

Resumen de los resultados de los ensayos

GENERATION HD1: un estudio de 2 años de tominersen en adultos con la Enfermedad de Huntington

Consulte el final del resumen para ver el título completo del estudio.

Acerca de este resumen

Este resumen ofrece los resultados de un ensayo clínico (denominado "estudio" en este documento) y está redactado para:

- personas no especializadas y
- participantes del estudio.

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

El estudio comenzó en julio de 2019, y la administración de la dosis se interrumpió de manera temprana, en marzo de 2021, debido a que el medicamento en estudio no funcionó tan bien como se esperaba. Este resumen se redactó una vez finalizado el estudio.

Ningún estudio puede decirnos todo acerca de los riesgos y los beneficios de un medicamento. Se necesitan muchas personas y muchos estudios para descubrir todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de aquellos de otros estudios sobre el mismo medicamento.

Esto significa que nadie debe tomar decisiones basadas en este resumen; siempre consulte con su médico antes de tomar cualquier decisión sobre su tratamiento.

Contenido del resumen

1. Información general sobre este estudio
2. ¿Quiénes participaron en este estudio?
3. ¿Qué sucedió durante el estudio?
4. ¿Qué resultados se obtuvieron?
5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?
6. ¿Cómo ha contribuido este estudio a la investigación?
7. ¿Está previsto hacer otros estudios?
8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Damos las gracias a quienes participaron en este estudio

Las personas que participaron han ayudado a los investigadores a responder importantes preguntas sobre la enfermedad de Huntington (Huntington's disease, HD), una enfermedad del cerebro progresiva y hereditaria que genera problemas en el pensamiento, el estado ánimo y el movimiento. Además, este estudio también ayudó a los investigadores a responder importantes preguntas sobre el medicamento en investigación estudiado: tominersen.

Descripción general del estudio y resultados clave

- El estudio se realizó para evaluar si tominersen (el medicamento en investigación que se estudia) podría disminuir la velocidad de deterioro por HD ([eficacia](#)), y para conocer sobre sus [efectos secundarios](#) en adultos con HD.
- Tominersen se administró mediante inyección en la espalda baja ("[punción lumbar](#)" o "[inyección intratecal](#)"), en el líquido que rodea la médula espinal y el cerebro (llamado "líquido cefalorraquídeo", "fluido espinal" o "CSF"). Entonces, el medicamento del estudio fluye hacia el cerebro en este líquido.
- Este estudio incluyó a 899 personas con [HD manifiesta](#) en 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 y recibieron tominersen ya sea cada un mes o cada 2 meses. Según nueva información de otro estudio, el cronograma de administración de tominersen se modificó a ya sea cada 2 meses o cada 4 meses, y se incluyeron nuevas personas en el estudio.
- En el estudio actualizado, luego de que se modificara el cronograma de administración, a 791 personas se les administró ya sea tominersen una vez cada 2 meses o una vez cada 4 meses, o bien, un [placebo](#) una vez cada 2 meses. Se decidió aleatoriamente qué tratamiento recibiría cada persona, y con qué frecuencia.
- Conforme a una recomendación de marzo de 2021 del [Comité de Monitoreo de Seguridad de Datos \(Independent Data Monitoring Committee, IDMC\)](#), se detuvo la administración de la dosis en el estudio GENERATION HD1. La recomendación se basó en una evaluación general que consideró los beneficios y los riesgos del tratamiento con tominersen.
- Para evaluar la eficacia de tominersen, se midieron las modificaciones en los puntajes de la [Escala de calificación de la enfermedad de Huntington unificada compuesta \(composite Unified Huntington's Disease Rating Scale, cUHDRS\)](#) y la [Capacidad funcional total \(Total Functional Capacity, TFC\)](#). Los resultados que se han informado aquí corresponden hasta la Semana 69 (15 meses).
- Los investigadores detectaron que las personas en el grupo que recibió tominersen cada 2 meses tenían peores resultados de la enfermedad en comparación con aquellos del grupo de placebo. El grupo que recibió tominersen cada 4 meses tuvo resultados comparables con el grupo de placebo.
- Alrededor de 1 de 5 personas (48 de 260 personas) del grupo al que se le administró tominersen cada 2 meses tuvo efectos secundarios graves, en comparación con alrededor de 1 de 10 personas (25 de 261 personas) del grupo al que se le administró tominersen cada 4 meses y alrededor de 1 de 10 personas (34 de 260 personas) del grupo de placebo. Esto significa que los efectos secundarios o los efectos secundarios graves podrían no haber sido causados por tominersen.

La [Escala de calificación de la enfermedad de Huntington unificada compuesta \(cUHDRS\)](#) es una escala de valoración que mide tres cosas: el movimiento, la habilidad de procesar información y la habilidad para realizar actividades cotidianas. También puede utilizarse para medir la progresión de HD.

[Eficacia](#) significa qué tan bien funciona un medicamento.

Un **Comité de Monitoreo de Seguridad de Datos Independiente (IDMC)** es un comité de expertos independientes y neutrales que evalúan los datos del estudio cada 4–6 meses para garantizar la seguridad de los participantes. Una **inyección intratecal** es un procedimiento por el que se inserta una aguja en la espalda baja para inyectar un medicamento en el líquido cefalorraquídeo.

Una **punción lumbar** es un procedimiento por el que se inserta una aguja en la espalda baja ya sea para inyectar un medicamento en el líquido cefalorraquídeo (inyección intratecal) o para tomar una muestra del líquido cefalorraquídeo.

HD manifiesta se refiere a una etapa de HD en la que la persona tiene síntomas motores (de movimiento) claros. Un **placebo** es una sustancia que parece igual que un medicamento pero no contiene ningún ingrediente activo. Es un "falso" tratamiento que no tiene efectos físicos conocidos en el cuerpo.

Los **efectos secundarios** son problemas médicos (como sentirse mareado) que ocurren duran el estudio. Esto puede incluir efectos secundarios que no son causados por el medicamento del estudio.

