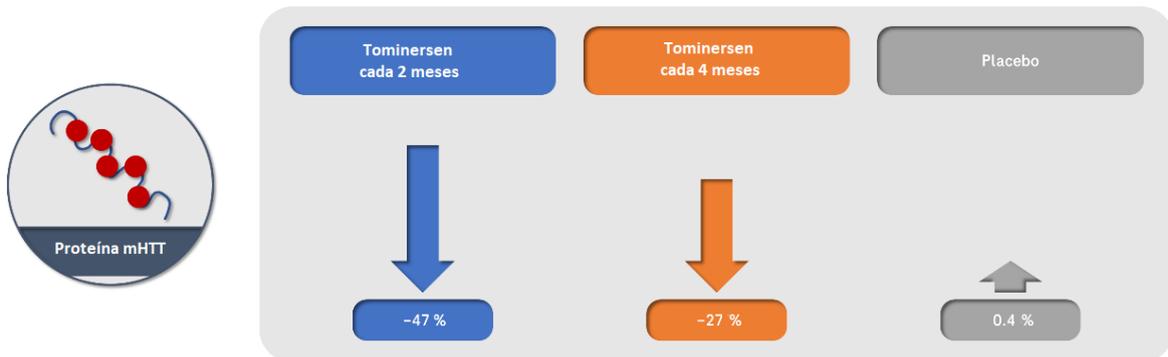
---

### Pregunta 3: ¿Cómo cambia el tominersen los niveles de proteína mHTT no deseada en el líquido cefalorraquídeo?

---

El tominersen se diseñó para reducir la cantidad de proteína mHTT que se produce en personas con EH. Los investigadores querían averiguar la cantidad de proteína mHTT presente en el líquido cefalorraquídeo de las personas con EH tratadas con tominersen cada 2 meses o cada 4 meses o un placebo después de 69 semanas.

- En la semana 69, los niveles de proteína mHTT disminuyeron un 47 % en el grupo que recibía tominersen cada 2 meses, un 27 % en el grupo que recibía tominersen cada 4 meses y aumentaron un 0,4 % en el grupo placebo.

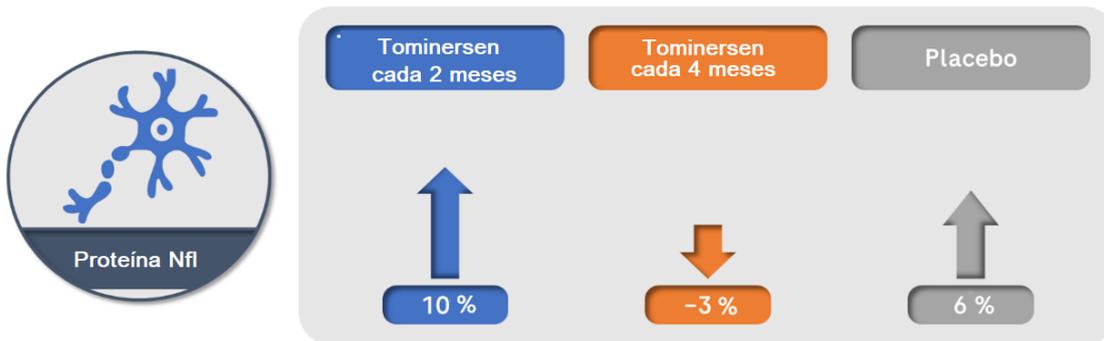


**Nota:** Las flechas que apuntan hacia abajo representan una disminución en los niveles de proteína mHTT. La flecha que apunta hacia arriba representa un incremento en los niveles de proteína mHTT.

### Pregunta 4: ¿Cómo cambia el tominersen los niveles de proteína NfL en el líquido cefalorraquídeo?

El aumento de los niveles de proteína NfL indica que se produjo una lesión en las neuronas del cerebro que puede reflejar daño cerebral. Los investigadores querían averiguar qué efecto tenía el tominersen en la proteína NfL en la semana 69.

- En la semana 69, los niveles de proteína NfL en el líquido cefalorraquídeo aumentaron un 10 % en el grupo que recibía tominersen cada 2 meses, disminuyeron un 3 % en el grupo que recibía tominersen cada 4 meses y aumentaron un 6 % en el grupo placebo.
- En comparación con el grupo placebo, se produjo un aumento del 4 % en el grupo que recibía tominersen cada 2 meses y una reducción del 9 % en el grupo que recibía tominersen cada 4 meses.
- En la semana 21, los niveles de proteína NfL en el grupo que recibía tominersen cada 2 meses aumentaron, pero regresaron a niveles similares a los del grupo placebo de forma gradual.

