

Resumen de los resultados de un ensayo clínico

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

Véase el título completo del estudio al final del resumen.

Acerca de este resumen

Este es el resumen de los resultados de un ensayo clínico (denominado «estudio» en este documento), redactado para:

- el público en general y
- las personas que participaron en el estudio.

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

El estudio comenzó en julio de 2019 y se interrumpió prematuramente la administración en marzo de 2021 porque el medicamento estudiado no funcionaba como se esperaba. Este resumen se redactó después de concluirse el estudio.

Ningún estudio individual puede darnos toda la información sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Se necesita la participación de muchas personas en un gran número de estudios para averiguar todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de los de otros estudios con el mismo medicamento.

Esto significa que se no deben tomar decisiones basadas en este resumen; hable siempre con su médico antes de tomar decisiones relacionadas con su tratamiento.

Contenido del resumen

1. Información general sobre este estudio
2. ¿Quién participó en este estudio?
3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?
4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?
5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?
6. ¿Cómo ha ayudado este estudio a la investigación?
7. ¿Está previsto realizar otros estudios?
8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Gracias a los participantes en este estudio

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

Resumen del estudio y resultados fundamentales

- El estudio se llevó a cabo para comprobar si tominersen (el medicamento en investigación estudiado) podría ralentizar la velocidad a la que la EH empeora ([eficacia](#)) y para conocer sus [efectos secundarios](#) en adultos con EH.
- Se administró tominersen mediante inyección en la región lumbar («[punción lumbar](#)» o «[inyección intratecal](#)») en el líquido que rodea la médula espinal y el cerebro (denominado «líquido cefalorraquídeo», «líquido cerebroespinal» o «LCR»). A continuación, el medicamento del estudio fluye hasta el cerebro en este líquido.
- En este estudio se incluyeron 899 personas con [EH manifiesta](#) en 18 países: Alemania, Argentina, Australia, Austria, Canadá, Chile, Dinamarca, España, Estados Unidos, Federación Rusa, Francia, Italia, Japón, Nueva Zelanda, Países Bajos, Polonia, Reino Unido y Suiza.
- En el estudio original se incluyeron 108 personas que recibieron tominersen una vez al mes o cada 2 meses. Basándose en la información nueva procedente de otro estudio, se cambió la pauta posológica de tominersen a cada 2 meses o cada 4 meses y se incluyeron nuevas personas en el estudio.
- En el estudio actualizado, después de modificar la pauta posológica, 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 aleatoriamente qué tratamiento recibiría cada persona y con qué frecuencia.
- Tras una recomendación en marzo de 2021 del [comité de vigilancia de los datos independiente \(CVDI\)](#), se interrumpió la administración en el estudio GENERATION HD1. La recomendación se basó en una evaluación global en la que se ponderaron los beneficios y los riesgos del tratamiento con tominersen.
- Para juzgar la eficacia de tominersen, se midieron las variaciones de las puntuaciones de la [escala unificada combinada de evaluación de la enfermedad de Huntington \(cUHDRS\)](#) y de la escala de [capacidad funcional total \(TFC\)](#). Los resultados que se han publicado aquí son los obtenidos hasta la semana 69 (15 meses).
- Los investigadores observaron que las personas del grupo que recibió tominersen cada 2 meses tuvieron peores resultados de la enfermedad que las del grupo del placebo. El grupo que recibió tominersen cada 4 meses obtuvo resultados comparables a los del grupo del placebo.
- Alrededor de 1 de cada 5 personas (48 de 260 personas) del grupo que recibió tominersen cada 2 meses presentó efectos secundarios graves, en comparación con alrededor de 1 de cada 10 personas (25 de 261 personas) del grupo tratado con tominersen cada 4 meses y alrededor de 1 de cada 10 personas (34 de 260 personas) del grupo del placebo. Esto significa que los efectos secundarios o efectos secundarios graves podrían no haber sido causados por tominersen.

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

[Eficacia](#) significa lo bien que funciona un fármaco.

Un [comité de vigilancia de los datos independiente \(CVDI\)](#) es un comité de expertos independientes y neutrales que revisa los datos del estudio cada 4-6 meses para garantizar la seguridad de los participantes.

Una [inyección intratecal](#) es un procedimiento por el que se introduce una aguja en la región lumbar para inyectar un medicamento en el líquido cefalorraquídeo.

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

La **EH manifiesta** hace referencia a una fase de la EH en la que una persona tiene síntomas motores (de movimiento) claros.

Un **placebo** es una sustancia que tiene el mismo aspecto que un medicamento, pero no contiene ningún principio activo. Es un tratamiento «ficticio» que no tiene ningún efecto físico conocido en el organismo.

Los **efectos secundarios** son problemas médicos (por ejemplo, sensación de mareo) que se producen durante el estudio. Estos pueden incluir efectos secundarios no causados por el medicamento del estudio.

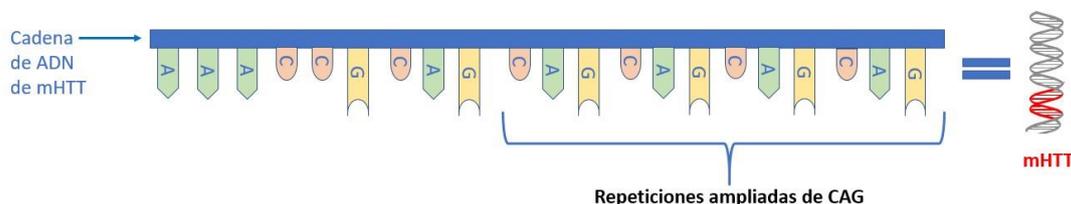
La escala de **capacidad funcional total (TFC)** es una escala de valoración que mide la función en la EH. Se utiliza para evaluar la capacidad de una persona para trabajar, manejar las finanzas y realizar tareas domésticas y de cuidado personal.