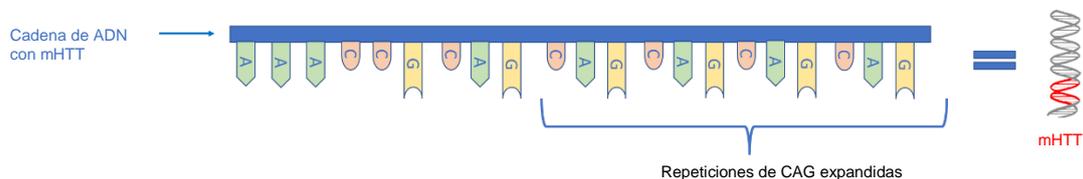
La **Capacidad funcional total (Total Functional Capacity, TFC)** es una escala de valoración que mide la funcionalidad en HD. Se utiliza para evaluar la habilidad de una persona de trabajar, gestionar las finanzas y realizar tareas domésticas y tareas de autocuidado.

1. Información general sobre este estudio

¿Por qué se realizó este estudio?

HD es una enfermedad hereditaria rara que genera problemas en las células nerviosas del cerebro y causa trastornos en el pensamiento, el estado de ánimo y el movimiento.

En personas que son portadoras de HD, incluso aquellas que no presentan síntomas, se acumula en el cerebro una proteína denominada proteína huntingtina mutada (mutant huntingtin, mHTT), lo que genera síntomas de HD. La proteína mHTT es una versión tóxica de una proteína natural denominada proteína huntingtina (HTT). Esto es generado por un error en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de la persona: el "manual de instrucción de proteínas" del cuerpo. Este error incluye una extensión anormal de un segmento del ADN conocida como "repetición de trinucleótidos CAG" (CAG significa citosina-adenina-guanina [los cuales son tres de los cuatro componentes del ADN]).



mHTT es una proteína no deseada tóxica que interrumpe el funcionamiento normal del cerebro y puede generar pérdida de volumen cerebral a medida que la enfermedad avanza. Esto genera problemas en el pensamiento, el estado de ánimo y el movimiento. Los efectos de HD empeoran a través del tiempo, y las personas pueden terminar teniendo problemas de discapacidad y pérdida de independencia. Las personas con HD pueden necesitar cuidados de enfermería de tiempo completo en etapas más avanzadas de la enfermedad.

La HD es una enfermedad hereditaria, lo que significa que es transmitido de padres a hijos. Cada hijo de un padre con HD tiene 50 % de probabilidades de tener la enfermedad. La HD afecta a hombres y mujeres por igual y generalmente se diagnostica cuando la persona tiene entre 30 y 50 años de edad, cuando comienza a tener problemas con el movimiento, pero este puede comenzar mucho antes o más tarde. Por lo general, la HD provoca la muerte alrededor de 15 años luego de que

comienzan los problemas de movimiento; este es una estimación promedio, pero cada caso es diferente.

Actualmente, no existe una cura para la HD o alguna manera de evitar el empeoramiento. Los enfoques actuales apuntan a reducir los síntomas causados por la proteína mHTT, en lugar de apuntar a la causa de la proteína mHTT en sí. Sin embargo, los investigadores están buscando qué es lo que causa la HD para encontrar posibles tratamientos que puedan retrasar el empeoramiento de la enfermedad.

Este estudio fue realizado para observar un medicamento en investigación denominado tominersen, diseñado para disminuir los niveles de la proteína HTT y la proteína mHTT no deseada en el cerebro que causa la HD. Se espera que tominersen pueda retrasar el empeoramiento de la enfermedad y, por lo tanto, mejorar la vida de las personas.

CAG significa citosina, adenina y guanina [los cuales son tres de los cuatro componentes del ADN]. Las personas con HD tienen una secuencia de CAG en su ADN que se repite muchas veces.

¿Cuál fue el medicamento en estudio?

Un medicamento denominado "tominersen" fue el foco de este estudio.

- Se pronuncia "to-mi-ner-sen".
- Tominersen está diseñado para reducir la producción de la proteína HTT, incluida la proteína mHTT no deseada.
- Se está investigando para ver si puede retrasar el empeoramiento de la enfermedad.

Tominersen se comparó con un "placebo".

- El placebo parecía igual a tominersen pero no contenía ninguna sustancia activa. Esto significa que no producía ningún efecto relacionado con el medicamento en el organismo.
- Los investigadores compararon tominersen con el placebo para poder demostrar qué beneficios o efectos secundarios son efectivamente generados por el medicamento.

¿Qué querían averiguar los investigadores?

- Un estudio previo demostró que tominersen puede disminuir el nivel de la proteína mHTT en personas con HD e impulsó en lanzamiento de este estudio.
- En este estudio, los investigadores quisieron evaluar qué tan efectivo y seguro era tominersen en personas con HD manifiesta.
- Los investigadores también quisieron averiguar si había diferencia en la seguridad o la efectividad de tominersen cuando a las personas se les administraba tominersen cada 2 meses en comparación con cada 4 meses.

La pregunta principal que los investigadores querían responder era:

1. ¿Puede tomínersen retrasar la velocidad de empeoramiento de los síntomas en las personas con HD, al medir sus movimientos, las habilidades funcionales y habilidades del pensamiento mediante una escala de valoración de HD de descripción general común (cUHDRS o TFC)?

Otras preguntas que los investigadores querían responder fueron:

2. ¿Puede tomínersen retrasar la velocidad de empeoramiento de la HD en las personas al observar las mediciones por separado de movimiento ([Puntaje de la función motora total \[Total Motor Score, TMS\]](#)), pensamiento ([Prueba de Modalidades de Dígitos y Símbolos \[Symbol Digit Modalities Test, SDMT\]](#)), [Prueba de lectura de palabras de Stroop \[Stroop Word Reading, SWR\]](#) y síntomas en general ([Gravedad-Impresión global clínica \[Clinical Global Impression-Severity, CGI-S\]](#))?
3. ¿Cómo modifica tomínersen la cantidad de los niveles de proteína mHTT no deseada en el líquido cefalorraquídeo?
4. ¿Cómo modifica tomínersen la cantidad de los niveles de [proteína de cadena ligera de neurofilamento \(neurofilament light protein, NfL\)](#) en el líquido cefalorraquídeo?
5. ¿Tomínersen causa algún cambio en el tamaño de los [ventrículos cerebrales](#)?

[CGI-S](#) es una escala utilizada por los médicos para calificar la gravedad de los síntomas de una persona en general.