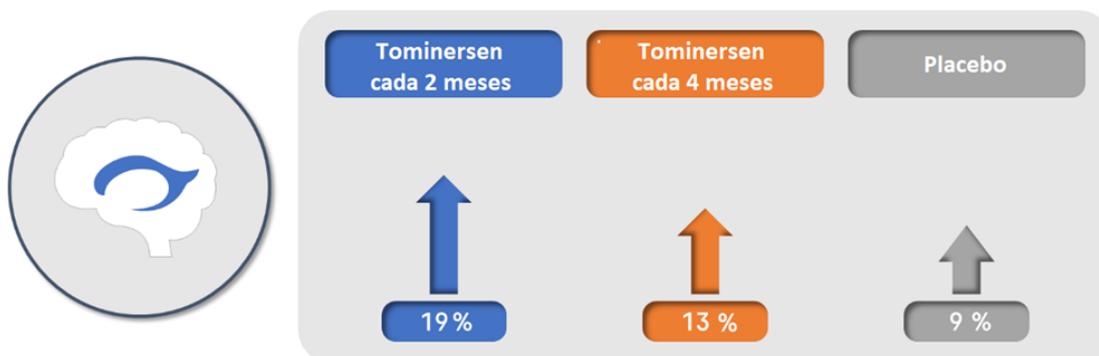


**Nota:** Las flechas que apuntan hacia arriba representan un incremento en los niveles de proteína NfL en el líquido cefalorraquídeo. La flecha que apunta hacia abajo representan una disminución en los niveles de proteína NfL.

**Pregunta 5:** ¿El tominersen provocó algún cambio en el tamaño de los ventrículos cerebrales?

Los investigadores querían averiguar si el tominersen provocó algún cambio en el tamaño de los ventrículos cerebrales entre el inicio del estudio y la semana 69 del estudio.

- En la semana 69, el **volumen ventricular** aumentó un 19 % en el grupo que recibía tominersen cada 2 meses, un 13 % en el grupo que recibía tominersen cada 4 meses y un 9 % en el grupo placebo.
- En comparación con el grupo placebo, el volumen ventricular aumentó un 11 % en el grupo que recibía tominersen cada 2 meses y un 5 % en el grupo que recibía tominersen cada 4 meses.
- No queda claro cuál es la causa ni el significado de estos incrementos en el volumen ventricular.



**Nota:** Las flechas que apuntan hacia arriba representan un incremento en el volumen ventricular.

El término **volumen ventricular** hace referencia al tamaño de los ventrículos.

## 5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?

Los efectos secundarios son problemas médicos (como los mareos) que ocurren durante el estudio. Estos pueden incluir efectos secundarios que quizás no sean causados por el medicamento del estudio.

- Como el médico del estudio no sabe si la persona toma el placebo o el medicamento, todos los posibles problemas de salud durante el estudio (p. ej., una cefalea o una caída) se consideran efectos secundarios, aunque, en el caso del placebo, no serían provocados por el medicamento. Esta es una práctica estándar para considerar los efectos secundarios.
- Se describen en el resumen porque son los que se reportaron con más frecuencia en el estudio.
- La mayoría de las personas en este estudio tuvieron, al menos, un efecto secundario.
- No todas las personas presentaron todos los efectos secundarios enumerados en este resumen.
- Es importante tener en cuenta que los efectos secundarios que aquí se reportan son únicamente de este estudio. Por lo tanto, los efectos secundarios que se muestran aquí pueden diferir de los observados en otros estudios.
- Las personas también pueden experimentar más de un efecto secundario.

**Nota:** Aún, no se ha establecido completamente la relación entre el tominersen y la causa de estos efectos secundarios.

Los efectos secundarios serios y frecuentes que ocurrieron durante el estudio se enumeran en las siguientes secciones.