1. Información general sobre este estudio

¿Por qué se llevó a cabo este estudio?

La EH es una enfermedad hereditaria rara que causa la degeneración de las células nerviosas del cerebro y provoca problemas de pensamiento, estado de ánimo y movimiento.

En las personas portadoras para la EH, incluso en las que no presentan síntomas, se acumula una proteína llamada huntingtina mutante (mHTT) en el cerebro, lo que causa síntomas de EH. La proteína mHTT es una versión tóxica de una proteína natural llamada huntingtina (HTT). Esto se debe a un error en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de una persona, el «manual de instrucciones sobre proteínas» del organismo. Este error incluye una extensión anormal de un segmento de ADN conocido como «repetición del trinucleótido CAG» (CAG significa citosina, adenina y guanina [que son tres de los cuatro componentes fundamentales que constituyen el ADN]).



La mHTT es una proteína tóxica y no deseada que impide que el cerebro funcione con normalidad y puede causar pérdida del volumen cerebral a medida que progresa la enfermedad. Esto causa problemas con el pensamiento, el estado de ánimo y el movimiento. Los efectos de la EH empeoran con el tiempo y las personas pueden acabar teniendo problemas de discapacidad y pérdida de independencia. Las personas con EH pueden necesitar atención de enfermería a tiempo completo en las últimas fases de la enfermedad.

La EH es una enfermedad hereditaria, lo que significa que es transmitida por los padres de una persona. Cada hijo de un progenitor con EH tiene un 50 % de posibilidades de tener la enfermedad. La EH afecta a hombres y mujeres por igual y suele diagnosticarse cuando la persona tiene entre 30 y 50 años, cuando empieza a tener problemas de movimiento, pero esto puede empezar mucho antes o después. La EH suele causar la muerte unos 15 años después de que comiencen los problemas de movimiento; se trata de una estimación media, pero cada caso es diferente.

Actualmente no existe ninguna cura para la EH ni ninguna forma de evitar que empeore. Las estrategias actuales tienen por finalidad reducir los síntomas causados por la proteína mHTT, en lugar de actuar sobre la causa de la propia proteína mHTT; sin

embargo, los investigadores están estudiando las causas de la EH para encontrar posibles tratamientos que puedan retrasar el empeoramiento de la enfermedad.

Este estudio se llevó a cabo para investigar un medicamento en investigación llamado tominersen, diseñado para reducir las concentraciones de la proteína HTT y de la proteína mHTT no deseada en el cerebro causante de la EH. Se espera que el tominersen pueda retrasar o detener el empeoramiento de la enfermedad y, por tanto, mejorar la vida.

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

¿Qué medicamento se estaba estudiando?

Este estudio se centró en un medicamento llamado «tominersen».

- Tominersen se ha diseñado para actuar reduciendo la producción de la proteína HTT, incluida la proteína mHTT no deseada.
- Se está investigando para comprobar si puede ralentizar el empeoramiento de la enfermedad.

Tominersen se comparó con un «placebo».

- El placebo tenía el mismo aspecto que tominersen, pero no contenía ningún principio activo. Esto significa que no ejerció ningún efecto farmacológico en el organismo.
- Los investigadores compararon tominersen con un placebo para demostrar qué beneficios o efectos secundarios causa realmente el medicamento.

¿Qué querían averiguar los investigadores?

- En un estudio previo se demostró que tominersen puede reducir la proteína mHTT en personas con EH, lo que motivó el lanzamiento de este estudio.
- En este estudio, los investigadores querían investigar la eficacia y la seguridad de tominersen en personas con EH manifiesta.
- Los investigadores también querían averiguar si había alguna diferencia entre la seguridad o la eficacia de tominersen cuando se administraba a las personas cada 2 meses o cada 4 meses.

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

1. ¿Puede tominersen ralentizar la velocidad a la que empeoran los síntomas en las personas con EH midiendo sus movimientos, sus capacidades funcionales y sus capacidades de pensamiento con una escala de valoración global común de la EH (cUHDRS o TFC)?

Otras preguntas que querían responder los investigadores eran:

2. ¿Puede tomínersen ralentizar la velocidad a la que empeora la EH en las personas mediante mediciones separadas del movimiento ([puntuación motora total \[TMS\]](#)), el pensamiento ([prueba de modalidades de símbolos y dígitos \[SDMT\]](#), [prueba de lectura de palabras de Stroop \[SWR\]](#)) y los síntomas generales ([escala de impresión clínica global-intensidad \[CGI-S\]](#))?
3. ¿Cómo modifica tomínersen el nivel de proteína mHTT no deseada en el líquido cefalorraquídeo?
4. ¿Cómo modifica tomínersen el nivel de [proteína ligera de los neurofilamentos \(NfL\)](#) en el líquido cefalorraquídeo?
5. ¿Causó tomínersen algún cambio en el tamaño de los [ventrículos](#) cerebrales?

La [escala de impresión clínica global-intensidad \(CGI-S\)](#) es una escala utilizada por los médicos para valorar la intensidad global de los síntomas de una persona.

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

La [prueba de lectura de palabras de Stroop \(SWR\)](#) es una prueba que mide cuánto tarda una persona en leer un número determinado de palabras.

La [prueba de modalidades de símbolos y dígitos \(SDMT\)](#) es una prueba que mide la concentración de una persona y su capacidad para tomar decisiones.

La prueba de [puntuación motora total \(TMS\)](#) es una prueba que mide los movimientos de una persona.

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

¿De qué tipo de estudio se trataba?

Se trató de un [estudio de «fase 3»](#). En este estudio de fase 3, un mayor número de personas con EH recibieron tomínersen o un placebo. El objetivo era averiguar si tomínersen puede ralentizar la velocidad a la que empeora la EH y conocer los efectos secundarios de tomínersen. A continuación se puede decidir si el tratamiento puede aprobarse para las personas con EH.