[NfL](#) es un tipo de proteína que se encuentra en las células del cerebro y las neuronas que juega un papel fundamental en la estructura de la célula y al enviar señales a través del sistema nervioso.

[SWR](#) es una prueba que evalúa cuánto tiempo le toma a una persona leer un número determinado de palabras.

[SDMT](#) es una prueba que evalúa la habilidad de tomar decisiones y de concentración de una persona.

[TMS](#) es una prueba que evalúa los movimientos de una persona.

Los [ventrículos](#) son los espacios del cerebro que están llenos de líquido cefalorraquídeo.

¿Qué tipo de estudio era?

Este [estudio era de fase 3](#). En este estudio de fase 3, un número mayor de personas con HD recibieron tomínersen o un placebo. Esto fue para determinar si tomínersen podía retrasar la velocidad de empeoramiento de HD, y conocer los efectos secundarios de tomínersen. Entonces se podía decidir luego si el tratamiento podía aprobarse para personas con HD.

Este estudio fue “aleatorizado”. Esto significa que una computadora decidió aleatoriamente si a las personas se les administraba tomínersen cada 2 meses o cada 4 meses. Al decidir aleatoriamente la frecuencia con la que las personas reciben el medicamento es más probable que los tipos de personas en ambos grupos (por ejemplo, personas de distintas edades o etnias) se combinen de forma similar. Una vez que hayan sido asignadas aleatoriamente a un grupo, las personas permanecen en ese grupo durante todo el estudio. Al margen de la frecuencia de la administración del medicamento, todos los demás aspectos de cuidado fueron iguales entre los grupos.

Un estudio de fase 3 observa la efectividad y seguridad de un nuevo tratamiento en un mayor número de personas y compara el tratamiento con aquellos que ya están disponibles o con un placebo.

¿Cuándo y dónde tuvo lugar el estudio?

Conforme al protocolo original, el estudio comenzó en enero de 2019; sin embargo, debido a algunos resultados de un estudio diferente, los investigadores decidieron modificar el protocolo y actualizaron el diseño del estudio con un nuevo cronograma de administración de dosis de tominersen. Conforme al cronograma modificado, este estudio comenzó en julio de 2019 y continuó hasta mayo de 2022 (última visita del último paciente), aunque la administración de la dosis se interrumpió en marzo de 2021. Este resumen incluye los resultados hasta marzo de 2021, cuando se interrumpió la administración de la dosis de manera temprana, conforme a una recomendación de IDMC. La recomendación se basó en una evaluación general que consideró los beneficios y los riesgos del tratamiento con tominersen. Este resumen se redactó una vez finalizado el estudio.

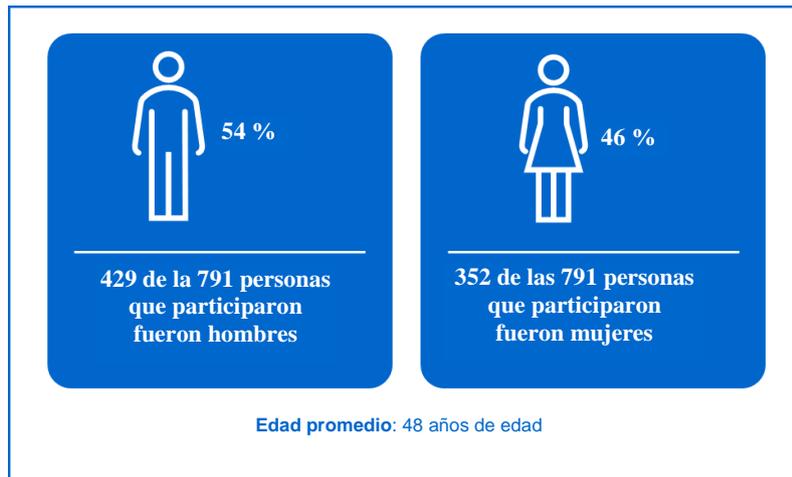
El estudio se realizó en 97 centros, a lo largo de 18 países. El siguiente mapa muestra los países en donde se realizó este estudio.



2. ¿Quiénes participaron en este estudio?

Conforme al protocolo original, 108 personas con HD manifiesta participaron en el estudio, y conforme al protocolo modificado, participaron 791 personas con HD. En total, participaron 899 personas con HD manifiesta. Sin embargo, 10 personas no recibieron ningún tratamiento debido a varios motivos.

A continuación se proporciona más información sobre las personas que participaron.



 Las personas podían participar en el estudio si:	 Las personas no podían participar en el estudio si:
 Tenían HD	 No tuvieron ninguna afección médica grave (que no sea HD)
 Tenían entre 25 y 65 años de edad	 No tuvieron ninguna infección que requirió antibióticos
 Podían caminar y leer	 No tuvieron nunca un diagnóstico
	 Estaban embarazadas o amamantando, o intentaban quedar embarazadas durante el estudio o 5 meses después de la última dosis del medicamento

3. ¿Qué sucedió durante el estudio?

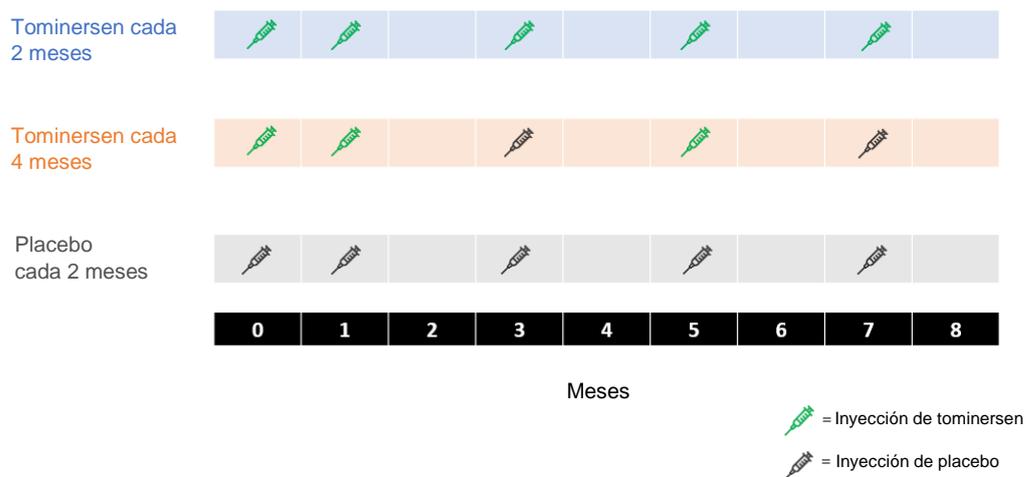
En el estudio original, se incluyeron 108 personas y recibieron tominersen ya sea cada un mes o cada 2 meses. Según nueva información de otro estudio, el cronograma de administración de tominersen se modificó a ya sea cada 2 meses o cada 4 meses, y se incluyeron nuevas personas en el estudio.