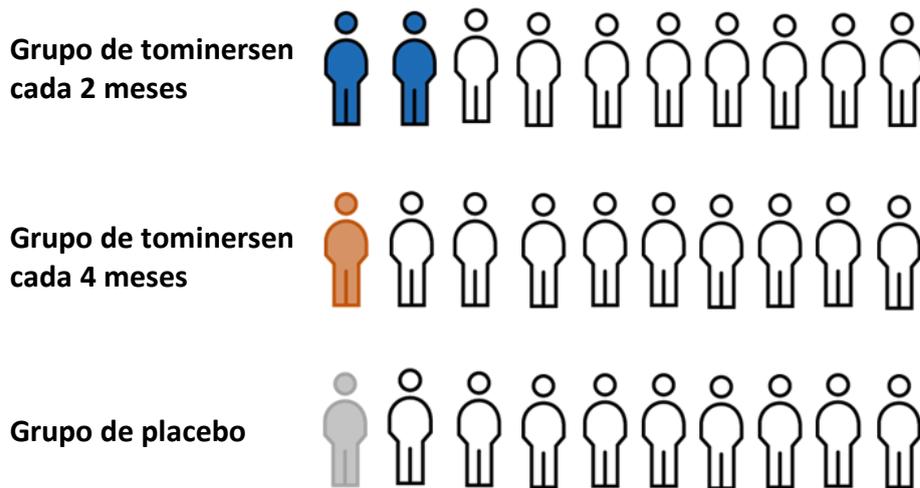
### Efectos secundarios serios

Se considera que un efecto secundario es “serio” si es potencialmente mortal, necesita atención hospitalaria, causa problemas duraderos o la muerte o se considera clínicamente importante. Los efectos secundarios serios pueden incluir efectos secundarios que quizás no sean causados por el medicamento del estudio.

Durante este estudio, el número de efectos secundarios serios fue mayor en el grupo que recibía tominersen cada 2 meses en comparación con en el grupo que recibía tominersen cada 4 meses y el grupo placebo. Esto incluye los efectos secundarios que quizás no fueron causados por el tominersen. El número de personas de cada grupo que tuvieron efectos secundarios serios fue el siguiente:

- 48 (19 %) de 260 personas en el grupo que recibía tominersen cada 2 meses.
- 25 (10 %) de 261 personas en el grupo que recibía tominersen cada 4 meses.
- 34 (13 %) de 260 personas en el grupo placebo.

### Proporción de personas con efectos secundarios serios



En la siguiente tabla, se muestra un resumen de los efectos secundarios serios.

Efectos secundarios serios reportados en este estudio*	Grupo que tomaba tominersen cada 2 meses (260 personas en total)	Grupo que tomaba tominersen cada 4 meses (261 personas en total)	Grupo placebo (260 personas en total)
Intento de suicidio	2 % (5 de 260)	0,4 % (1 de 261)	1 % (3 de 260)
Pensamientos suicidas	1 % (2 de 260)	0,4 % (1 de 261)	0,4 % (1 de 260)
Síntomas después de la punción lumbar, como dolor, cefaleas y náuseas	1 % (3 de 260)	0 % (0 de 261)	0,4 % (1 de 260)
Caídas	0,4 % (1 de 260)	0 % (0 de 261)	1 % (2 de 260)
Fractura del brazo	0,4 % (1 de 260)	0,4 % (1 de 261)	0,4 % (1 de 260)
Hemorragia entre el cráneo y el cerebro (hematoma subdural)	1 % (3 de 260)	0 % (0 de 261)	0 % (0 de 260)
Fractura de la espinilla	0,4 % (1 de 260)	0 % (0 de 261)	1 % (2 de 260)

\* Si más de dos personas en cualquier grupo del ensayo experimentaron ese efecto secundario.

Las personas también pueden experimentar más de un efecto secundario y pueden ser efectos secundarios serios o no serios.

Algunas personas del estudio murieron debido a efectos secundarios posiblemente relacionados con el medicamento del estudio. Estos fueron los siguientes:

- 1 de 260 personas en el grupo que recibía tominersen cada 2 meses murió por [asfixia](#).
- 2 de 261 personas en el grupo que recibía tominersen cada 4 meses murieron debido a una causa desconocida y a un ataque al corazón.
- 3 de 260 personas en el grupo placebo murieron por suicidio asistido, suicidio cumplimentado y ahogamiento.

Durante el estudio, algunas personas decidieron dejar de tomar el medicamento debido a los efectos secundarios.

- 6 de 260 personas en el grupo que recibía tominersen cada 2 meses.
- 4 de 261 personas en el grupo que recibía tominersen cada 4 meses.
- 3 de 260 personas en el grupo placebo.

---

La [asfixia](#) es una condición en la que el cuerpo no recibe suficiente oxígeno.

### Efectos secundarios más frecuentes

---

Alrededor de 9 de cada 10 personas en los grupos de tominersen y placebo tuvieron un efecto secundario que no se consideró serio.