Este estudio fue «aleatorizado». Esto significa que un ordenador decidió al azar si los participantes recibían tomínersen cada 2 meses o cada 4 meses. La elección al azar de la frecuencia con la que las personas recibirían el medicamento hace más probable que los dos grupos tengan una composición parecida de los distintos tipos de personas (p. ej., personas de diferente edad o raza). Una vez asignadas aleatoriamente a un grupo, las personas permanecieron en ese grupo durante todo el estudio. Aparte de la frecuencia con la que se administró el medicamento, todos los demás aspectos relacionados con la atención médica fueron idénticos entre los grupos.

Un estudio de [fase 3](#) analiza la eficacia y la seguridad de un tratamiento nuevo en un mayor número de personas y compara el tratamiento con los que ya están disponibles o con un placebo.

¿Cuándo y dónde se llevó a cabo el estudio?

Bajo el protocolo original, el estudio comenzó en enero de 2019; sin embargo, debido a algunos resultados de un estudio diferente, los investigadores decidieron cambiar el protocolo y actualizaron el diseño del estudio con una nueva pauta posológica de

tominersen. Bajo el protocolo modificado, este estudio comenzó en julio de 2019 y continuó hasta mayo de 2022 (última visita del último paciente), aunque la administración se interrumpió prematuramente en marzo de 2021. Este resumen incluye los resultados hasta marzo de 2021, cuando se interrumpió prematuramente la administración siguiendo una recomendación del CVDi. La recomendación se basó en una evaluación global en la que se ponderaron los beneficios y los riesgos del tratamiento con tominersen. Este resumen se redactó después de concluirse el estudio.

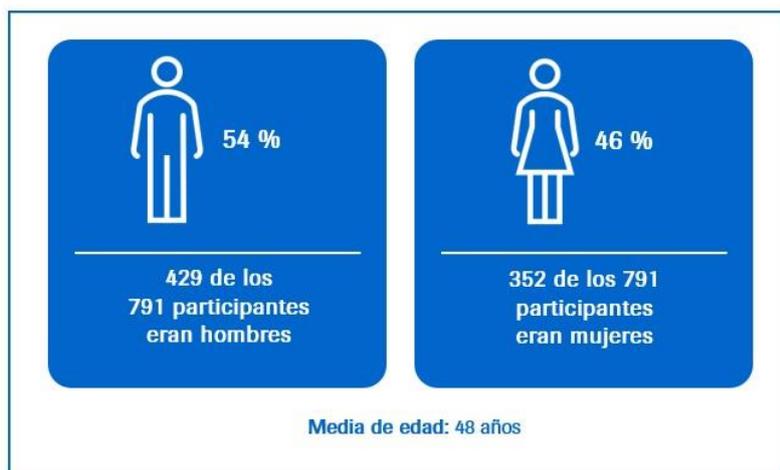
El estudio se realizó en 97 centros del estudio de 18 países. El mapa siguiente muestra los países donde se llevó a cabo este estudio.



2. ¿Quién participó en este estudio?

Bajo el protocolo original participaron 108 personas con EH manifiesta en el estudio, y bajo el protocolo modificado participaron 791 personas con EH manifiesta. En total, participaron 899 personas con EH manifiesta. Sin embargo, 10 personas no recibieron ningún tratamiento por diversos motivos.

A continuación se facilita más información sobre los participantes.



 En el estudio pudieron participar pacientes que:	 En el estudio no pudieron participar pacientes que:
 Tenían EH	 Tenían cualquier enfermedad grave (distinta de la EH)
 Tenían entre 25 y 65 años	 Tenían alguna infección que requería antibióticos
 Podían caminar y leer	 Se les había diagnosticado alguna vez migraña
	 Eran mujeres embarazadas o en período de lactancia o tenían intención de quedarse embarazadas durante el estudio o en los 5 meses siguientes a la última dosis del medicamento

3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?

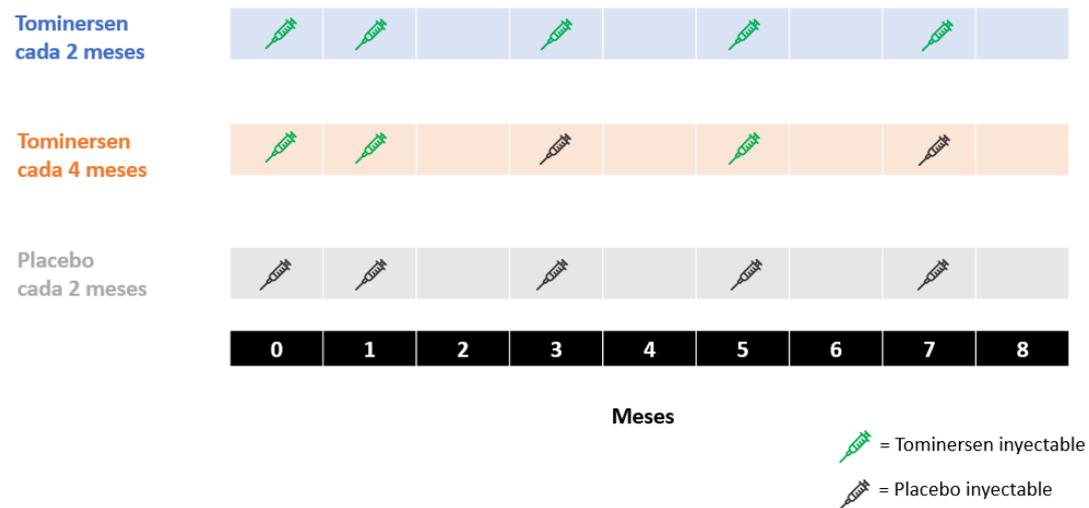
En el estudio original se incluyó a 108 personas que recibieron tominersen una vez al mes o cada 2 meses. A tenor de la información nueva procedente de otro estudio, se cambió la pauta posológica de tominersen a cada 2 meses o cada 4 meses y se incluyó a nuevas personas en el estudio.