En el estudio actualizado, 781 personas recibieron tominersen. Las personas fueron seleccionadas aleatoriamente para recibir tominersen cada 2 meses o cada 4 meses.

Los grupos de tratamiento fueron:

- **120 mg de tominersen cada 2 meses**
- **120 mg de tominersen cada 4 meses**
- **placebo cada 2 meses.**

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

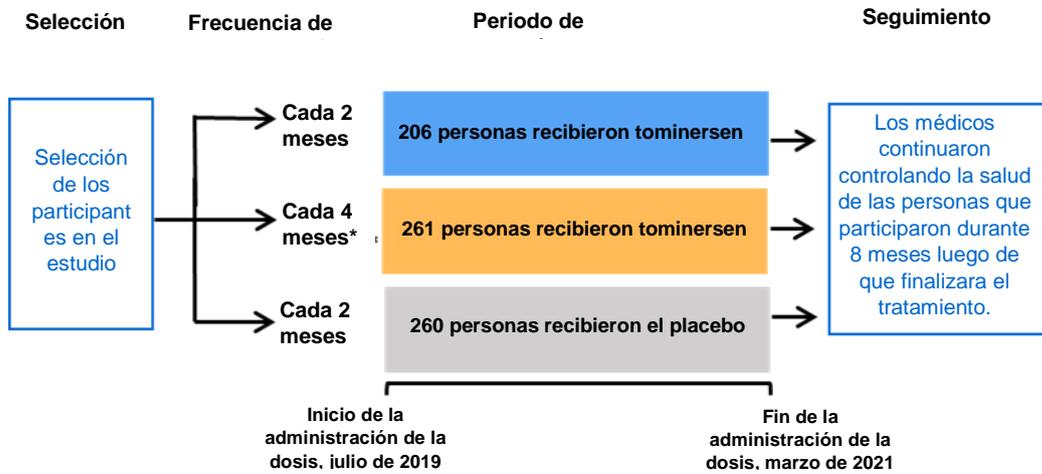


Nota: Esta figura representa los primeros 8 meses de administración de dosis únicamente.

En todos los grupos de tratamiento de tominersen, se administraba tominersen o un placebo mediante una inyección en la espalda baja ("punción lumbar" o "inyección intratecal"), para suministrar el medicamento en el líquido alrededor de la médula espinal y el cerebro denominado "líquido cefalorraquídeo" o "CSF". Entonces, el medicamento llega al cerebro en este líquido.

Originalmente, se planificó que las personas en este estudio recibieran tominersen o un placebo durante aproximadamente 26 meses. Debido a que el estudio finalizó antes, aproximadamente el 70 % de las personas recibieron tominersen o un placebo durante un promedio de 69 semanas (15 meses).

A continuación, puede obtener más información sobre qué ocurrió en el estudio.



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

4. ¿Qué resultados se obtuvieron?

En esta sección solo se muestran los resultados fundamentales del estudio. Puede obtener más información sobre todos los demás resultados en los sitios web al final del estudio (consulte "[¿Dónde puedo obtener más información?](#)").

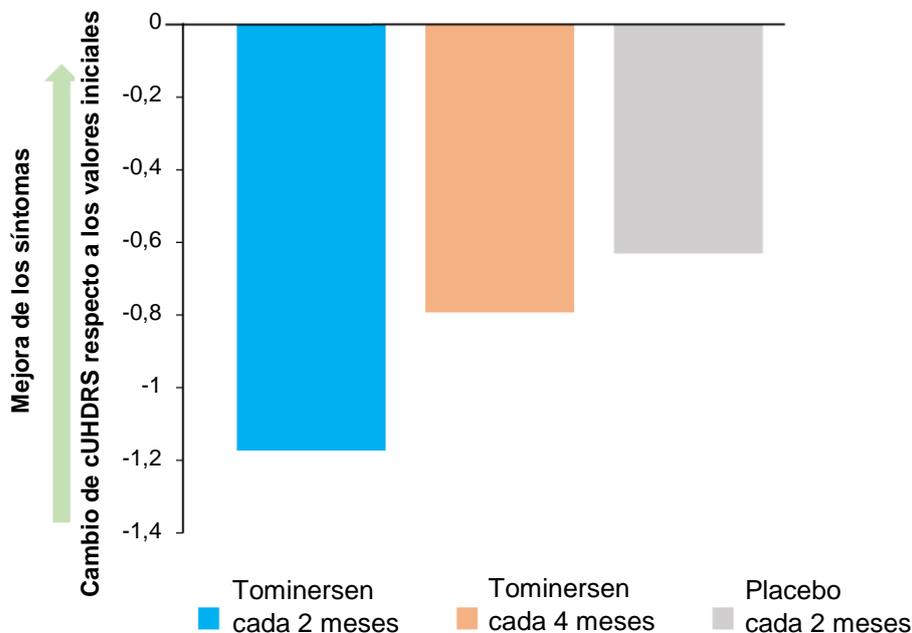
Pregunta 1: ¿Puede tominersen retrasar la velocidad de empeoramiento de los síntomas en las personas con HD, al medir sus movimientos, las habilidades funcionales y habilidades del pensamiento mediante una escala de valoración de HD de descripción general común (cUHDRS o TFC)?

Los investigadores querían saber qué efecto tenía tominersen en los puntajes de cUHDRS o TFC.