En la siguiente tabla, se muestran los efectos secundarios más frecuentes que se reportaron en más del 5 % de las personas. Estos son los efectos secundarios más frecuentes en todos los grupos de tratamiento. Algunas personas tuvieron más de un efecto secundario. Esto significa que se los incluye en más de una fila de la tabla.

<b>Efectos secundarios más frecuentes reportados en este estudio*</b>	<b>Grupo que tomaba tominersen cada 2 meses</b> (260 personas en total)	<b>Grupo que tomaba tominersen cada 4 meses</b> (261 personas en total)	<b>Grupo placebo</b> (260 personas en total)
Caídas	25 % (66 de 260)	23 % (61 de 261)	30 % (77 de 260)
Cefalea y sensación de malestar después de la punción lumbar	10 % (27 de 260)	7 % (18 de 261)	8 % (21 de 260)
Dolor debido al 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)
Cefalea	24 % (61 de 260)	22 % (57 de 261)	23 % (59 de 260)
Mareos	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)
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 sitio 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.

### Otros efectos secundarios

Puede buscar información sobre otros efectos secundarios (no incluidos en las secciones anteriores) en los sitios web enumerados al final de este resumen (consulte “[¿Dónde puedo buscar más información?](#)”).

## 6. ¿Cómo ayudó este estudio a la investigación?

La información que se presenta aquí proviene un único estudio de 791 personas con EH manifiesta. Con estos resultados, se ayudó a los investigadores a que conozcan más sobre la eficacia y la seguridad del tominersen en la EH.

En este estudio, se demostró que 120 mg de tominersen administrados cada 2 o 4 meses no eran eficaces para retrasar la progresión de la enfermedad en este grupo de personas con EH. En este estudio, las personas recibieron tominersen cada 2 meses o cada 4 meses o un placebo. En general, se demostró en los resultados que las personas que recibieron tominersen cada 2 meses tuvieron peores resultados de la enfermedad en comparación con quienes recibieron un placebo. Las personas que recibieron tominersen cada 4 meses tuvieron resultados similares a quienes recibieron un placebo.

No se reportaron nuevas dudas sobre la seguridad. Alrededor de 1 de cada 5 personas (48 de 260 personas) en el grupo que recibía tominersen cada 2 meses experimentó efectos secundarios serios, en comparación con alrededor de 1 de cada 10 personas (25 de 261 personas) en el grupo que recibía tominersen cada 4 meses y alrededor de 1 de cada 10 personas (34 de 260 personas) en el grupo placebo.

Los efectos secundarios más frecuentes en todos los grupos de tratamiento fueron caídas, cefalea y sensación de malestar después de la punción lumbar; dolor debido al procedimiento de inyección; hematomas (contusión), cefalea; mareos; resfriado (nasofaringitis); dolor de espalda; dolor en una o más articulaciones del cuerpo (artralgia); dolor en las extremidades; dolor en el sitio de la punción; diarrea; vómitos y náuseas.

En general, en este estudio no se alcanzó el objetivo de retrasar el empeoramiento de la EH. Sin embargo, los investigadores querían saber si el tominersen podía ayudar a cualquiera de las personas involucradas en el estudio. Para responder esta pregunta, después de que se realizara el estudio, los investigadores volvieron a analizar los datos; esto se denomina un análisis *“post hoc”*. Los investigadores dividieron los datos justo a la mitad, con base en la edad de las personas (mayores o menores de 48 años) y [el puntaje del producto de CAG por la edad \(CAP, por sus siglas en inglés\)](#) (puntaje de CAP alto versus puntaje de CAP bajo; el puntaje de CAP es una medida que utilizan los profesionales de la salud y los científicos que toma en consideración la edad de la persona y el número de repeticiones de CAG. Es una manera de estimar la exposición crónica de una persona a los efectos nocivos del gen mutante de la EH. Luego, los investigadores dividieron los datos en cuatro grupos distintos conocidos como “subgrupos”. Estos fueron: menor edad/CAP bajo, menor edad/CAP alto, mayor edad/CAP bajo y mayor edad/CAP alto.

En los resultados de los análisis *post hoc*, se observó que las personas que recibieron tominersen cada 4 meses, las del **subgrupo de menor edad y CAP bajo pudieron obtener un beneficio del tominersen**. Sus puntajes de cUHDS y TFC fueron ligeramente mejores en comparación con el grupo que recibió el placebo.