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 fueron:

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

Nota: Al comienzo del estudio, las personas de 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.

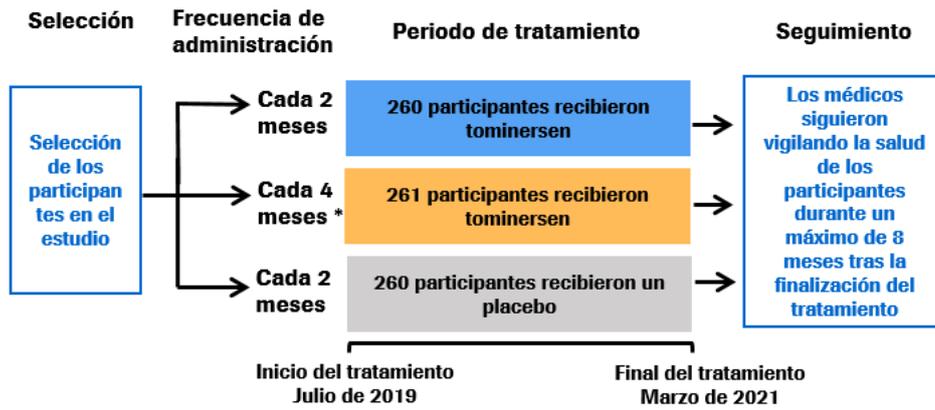


Nota: Esta figura representa únicamente los 8 primeros meses de tratamiento.

En todos los grupos de tratamiento con tominersen, se administró tominersen o un placebo mediante inyección en la región lumbar («punción lumbar» o «inyección intratecal») en el líquido que rodea la médula espinal y el cerebro, denominado «líquido cefalorraquídeo», «líquido cerebroespinal» o «LCR». A continuación, el medicamento fluye hasta el cerebro en este líquido.

En un principio estaba previsto que los participantes en este estudio recibieran tominersen o un placebo durante aproximadamente 26 meses. Debido a la finalización prematura del estudio, aproximadamente el 70 % de las personas recibieron tominersen o un placebo durante un promedio de 69 semanas (15 meses).

A continuación se facilita 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 presentan los principales resultados del estudio. Puede encontrar información sobre todos los demás resultados en los sitios web que se citan al final (véase «¿Dónde puedo encontrar más información?»).

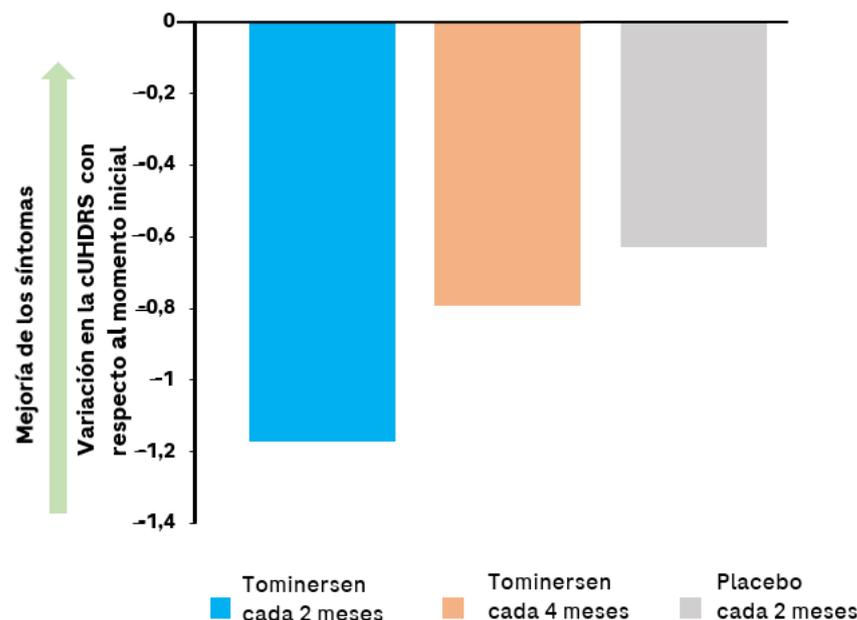
Pregunta 1: ¿Puede tominersen ralentizar la velocidad a la que empeora la EH en las personas midiendo sus movimientos y sus capacidades de pensamiento con una escala de valoración global común de la EH (cUHDRS o TFC)?

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

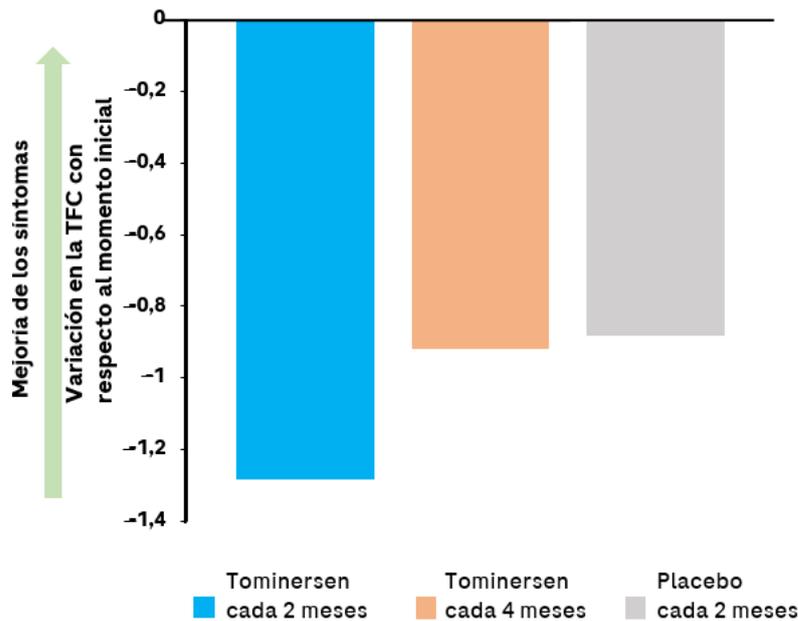
El principal hallazgo fue que, después de 69 semanas, el grupo que recibió tominersen cada 2 meses no mostró ningún beneficio en comparación con el grupo del placebo. De hecho, pareció que estas personas estaban peor que las del grupo del placebo. Las que recibieron tominersen cada 4 meses obtuvieron resultados similares a los de las personas que recibieron un placebo.