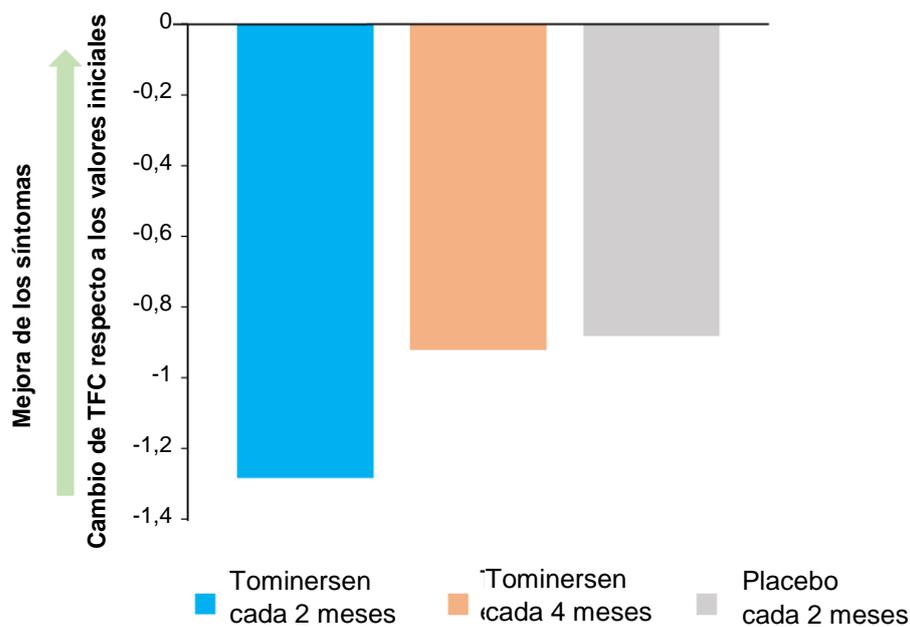
El principal hallazgo fue que, luego de 69 semanas, el grupo que recibió tominersen cada 2 meses no obtuvo ningún beneficio en comparación con el grupo de placebo. Realmente, parecía que aquellos obtenían peores resultados que las personas en el grupo de placebo. Aquellos que recibieron tominersen cada 4 meses tuvieron resultados similares a aquellos que recibieron el placebo.

- Los puntajes de cUHDRS y TFC para el grupo que recibía tominersen cada 2 meses fueron peores que aquellos que estaban en el grupo de placebo luego de 69 semanas.
- Los puntajes de cUHDRS y TFC para el grupo que recibía tominersen cada 4 meses fueron similares a aquellos que estaban en el grupo de placebo luego 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: ¿Puede tominersen retrasar la velocidad de empeoramiento de la HD en las personas al observar las mediciones por separado de movimiento (Puntaje de la función motora total [TMS]), pensamiento (Prueba de Modalidades de Dígitos y Símbolos [SDMT], Prueba de lectura de palabras de Stroop [SWR]) y síntomas en general (Gravedad-Impresión global clínica [CGI-S])?

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

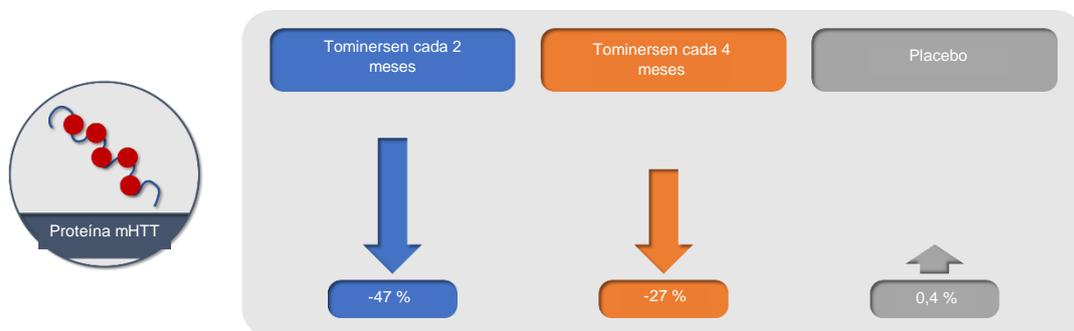
- Los puntajes de SDMT y SWR para el grupo que recibió tominersen cada 2 meses fueron peores que para el grupo de placebo. Esto significa que el grupo que recibió tominersen cada 2 meses, en promedio, tuvo peores resultados que el grupo de placebo en cuanto a las escalas de medición de su habilidad de pensamiento y su habilidad para procesar información.
- Los puntajes de TMS para el grupo que recibió tominersen cada 2 meses fueron similares al grupo de placebo. Esto significa que el grupo que recibió tominersen cada 2 meses tuvo puntajes similares al grupo de placebo en cuanto a la escala de medición de su habilidad para moverse.
- Los puntajes de CGI-S para el grupo que recibió tominersen cada 2 meses fueron similares al grupo de placebo. Esto significa que el grupo que recibió tominersen cada 2 meses tuvo puntajes similares al grupo de placebo en la escala de medición de la progresión de la enfermedad en general.
- Los puntajes de TMS, SDMT, SWR y CGI-S para el grupo que recibió tominersen cada 4 meses fueron similares al grupo de placebo. Esto significa que el grupo que recibió tominersen cada 4 meses tuvo puntajes similares al grupo de placebo en las escalas

de medición de su habilidad para moverse, pensar y procesar información, y su progresión de la enfermedad en general.

Pregunta 3: ¿Cómo tominersen modifica la cantidad de los niveles de proteína mHTT no deseada en el líquido cefalorraquídeo?

Tominersen fue diseñado para reducir la cantidad de proteína mHTT que se produce en personas con HD. Los investigadores querían saber cuánta proteína mHTT había en el líquido cefalorraquídeo de las personas con HD tratadas con tominersen cada 2 meses o cada 4 meses, o un placebo luego de 69 semanas.