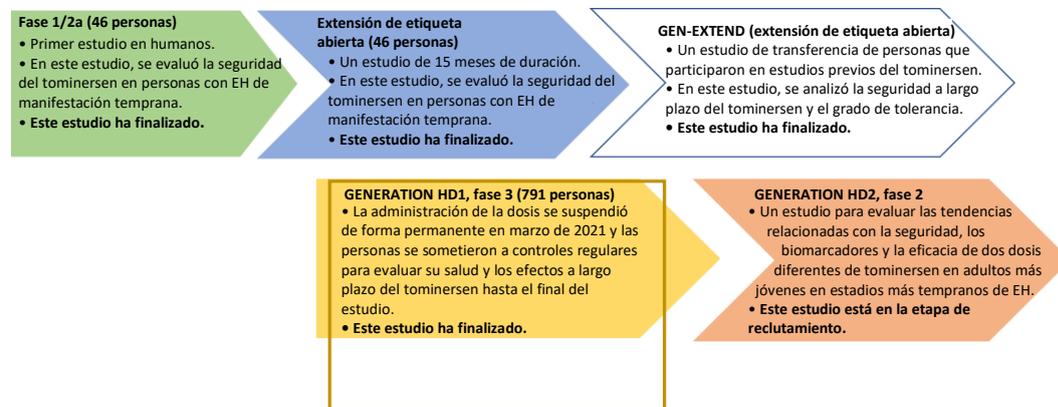
Cabe destacar que los análisis *post hoc* se realizan después de divulgar los datos, lo que significa que dichos hallazgos no son definitivos y pueden ser resultados fortuitos y, por ende, se los debe confirmar. Los resultados de este estudio impulsaron a los investigadores a seguir analizando los efectos del tominersen en adultos más jóvenes en estadios más tempranos de la EH.

No hay ningún estudio en el que se informen todos los riesgos y beneficios de un medicamento. Se necesitan muchas personas que participen en muchos estudios para averiguar lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden diferir de los de otros estudios del mismo medicamento.

**Esto significa que no debe tomar decisiones con base en este resumen, siempre consulte a su médico antes de tomar decisiones sobre su tratamiento.**

## 7. ¿Se prevén otros estudios?

Aunque este fue un estudio fase 3 en el que se evaluó la eficacia y la seguridad del tominersen en personas con EH manifiesta, **los hallazgos de este estudio impulsaron a los investigadores a seguir investigando el tominersen en un estudio de fase 2 llamado GENERATION HD2, en el que el objetivo es evaluar dosis más bajas de tominersen en adultos más jóvenes con estadios más tempranos de la EH.**



Los **biomarcadores** son signos o sustancias en el cuerpo indicativos de un proceso de una enfermedad.

## 8. ¿Dónde puedo buscar más información?

Puede buscar más información sobre este estudio en los sitios webs enumerados a continuación:

- Para obtener más información sobre este estudio, visite:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03761849>  
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002987-14/results>  
<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/hd/a-study-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-intrate-26435.html>
- Para obtener más información sobre el estudio fase 1/2a, visite:  
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02519036?term=NCT02519036&rank=1>
- Para obtener más información sobre la extensión de etiqueta abierta del estudio fase 1/2a, visite:  
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03342053?term=NCT03342053&rank=1>
- Para obtener más información sobre el estudio de evolución natural de la EH, visite:  
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03664804?term=NCT03664804&rank=1>
- Para obtener más información sobre el estudio GEN-PEAK:  
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04000594?term=NCT04000594&rank=1>

### ¿Con quién puedo comunicarme si tengo preguntas sobre este estudio?

---

Si tiene más preguntas después de leer este resumen:

- Visite la plataforma ForPatients y complete el formulario de contacto en la siguiente dirección:  
<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/hd/a-study-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-intrate-26435.html>
- Si tiene más preguntas sobre el contenido de este resumen del ensayo clínico, comuníquese con Información Médica de Roche en su país a través del formulario de contacto; el enlace aparece arriba. Si desea obtener más información sobre la enfermedad de Huntington y apoyo que puede estar disponible en su comunidad para usted y su familia, comuníquese con la organización de pacientes local.

Si participó de este estudio y tiene preguntas sobre los resultados:

- hable con el médico del estudio o el personal del hospital o de la clínica del estudio.

Si tiene preguntas sobre su propio tratamiento:

- hable con el médico a cargo de su tratamiento.