- Las puntuaciones de las escalas cUHDRS y TFC en el grupo que recibió tominersen cada 2 meses fueron peores que las del grupo del placebo después de 69 semanas.
- Las puntuaciones de las escalas cUHDRS y TFC en el grupo que recibió tominersen cada 4 meses fueron similares a las del grupo del placebo después de 69 semanas.

Puntuación de la escala cUHDRS en la semana 69 en todos los grupos de tratamiento



Puntuación de la escala TFC en la semana 69 en todos los grupos de tratamiento



Pregunta 2: ¿Puede tominersen ralentizar la velocidad a la que empeora la EH analizando mediciones separadas del movimiento (TMS), el pensamiento (SDMT, SWR) y los síntomas generales (CGI-S)?

Los investigadores querían averiguar el efecto de tominersen en las puntuaciones de TMS, SDMT, SWR y CGI-S en la semana 69.

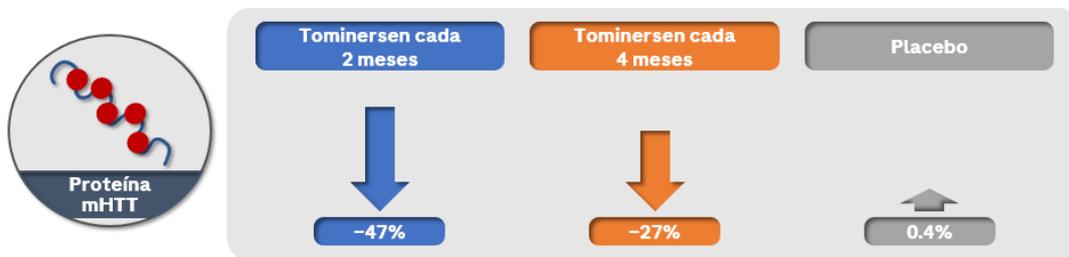
- Las puntuaciones de SDMT y SWR en el grupo que recibió tominersen cada 2 meses fueron peores que las del grupo del placebo. Esto significa que el grupo que recibió tominersen cada 2 meses, por término medio, tuvo peores resultados que el grupo del placebo en las escalas de medición del pensamiento y de la capacidad de procesar información.
- Las puntuaciones de la escala TMS en el grupo que recibió tominersen cada 2 meses fueron similares a las del grupo del placebo. Esto significa que el grupo que recibió tominersen cada 2 meses obtuvo puntuaciones similares a las del grupo del placebo en la escala de medición de la capacidad de movimiento.
- Las puntuaciones de la escala CGI-S en el grupo que recibió tominersen cada 2 meses fueron similares a las del grupo del placebo. Esto significa que el grupo que recibió tominersen cada 2 meses obtuvo puntuaciones similares a las del grupo del placebo en la escala de medición de progresión global de la enfermedad.
- Las puntuaciones de TMS, SDMT, SWR y CGI-S en el grupo que recibió tominersen cada 4 meses fueron similares a las del grupo del placebo. Esto significa que el grupo que recibió tominersen cada 4 meses obtuvo puntuaciones similares a las del grupo

del placebo en las escalas de medición de la capacidad para moverse, pensar y procesar información y de la progresión global de la enfermedad.

Pregunta 3: ¿Cómo modifica tominersen el nivel de proteína mHTT no deseada en el líquido cefalorraquídeo?

Tominersen se ha diseñado para reducir la cantidad de proteína mHTT producida en personas con EH. Los investigadores deseaban investigar la cantidad de proteína mHTT presente en el líquido cefalorraquídeo de personas con EH tratadas con tominersen cada 2 meses o cada 4 meses o con placebo después de 69 semanas.

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



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

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

El aumento de las concentraciones de proteína NfL indica que se ha producido una lesión de las neuronas cerebrales que podría reflejar un daño cerebral. Los investigadores querían averiguar el efecto de tominersen en la proteína NfL en la semana 69.

- En la semana 69, las concentraciones de proteína NfL en el líquido cefalorraquídeo aumentaron un 10 % en el grupo que recibió tominersen cada 2 meses, disminuyeron un 3 % en el grupo que recibió tominersen cada 4 meses y aumentaron un 6 % en el grupo del placebo.
- En comparación con el grupo del placebo, se produjo 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 4 meses.
- En la semana 21, las concentraciones de proteína NfL en el grupo tratado con tominersen cada 2 meses aumentaron, pero volvieron gradualmente a valores similares a los del grupo del placebo.