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

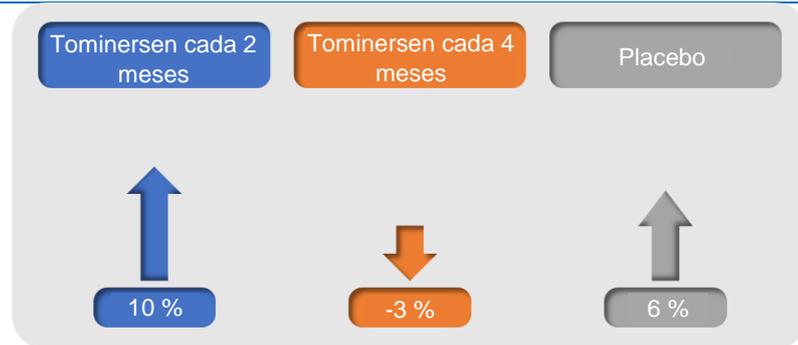


Nota: Las flechas señalando hacia abajo representan una disminución en los niveles de proteína mHTT. La flecha señalando hacia arriba representa un aumento de los niveles de proteína mHTT.

Pregunta 4: ¿Cómo tominersen modifica la cantidad de los niveles de proteína NfL en el líquido cefalorraquídeo?

El aumento de los niveles de proteína NfL muestra que existe una lesión en las neuronas cerebrales, lo que puede reflejar un daño cerebral. Los investigadores querían saber qué efecto tenía 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 recibió tominersen cada 2 meses, disminuyeron en un 3 % en el grupo de que recibió tominersen cada 4 meses y aumentaron un 6 % en el grupo de placebo.
- En comparación con el grupo de placebo, hubo un aumento del 4 % en el grupo que recibió tominersen cada 2 meses y una disminución del 9 % en el grupo que recibió tominersen cada 2 meses y un aumento del 9 % en el grupo que recibió tominersen cada 4 meses.
- En la Semana 21, los niveles de proteína NfL en el grupo que recibió tominersen cada 2 meses aumentaron pero gradualmente volvieron a niveles similares al grupo de placebo.

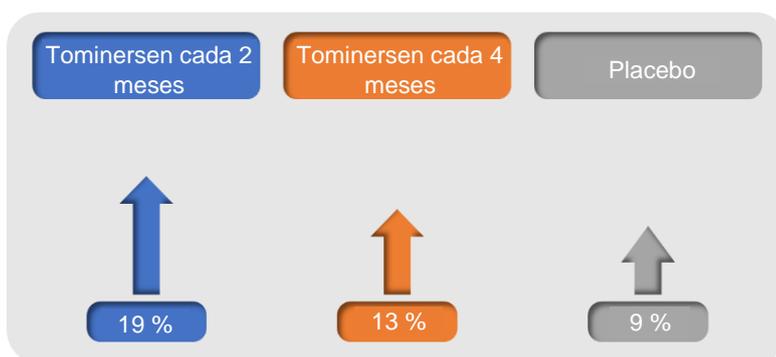


Nota: Las flechas señalando hacia arriba representan un aumento de los niveles de proteína NfL en el líquido cefalorraquídeo. La flecha señalando hacia abajo representa una disminución de los niveles de proteína NfL.

Pregunta 5: ¿Tominersen genera algún cambio en el tamaño de los ventrículos cerebrales?

Los investigadores querían saber si tominersen generaba algún cambio en el tamaño de los ventrículos cerebrales entre el comienzo del estudio y la Semana 69 del estudio.

- En la Semana 69, el **volumen ventricular** aumentó en un 19 % en el grupo que recibió tominersen cada 2 meses, 13 % en el grupo que recibió tominersen cada 4 meses y 9 % en el grupo de placebo.
- En comparación con el grupo de placebo, el volumen ventricular aumentó un 11 % en el grupo que recibió tominersen cada 2 meses y un 5 % en el grupo que recibió tominersen cada 4 meses.
- No está claro cuál es la causa y la implicancia de estos aumentos de volumen ventricular.



Nota: Las flechas señalando hacia arriba representan un aumento del volumen ventricular.

Volumen ventricular se refiere al tamaño de los ventrículos.

5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?

Los efectos secundarios son problemas médicos (como sentirse mareado) que ocurren durante el estudio. Estos pueden incluir efectos secundarios que podrían no ser generados por el medicamento del estudio.

- Como el médico del estudio no sabe si la persona toma el placebo o el medicamento, cualquier posible problema de salud durante el estudio (por ejemplo, un dolor de cabeza o una caída) se considera como efecto secundario, aunque en caso del placebo, estos no habrían sido generados por el medicamento. Estas son prácticas estándar para la consideración de los efectos secundarios.
- Se describen en este resumen porque, por lo general, se informan en el estudio.
- La mayoría de las personas en este estudio tuvo al menos un efecto secundario.
- No todas las personas tuvieron todos los efectos secundarios mencionados en este resumen.
- Es importante tener en cuenta que los efectos secundarios que aquí se presentan proceden de este único estudio. Por lo tanto, los efectos secundarios mostrados aquí pueden ser diferentes de los observados en otros estudios.
- Las personas también pueden tener más de un efecto secundario.

Nota: La relación entre tominersen y la causa de estos efectos secundarios aún no ha sido completamente determinada.

Los efectos secundarios comunes y graves que ocurrieron en el estudio están mencionados en las siguientes secciones.

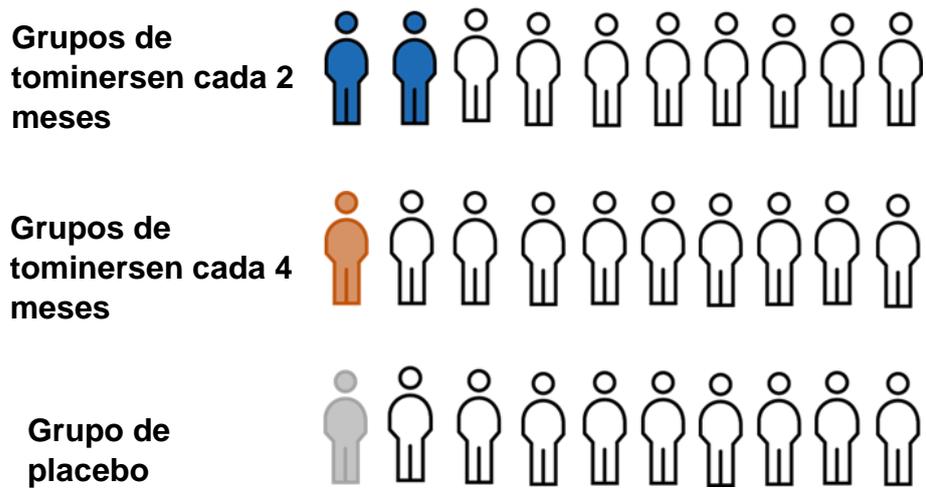
Efectos adversos graves

Un efecto secundario se considera "grave" si es potencialmente mortal, requiere atención en un hospital, causa problemas a largo plazo o la muerte o se considera médicamente importante. Los efectos secundarios graves pueden incluir efectos secundarios que podrían no ser causados por el medicamento del estudio.