## ¿Quién organizó y financió este estudio?

---

F. Hoffmann-La Roche Ltd, que tiene sus sedes centrales en Basilea, Suiza, organizó y financió este estudio.

## Título completo del estudio y otra información de identificación

---

El título completo del estudio es el siguiente: “Estudio para evaluar la eficacia y la seguridad de RO7234292 (RG6042) administrado por vía intratecal en participantes con enfermedad de Huntington manifiesta”.

- Este estudio se conoce como “GENERATION HD1”.
- El número de protocolo de este estudio es el siguiente: BN40423.
- El identificador de ClinicalTrials.gov de este estudio es el siguiente: NCT03761849.
- El número de EudraCT de este estudio es el siguiente: 2018-002987-14.

## Glosario

---

- La **asfixia** es una condición en la que el cuerpo no recibe suficiente oxígeno.
- Los **biomarcadores** son signos o sustancias en el cuerpo indicativos de un proceso de una enfermedad.
- **CAG** significa citosina, adenina y guanina (que son tres de los cuatro componentes clave que conforman el ADN). Las personas con EH tienen una secuencia de CAG en el ADN que se repite demasiadas veces.
- El **puntaje del producto de CAG por la edad (CAP)** es una medida que utilizan los profesionales de la salud y los científicos que toma en consideración la edad de la persona y el número de repeticiones de CAG. Es una manera de estimar la exposición crónica de una persona a los efectos nocivos del gen de la huntingtina mutante.
- La **Impresión clínica global de la gravedad (CGI-S)** es una escala que utilizan los profesionales de la salud para calificar la gravedad de los síntomas de una persona en general.
- La **Escala unificada compuesta de calificación de la enfermedad de Huntington (cUHDRS)** es una escala de calificación en la que se miden tres cosas: el movimiento, la capacidad para procesar información y la capacidad para realizar actividades diarias. También, puede utilizarse para medir la progresión de la EH.
- El término **eficacia** se refiere a la capacidad de acción de un medicamento.
- Un **Comité independiente de monitorización de datos (iDMC)** es un comité de expertos independientes e imparciales que revisan los datos del estudio cada 4 o 6 meses, para garantizar la seguridad de los participantes.
- Una **inyección intratecal** es un procedimiento en el que se inserta una aguja en la zona lumbar para inyectar un medicamento en el líquido cefalorraquídeo.
- Una **punción lumbar** es un procedimiento en el que se inserta una aguja en la zona lumbar para inyectar un medicamento en el líquido cefalorraquídeo (inyección intratecal) o para extraer una muestra de líquido cefalorraquídeo.
- La **EH manifiesta** se refiere a un estadio de la EH en el que una persona tiene síntomas motrices (del movimiento) evidentes.
- La **proteína huntingtina mutada (mHTT)** es una proteína tóxica no deseada que provoca la muerte de la células cerebrales, impide que el cerebro funcione con normalidad y provoca los síntomas de la EH.
- La **proteína de cadena ligera de neurofilamentos (NfL)** es un tipo de proteína que se encuentra en las células cerebrales y las neuronas que juega un papel clave en la estructura celular y en la transmisión de señales a través del sistema nervioso.
- En un **estudio fase 3**, se evalúa la eficacia y la seguridad de un tratamiento nuevo en un mayor número de personas y se compara el tratamiento con los que ya están disponibles o con un placebo.
- Un **placebo** es una sustancia que se ve igual al medicamento, pero que no contiene ningún principio activo. Es un tratamiento “de simulación” sin efectos físicos conocidos en el cuerpo.
- **Aleatorizado** significa que, con una computadora, se decide de manera aleatoria si los participantes recibirán un placebo o el medicamento del estudio.
- Los **efectos secundarios** son problemas médicos (como los mareos) que ocurren durante el estudio. Estos pueden incluir efectos secundarios que no son causados por el medicamento del estudio.

- La **Prueba Stroop de lectura de palabras (SWR)** es una prueba en la que se mide cuánto tarda una persona para leer un conjunto de números y letras.
- El **Test de símbolos y dígitos (SDMT)** es una prueba en la que se mide la concentración y la capacidad para tomar decisiones de una persona.
- La **escala de la Capacidad funcional total (TFC)** es una escala de calificación en la que se mide la función en la EH. Se utiliza para evaluar la capacidad de una persona para trabajar, manejar sus finanzas y realizar tareas domésticas y de cuidado personal.
- El **Puntaje motriz total (TMS)** es una prueba en la que se miden los movimientos de una persona.
- Los **ventrículos** son espacios en el cerebro que están llenos de líquido cefalorraquídeo.
- El término **volumen ventricular** hace referencia al tamaño de los ventrículos.