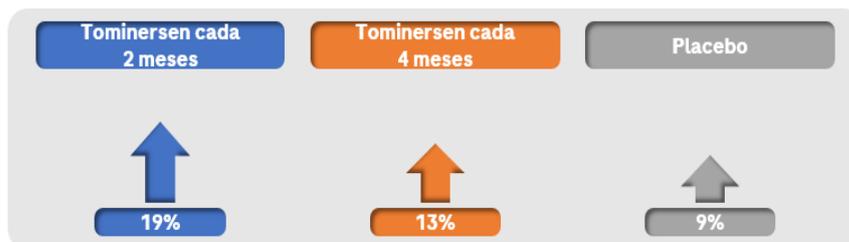


Nota: Las flechas hacia arriba representan un aumento de las concentraciones de proteína NfL en el líquido cefalorraquídeo. La flecha hacia abajo representa una disminución de las concentraciones de proteína NfL.

Pregunta 5: ¿Causó tominersen algún cambio en el tamaño de los ventrículos cerebrales?

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

- En la semana 69, el **volumen ventricular** aumentó un 19 % en el grupo que recibió tominersen cada 2 meses, un 13 % en el grupo que recibió tominersen cada 4 meses y un 9 % en el grupo del placebo.
- En comparación con el grupo del 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 el significado de estos aumentos del volumen ventricular.



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

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

5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?

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

- Como el médico del estudio no sabe si la persona está tomando el placebo o el fármaco, cualquier posible problema de salud durante el estudio (p. ej., un dolor de cabeza o una caída) se cuenta como efecto secundario, aunque en el caso del placebo no habría sido desencadenado por el fármaco. Esta es la práctica habitual para contabilizar los efectos secundarios.
- Se describen en este resumen porque se notificaron con mayor frecuencia en el estudio.
- La mayoría de las personas de este estudio tuvo al menos un efecto secundario
- No todas las personas presentaron todos los efectos secundarios enumerados en este resumen.
- Es importante saber que los efectos secundarios aquí descritos corresponden exclusivamente a este estudio. Por consiguiente, los efectos secundarios indicados podrían ser diferentes de los observados en otros estudios.
- Los participantes también pueden presentar más de un efecto secundario.

Nota: Todavía no se ha establecido completamente la relación entre tominersen y la causa de estos efectos secundarios.

En los apartados siguientes se enumeran los efectos secundarios graves y frecuentes ocurridos en el estudio.

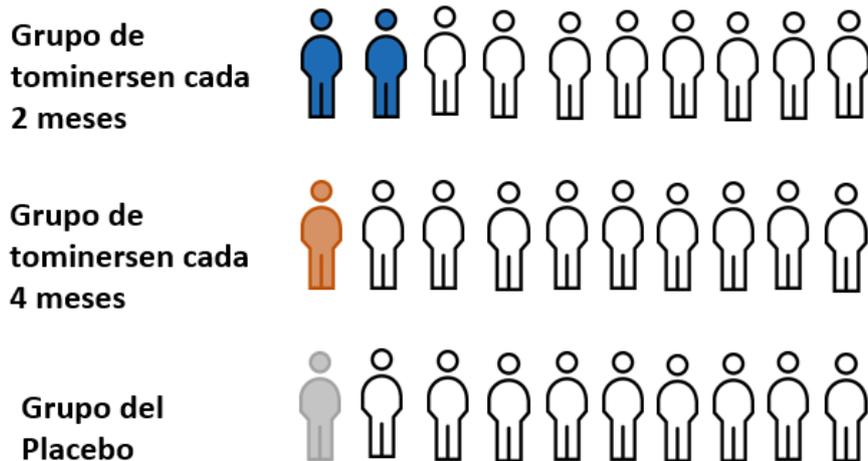
Efectos secundarios graves

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

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 en el grupo del placebo. Esto incluyó efectos secundarios que podrían no haber sido causados por tominersen. El número de personas de cada grupo que presentaron efectos secundarios graves fue:

- 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 del placebo

Proporción de personas con efectos secundarios graves



En la siguiente tabla se ofrece un resumen de los efectos secundarios graves.

Efectos secundarios graves notificados en este estudio*	Grupo tratado con tominersen cada 2 meses (260 participantes en total)	Grupo tratado con tominersen cada 4 meses (261 participantes en total)	Grupo del placebo (260 participantes 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, cefalea 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 húmero	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 tibia	0,4 % (1 de 260)	0 % (0 de 261)	1 % (2 de 260)

* Si más de dos personas de cualquier grupo del ensayo habían experimentado ese efecto secundario.

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

Algunos participantes fallecieron como consecuencia de efectos secundarios que podrían estar relacionados con el medicamento del estudio. Fueron los siguientes:

- 1 de 260 personas del grupo que recibió tominersen cada 2 meses murió de [asfixia](#).
- 2 de 261 personas del grupo que recibió tominersen cada 4 meses fallecieron por causa desconocida y por un infarto de miocardio, respectivamente.
- 3 de 260 personas del grupo del placebo fallecieron por suicidio asistido, suicidio consumado y asfixia, respectivamente.

Durante el estudio, algunos participantes decidieron dejar de tomar el medicamento debido a los efectos secundarios:

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

La [asfixia](#) es un trastorno en el que el cuerpo no recibe suficiente oxígeno.

Efectos secundarios más frecuentes

Alrededor de 9 de cada 10 personas de los grupos de tominersen y del placebo presentaron un efecto secundario que no se consideró grave.

En la tabla siguiente se muestran los efectos secundarios más frecuentes que se notificaron en más del 5 % de los participantes. Estos son los efectos secundarios más frecuentes en todos los grupos de tratamiento. Algunos participantes presentaron más de un efecto secundario. Esto significa que se incluyen en más de una fila de la tabla.