Durante este estudio, el número de efectos secundarios graves fue mayor en el grupo que recibió tominersen cada 2 meses que en el grupo que recibió tominersen cada 4 meses y el grupo de placebo. Esto incluyó efectos secundarios que podrían no haber sido causados por tominersen. El número de personas en cada grupo que tuvo efectos secundarios graves fue el siguiente:

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

Proporción de personas con efectos secundarios graves



En la tabla a continuación, se muestra un resumen de efectos secundarios graves.

Efectos secundarios graves informados en este estudio*	Grupo que toma tominersen cada 2 meses (total de 260 personas)	Grupo que toma tominersen cada 4 meses (total de 261 personas)	Grupo de placebo (total de 260 personas)
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)
Caída	0,4 % (1 de 260)	0 % (0 de 261)	1 % (2 de 260)
Fractura de brazo	0,4 % (1 de 260)	0,4 % (1 de 261)	0,4 % (1 de 260)
Sangrado entre el cráneo y el cerebro (hematoma subdural)	1 % (3 de 260)	0 % (0 de 261)	0% (0 de 260)
Fractura de espinilla	0,4 % (1 de 260)	0 % (0 de 261)	1 % (2 de 260)

* Si más de dos personas de cualquiera de los grupos de ensayo habían experimentado ese efecto secundario.

Las personas afectadas también pueden tener más de un efecto adverso y pueden tener efectos secundarios tanto graves como no graves.

Algunas personas del estudio fallecieron debido a efectos secundarios que podrían haber estado relacionados con el medicamento del estudio. Estos eventos fueron:

- 1 de las 260 personas del grupo que recibía tominersen cada 2 meses falleció por [asfixia](#).
- Dos de las 261 personas del grupo tratado con tominersen cada 4 meses fallecieron por una causa desconocida y por un infarto de miocardio.
- 3 de las 260 personas del grupo de placebo fallecieron por suicidio asistido, suicidio consumado y asfixia.

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

- 6 de las 260 personas del grupo que recibieron tominersen cada 2 meses
- 4 de las 261 personas del grupo que recibieron tominersen cada 4 meses
- 3 de las 260 personas del grupo del placebo.

La **asfixia** es trastorno en el 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 presentaron un efecto secundario que no se consideró grave.

Los efectos secundarios más frecuentes, notificados en más del 5 % de los pacientes, se muestran en la tabla siguiente. 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 incluyen en más de una fila de la tabla.

Efectos secundarios más frecuentes comunicados en este estudio*	Grupo que toma tominersen cada 2 meses (total de 260 personas)	Grupo que toma tominersen cada 4 meses (total de 261 personas)	Grupo de placebo (total de 260 personas)
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)
Dolor en una o más articulaciones del cuerpo (artralgia)	7 % (18 de 260)	4 % (11 de 261)	9 % (22 de 260)
Dolor en una extremidad	7 % (19 de 260)	5 % (14 de 261)	6 % (15 de 260)
Dolor en la zona de 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 adverso.

Otros efectos secundarios

Puede encontrar información sobre otros efectos secundarios (no mostrados en las secciones anteriores) en los sitios web que aparecen al final de este resumen; consulte "[¿Dónde puedo encontrar más información?](#)".

6. ¿Cómo ha contribuido este estudio a la investigación?

La información aquí presentada proviene de un único estudio de 791 personas con HD manifiesta. Estos resultados ayudaron a los investigadores a conocer mejor la eficacia y la seguridad de tominersen en HD.

Este estudio demostró que la administración de 120 mg de tominersen cada 2 o 4 meses no era eficaz para frenar la progresión de la enfermedad en este grupo de personas con HD. En este estudio, las personas recibieron tominersen cada 2 o 4 meses, o un placebo. En general, los resultados mostraron que las personas que recibieron tominersen cada 2 meses tenían peor pronóstico que las que recibieron un placebo. Las personas que recibieron tominersen cada 4 meses tuvieron resultados comparables a los que recibieron un placebo.

No se plantearon nuevos problemas de seguridad. Alrededor de 1 de 5 personas (48 de 260 personas) en el grupo que recibió tominersen cada 2 meses tuvo efectos secundarios graves en comparación con alrededor de 1 de 10 personas (25 de 261 personas) en el grupo que recibió tominersen cada 4 meses y alrededor de 1 de 10 personas (34 de 260 personas) en el grupo de placebo.

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

En general, este estudio no alcanzó su objetivo de retrasar el empeoramiento de la HD. No obstante, los investigadores querían saber si tominersen podría haber sido útil para alguna de las personas que participaron en el estudio. Para responder a esta pregunta, una vez realizado el estudio, los investigadores analizaron más a fondo los datos, lo que se denomina análisis "*a posteriori*". Los investigadores repartieron los datos justo a la mitad, en función de la edad de la persona (mayor o menor de 48 años) y la puntuación del [producto en la escala CAG-age \(CAP\)](#) (puntuación CAP alta frente a puntuación CAP baja). La puntuación 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 estimar la exposición de por vida de una persona a los efectos nocivos del gen HD mutante). A continuación, los investigadores dividieron los datos en cuatro grupos diferentes denominados "subgrupos". Estos fueron: baja edad/baja CAP, baja edad/alta CAP, alta edad/baja CAP, y alta edad/alta CAP.

Los resultados del análisis *a posteriori* mostraron que, de las personas que recibieron tominersen cada 4 meses, las del **subgrupo de baja edad y bajo CAP podrían haber obtenido algún beneficio con tominersen**. Sus puntajes de cUHDRS y TFC fueron ligeramente mejores que las del grupo que recibió el placebo.