Efectos secundarios más frecuentes notificados en este estudio*	Grupo tratado con tominersen cada 2 meses (260 participantes en total)	Grupo tratado con tominersen cada 4 meses (261 participantes en total)	Grupo del placebo (260 participantes en total)
Caída	25 % (66 de 260)	23 % (61 de 261)	30 % (77 de 260)
Dolor de cabeza y malestar después de la punción lumbar	10 % (27 de 260)	7 % (18 de 261)	8 % (21 de 260)
Dolor por el procedimiento	9 % (23 de 260)	8 % (21 de 261)	9 % (22 de 260)
Hematomas (contusión)	5 % (14 de 260)	5 % (14 de 261)	7 % (18 de 260)
Dolor de cabeza	24 % (61 de 260)	22 % (57 de 261)	23 % (59 de 260)
Mareo	8 % (20 de 260)	8 % (22 de 261)	7 % (17 de 260)
Resfriado (nasofaringitis)	14 % (36 de 260)	10 % (27 de 261)	17 % (44 de 260)
Dolor de espalda	21 % (55 de 260)	22 % (57 de 261)	19 % (48 de 260)
Dolor en una o más articulaciones del cuerpo (artralgia)	7 % (18 de 260)	4 % (11 de 261)	9 % (22 de 260)
Dolor en las extremidades	7 % (19 de 260)	5 % (14 de 261)	6 % (15 de 260)
Dolor en el lugar de la punción	9 % (23 de 260)	5 % (13 de 261)	9 % (24 de 260)
Diarrea	7 % (17 de 260)	6 % (15 de 261)	7 % (19 de 260)
Vómitos	5 % (14 de 260)	6 % (16 de 261)	6 % (16 de 260)
Náuseas	5 % (12 de 260)	5 % (13 de 261)	6 % (15 de 260)

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

Otros efectos secundarios

Puede encontrar información sobre otros efectos secundarios (no se muestran en las secciones anteriores) en los sitios web que aparecen al final de este resumen (véase [«¿Dónde puedo encontrar más información?»](#)).

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

La información aquí presentada procede de un solo estudio de 791 personas con EH manifiesta. Estos resultados ayudaron a los investigadores a saber más sobre la eficacia y la seguridad de tominersen en la EH.

Este estudio demostró que 120 mg de tominersen administrados cada 2 o 4 meses no fueron 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 conjunto, los resultados mostraron que las personas que recibieron tominersen cada 2 meses tuvieron peores resultados de la enfermedad que las que recibieron un placebo. Las personas que recibieron tominersen cada 4 meses tuvieron resultados comparables a los de las personas que recibieron un placebo.

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

Los efectos secundarios más frecuentes en todos los grupos de tratamiento fueron: caídas, dolor de cabeza y malestar tras la punción lumbar, dolor por el procedimiento de inyección, hematomas (contusión), dolor de cabeza, mareo, resfriado (nasofaringitis), dolor de espalda, dolor en una o más articulaciones del cuerpo (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 ralentizar el empeoramiento de la EH. No obstante, los investigadores querían saber si tominersen podría haber resultado útil para alguna de las personas que participaron en el estudio. Para responder a esta pregunta, una vez realizado el estudio los investigadores estudiaron más a fondo los datos; esto se denomina análisis *a posteriori*. Los investigadores dividieron los datos por la mitad, basándose en la edad de las personas (mayor o menor de 48 años) y en la [puntuación del producto CAG-edad \(CAP\)](#) (puntuación CAP alta frente a puntuación CAP baja; la puntuación CAP es una medida utilizada por los médicos y los científicos que tiene en cuenta la edad de una persona y el número de repeticiones CAG. Es una forma de calcular la exposición a lo largo de la vida de una persona a los efectos perjudiciales del gen mutante de la EH). A continuación, los investigadores dividieron los datos en cuatro grupos diferentes denominados «subgrupos». Estos fueron: edad baja/CAP baja, edad baja/CAP alta, edad alta/CAP baja y edad alta/CAP alta.

Los resultados del análisis *post hoc* demostraron que de las personas que recibieron tominersen cada 4 meses, las del **subgrupo de edad baja y CAP baja podrían haber obtenido algún beneficio de tominersen**. Las puntuaciones de las escalas cUHDRS y TFC fueron ligeramente mejores que en el grupo que recibió el placebo.

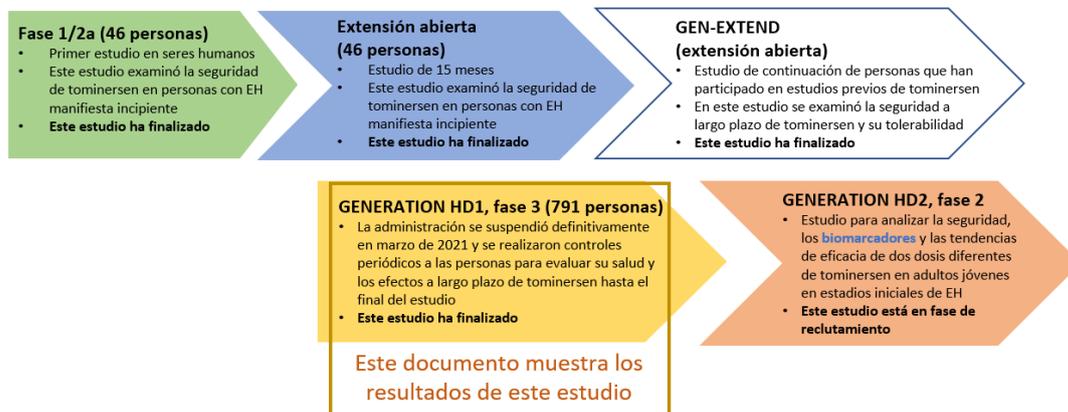
Es importante señalar que los análisis *a posteriori* se realizan una vez observados los datos, lo que significa que estos hallazgos no son definitivos y podrían ser simplemente un hallazgo fortuito y, por consiguiente, deben confirmarse. Los resultados de este estudio han llevado a los investigadores a estudiar más a fondo los efectos de tominersen en adultos jóvenes en fases más tempranas de la EH.

Ningún estudio individual puede darnos toda la información sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Se necesita la participación de muchas personas en un gran número de estudios para averiguar lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de los de otros estudios con el mismo medicamento.

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

7. ¿Está previsto realizar otros estudios?

Aunque se trató de un estudio de fase 3 en el que se examinó la eficacia y la seguridad de tominersen en personas con EH manifiesta, **los resultados de este estudio han llevado a los investigadores a seguir investigando tominersen en un estudio de fase 2 denominado GENERATION HD2, cuyo objetivo es investigar dosis más bajas de tominersen en adultos jóvenes en una fase más temprana de la EH.**



Los **biomarcadores** son signos o sustancias del organismo que nos indican un proceso de enfermedad.

8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

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

- 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-intrate-26435.html>

- Estudio de fase 1/2a:

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

- Prolongación abierta del estudio de fase 1/2a:

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

- Estudio de la evolución natural de la EH:

<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 dirigirme si tengo preguntas sobre este estudio?

Si después de leer este resumen aún tiene preguntas:

- Visite la plataforma Para Pacientes y rellene el formulario de contacto:

<https://www.ensayosclinicosroche.es/es/trials/neurodegenerative-disorder/hd/a-study-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-intrate-26435.html>

- Si tiene alguna otra pregunta sobre el contenido de este resumen del ensayo clínico, póngase en contacto con el departamento de información médica de Roche de su país utilizando el formulario de contacto cuyo enlace se muestra más arriba. Si desea más información sobre la enfermedad de Huntington y el apoyo que puede haber disponible en su comunidad para usted y su familia, póngase en contacto con su organización de pacientes local.

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

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

Si tiene preguntas sobre su propio tratamiento:

- Hable con el médico responsable de su tratamiento.

¿Quién ha organizado y financiado este estudio?

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

Título completo del estudio y demás información identificativa

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 código del protocolo correspondiente a este estudio es: BN40423.
- El identificador de este estudio en ClinicalTrials.gov es: NCT03761849.
- El número EudraCT de este estudio es: 2018-002987-14.

Glosario

- La **asfixia** es un trastorno en el que el cuerpo no recibe suficiente oxígeno.
- Los **biomarcadores** son signos o sustancias del organismo que nos indican un proceso de enfermedad.
- **CAG** significa citosina, adenina y guanina (que son tres de los cuatro componentes fundamentales que constituyen el ADN). Las personas con EH tienen una secuencia CAG en su ADN que se repite demasiadas veces.
- La **puntuación del producto CAG-edad (CAP)** es una medida utilizada por médicos y científicos que tiene en cuenta la edad de una persona y el número de repeticiones CAG. Es una forma de calcular la exposición a lo largo de la vida de una persona a los efectos perjudiciales del gen mutante de la huntingtina.
- La **escala de impresión clínica global-intensidad (CGI-S)** es una escala utilizada por los médicos para valorar la intensidad global de los síntomas de una persona.
- La **escala unificada combinada de evaluación de la enfermedad de Huntington (cUHDRS)** es una escala de valoración que mide tres aspectos: el movimiento, la capacidad de procesar información y la capacidad de realizar las actividades cotidianas. También puede utilizarse para medir la progresión de la EH.
- **Eficacia** significa lo bien que funciona un fármaco.
- Un **comité de vigilancia de los datos independiente (CVDi)** es un comité de expertos independientes y neutrales que revisa los datos del estudio cada 4-6 meses para garantizar la seguridad de los participantes.
- La **inyección intratecal** es un procedimiento por el que se introduce una aguja en la región lumbar para inyectar un medicamento en el líquido cefalorraquídeo.
- La **punción lumbar** es un procedimiento en el que se introduce una aguja en la región lumbar para inyectar un medicamento en el líquido cefalorraquídeo (inyección intratecal) o para extraer una muestra de líquido cefalorraquídeo.
- La **EH manifiesta** hace referencia a una fase de la EH en la que una persona tiene síntomas motores (de movimiento) claros.
- La **proteína huntingtina mutante (mHTT)** es una proteína tóxica y no deseada que provoca la muerte de las células cerebrales, impide que el cerebro funcione con normalidad y provoca síntomas de EH.
- La **proteína ligera de los neurofilamentos (NfL)** es un tipo de proteína que se encuentra en las células cerebrales y las neuronas y que desempeña una función esencial en la estructura celular y en el envío de señales a través del sistema nervioso.
- Un **estudio de fase 3** analiza la eficacia y la seguridad de un tratamiento nuevo en un mayor número de personas y compara el tratamiento con los que ya están disponibles o con un placebo.
- Un **placebo** es una sustancia que tiene el mismo aspecto que un medicamento, pero no contiene ningún principio activo. Es un tratamiento «ficticio» que no tiene ningún efecto físico conocido en el organismo.

- **Aleatorizado** significa que un ordenador decide al azar qué participantes recibirán un placebo o el medicamento del estudio.
- Los **efectos secundarios** son problemas médicos (por ejemplo, sensación de mareo) que se producen durante el estudio. Estos pueden incluir efectos secundarios no causados por el medicamento del estudio.
- La **prueba de lectura de palabras de Stroop (SWR)** es una prueba que mide cuánto tarda una persona en leer un número determinado de palabras.
- La **prueba de modalidades de símbolos y dígitos (SDMT)** es una prueba que mide la concentración de una persona y su capacidad para tomar decisiones.
- La **escala de capacidad funcional total (TFC)** es una escala de valoración que mide la función en la EH. Se utiliza para evaluar la capacidad de una persona para trabajar, manejar las finanzas y realizar tareas domésticas y de cuidado personal.
- La prueba de **puntuación motora total (TMS)** es una prueba que mide los movimientos de una persona.
- Los **ventrículos** son los espacios del cerebro que están llenos de líquido cefalorraquídeo.
- El **volumen ventricular** se refiere al tamaño de los ventrículos.