Es importante señalar que *los análisis a posteriori* se realizan después de que se hayan observado los datos, lo que significa que estos resultados no son definitivos y que podrían tratarse de una mera casualidad, por lo que deben confirmarse. Los resultados de este estudio han llevado a los investigadores a investigar más a fondo los efectos de tominersen en adultos jóvenes en etapas tempranas de la HD.

Ningún estudio puede decirnos todo acerca de los riesgos y los beneficios de un medicamento. Se necesita mucha gente en muchos estudios para saber lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de los de otros estudios del mismo medicamento.

Esto significa que no debe tomar decisiones basadas en este resumen: hable siempre con su médico antes de tomar decisiones sobre su tratamiento.

7. ¿Está previsto hacer otros estudios?

Aunque se trató de un estudio de fase 3 en el que se analizó la eficacia y la seguridad de tominersen en personas con HD manifiesta, **los resultados de este estudio han llevado a los investigadores a investigar más a fondo la tominersen en un estudio de fase 2 llamado GENERATION HD2, cuyo objetivo es estudiar dosis más bajas de tominersen en adultos jóvenes en una fase más temprana de la**



Los biomarcadores son signos o sustancias presentes en el organismo que nos informan sobre un proceso patológico.

8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Puede encontrar más información sobre este estudio en los sitios web que se indican a continuación:

- Este estudio :

<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-intratathe-26435.html>

- Estudio de fase 1/2a :

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02519036?term=NCT02519036&rank=1>

- Extensión de etiqueta abierta del estudio de fase 1/2a -

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03342053?term=NCT03342053&rank=1>

- Estudio de evolución natural de la HD -

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03664804?term=NCT03664804&rank=1>

- GEN-PEAK -

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04000594?term=NCT04000594&rank=1>

¿A quién puedo contactar 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.

<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/hd/a-study-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-intratathe-26435.html>

- Si tiene alguna otra pregunta sobre el contenido de este resumen de los ensayos clínicos, póngase en contacto con Roche Medical Information de su país utilizando el formulario de contacto al que se ha hecho referencia anteriormente. Si desea más información sobre la enfermedad de Huntington y el apoyo que pueda estar disponible en su comunidad para usted y su familia, comuníquese con la organización local de pacientes.

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

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

Si tiene preguntas sobre su propio tratamiento:

- Hable con el médico a cargo de su tratamiento.

¿Quién ha organizado y financiado este estudio?

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

Título completo del estudio y otra información de interés

El título completo de este estudio es: "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: BN40423.
- El identificador ClinicalTrials.gov de este estudio es: NCT03761849.
- El número de EudraCT para este estudio es: 2018-002987-14.

Glosario

- La **asfixia** es un trastoro en el que el cuerpo no recibe suficiente oxígeno.
- Los **biomarcadores** son signos o sustancias presentes en el organismo que nos informan sobre un proceso patológico.
- **CAG** significa citosina, adenina y guanina (los cuales son tres de los cuatro componentes del ADN). Las personas con HD tienen una secuencia de CAG en su ADN que se repite muchas veces.
- La **puntuación del producto en la escala CAG-age (CAP)** es una medida utilizada por médicos y científicos que tiene en cuenta la edad de una persona y el número de repeticiones del CAG. Es una forma de estimar la exposición de por vida de una persona a los efectos nocivos del gen de la huntingtina mutada.
- **Gravedad-Impresión global clínica (Clinical Global Impression-Severity, CGI-S)** es una escala utilizada por los médicos para calificar la gravedad de los síntomas de una persona en general.
- La **Escala de calificación de la enfermedad de Huntington unificada compuesta (cUHDRS)** es una escala de valoración que mide tres cosas: el movimiento, la habilidad de procesar información y la habilidad para realizar actividades cotidianas. También puede utilizarse para medir la progresión de HD.
- **Eficacia** significa qué tan bien funciona un medicamento.
- Un **Comité de Monitoreo de Seguridad de Datos Independiente (IDMC)** es un comité de expertos independientes y neutrales que evalúan los datos del estudio cada 4–6 meses para garantizar la seguridad de los participantes.
- Una **inyección intratecal** es un procedimiento por el que se inserta una aguja en la espalda baja para inyectar un medicamento en el líquido cefalorraquídeo.
- Una **punción lumbar** es un procedimiento por el que se inserta una aguja en la espalda baja ya sea para inyectar un medicamento en el líquido cefalorraquídeo (inyección intratecal) o para tomar una muestra del líquido cefalorraquídeo.
- **HD manifiesta** se refiere a una etapa de HD en la que la persona tiene síntomas motores (de movimiento) claros.
- La **proteína huntingtina mutada (mHTT)** es una proteína tóxica y no deseada que causa la muerte de las células cerebrales, impide el funcionamiento normal del cerebro y causa síntomas de HD.
- **NfL** es un tipo de proteína que se encuentra en las células del cerebro y las neuronas que juega un papel fundamental en la estructura de la célula y al enviar señales a través del sistema nervioso.
- Un **estudio de fase 3** observa la efectividad y seguridad de un nuevo tratamiento en un mayor número de personas y compara el tratamiento con aquellos que ya están disponibles o con un placebo.
- Un **placebo** es una sustancia que parece igual que un medicamento pero no contiene ningún ingrediente activo. Es un "falso" tratamiento que no tiene efectos físicos conocidos en el cuerpo.

- **Aleatorizado** significa que un ordenador decide aleatoriamente si los participantes recibirán un placebo o el medicamento del estudio.
- **Los efectos secundarios** son problemas médicos (como sentirse mareado) que ocurren durante el estudio. Estos pueden incluir efectos secundarios que no estén causados por el medicamento en estudio.
- **SWR** es una prueba que evalúa cuánto tiempo le toma a una persona leer un número determinado de palabras.
- **SDMT** es una prueba que evalúa la habilidad de tomar decisiones y de concentración de una persona.
- **La escala de Capacidad total funcional (TFC)** es una escala de valoración que mide la funcionalidad en HD. Se utiliza para evaluar la habilidad de una persona de trabajar, gestionar las finanzas y realizar tareas domésticas y tareas de autocuidado.
- **Puntaje de la función motora total (TMS)** es una prueba que evalúa los movimientos de una persona.
- **Los ventrículos** son los espacios del cerebro que están llenos de líquido cefalorraquídeo.
- **Volumen ventricular** se refiere al tamaño de los ventrículos.