

Novedades en el diseño del ensayo clínico de reducción de huntingtina de Roche

Roche anuncia novedades en el estudio GENERATION HD1 después de revisar la fase de extensión abierta de ASO



Por Dr Jeff Carroll

29 de marzo de 2020

Editado por Dr Tamara Maiuri

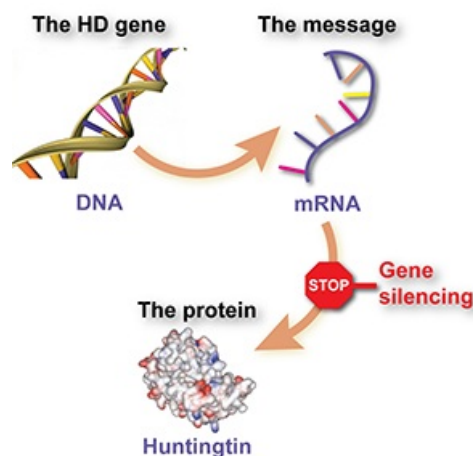
Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 21 de marzo de 2019

Hoy hemos recibido noticias sobre un cambio en el diseño del ensayo en curso de reducción de la huntingtina de Roche, conocido como GENERATION HD1. La actualización en el diseño del ensayo clínico es una sorpresa, pero creemos que es algo bueno. ¿Que pasó exactamente?

El enfoque de Roche para bajar la huntingtina

Los lectores de HDBuzz estarán muy familiarizados con el concepto de *reducción de la huntingtina*. El objetivo de las terapias reductoras de la huntingtina es evitar que la mutación de la EH, que se encuentra en el gen de la EH, sea utilizada por las células para producir la proteína huntingtina. Para más información sobre la reducción de la huntingtina diríjase [aquí](#).



El objetivo de las terapias de reducción de huntingtina es evitar que la mutación de la EH, que se encuentra en el gen de la EH, sea utilizada por las células para producir la proteína huntingtina

Hay una serie de enfoques interesantes para la reducción de la huntingtina que están siendo explorados por diferentes compañías. Hasta ahora, dos compañías están explorando el uso de **oligonucleótidos antisentido** o **ASOs** como posibles tratamientos para la EH. WAVE Life Sciences está llevando a cabo dos ensayos ASO específicos, sobre los que puede leer [aquí](#). Sin embargo, los ensayos ASO más avanzados para la EH están siendo realizados por Roche (también conocido como Genentech en los EE.UU.) e Ionis Pharmaceuticals.

Hemos escrito mucho sobre el progreso de Ionis y Roche con su ASO para la EH; recientemente, estábamos entusiasmados cuando la sustancia fue la primera en reducir los niveles de proteína huntingtina en el sistema nervioso, sobre lo cual puede leer más [aquí](#). Sobre la base de esta utilidad demostrada, Roche anunció lo que se conoce como un estudio “fundamental” de su ASO reductor de la huntingtina, y puede leer sobre ello [aquí](#).

Estudio GENERATION HD1

Un estudio fundamental es uno que el patrocinador del ensayo, generalmente una compañía farmacéutica o de biotecnología, espera que conduzca a la aprobación de un medicamento para su uso en pacientes. El objetivo de estos ensayos es demostrar a las agencias reguladoras que un medicamento no sólo es seguro, sino que mejora los síntomas que son significativos para los pacientes.

Roche diseñó su ensayo con un ASO para la EH, llamado GENERATION HD1, para estudiar si el tratamiento con su ASO ralentiza la progresión de los síntomas de la EH. Es un estudio muy amplio, cuyo objetivo es incluir a 660 pacientes con EH en unas 80-90 clínicas de 15 países de todo el mundo.

Todos los ensayos farmacológicos requieren que algunas personas en el estudio reciban el nuevo tratamiento y otras reciban un tratamiento simulado, conocido como *placebo*. Esta es la evidencia crítica que nos permite estar seguros de que los beneficios observados durante un ensayo se deben al tratamiento y no a otras cosas que les ocurren a los participantes del ensayo. Para el estudio GENERATION HD1, por cada 3 participantes, uno recibirá aleatoriamente placebo y dos recibirán el tratamiento.

En este tipo de ensayo, ni los sujetos ni los médicos saben quién recibe el tratamiento activo y quién recibe el tratamiento con placebo. Ocultar quién recibe y quién no recibe un tratamiento real se llama *ciego*. Debido a estas características, este tipo de ensayo se denomina estudio *doble ciego, controlado con placebo*, y se considera el óptimo para obtener la aprobación de un medicamento.

«Es importante entender si realizar inyecciones menos frecuentes podría ser beneficioso, por eso GENERATION HD1 incluyó un grupo “cada dos meses” »

Administración y cumplimiento de ASO

Una complicación del uso de los ASOs para las enfermedades cerebrales es que no pueden llegar al cerebro, debido a una especie de muro defensivo que construyen nuestros cuerpos alrededor de nuestro cerebro llamado *barrera hematoencefálica*. Las sustancias como los ASOs hacen muy bien su trabajo, reduciendo huntingtina, pero no pueden llegar al cerebro. Esto significa que para que los ASOs se usen en enfermedades cerebrales, de alguna manera se deben hacer llegar al cerebro.

Eso suena bastante complicado, pero los neurólogos y otros médicos acceden rutinariamente al líquido cefalorraquídeo a través de agujas muy finas cerca de la base de la columna vertebral. A lo largo de los años, han aprendido que pueden extraer de forma segura parte de este líquido para estudiarlo o administrar medicamentos al cerebro y la médula espinal al inyectarlos en este espacio. Los espacios llenos de líquido en el cerebro y la médula espinal presionan y mezclan constantemente este líquido, por lo que las sustancias inyectadas en la base de la columna pueden llegar hasta el cerebro.

El plan original con el estudio GENERATION HD1 era administrar el ASO mediante inyecciones a las personas de dos modos, una vez al mes o alternando una vez cada dos meses. Al igual que con el tratamiento con placebo, ni los participantes ni su médico sabrán si están recibiendo medicamentos activos todos los meses, o sólo cada dos meses.

Si bien parece seguro decir que los pacientes con EH estarían felices de recibir una inyección una vez al mes si disminuyen sus síntomas de EH, es mucho pedir que ellos y sus cuidadores vayan a la clínica todos los meses para recibir inyecciones. Aunque todos estaríamos entusiasmados si este medicamento funciona, también puede ser difícil para las personas mantenerse al día con las visitas clínicas mensuales (también conocido como cumplimiento) si se aprueba el medicamento. Es importante entender si las inyecciones menos frecuentes podrían ser beneficiosas, por eso GENERATION HD1 incluyó un grupo “cada dos meses”.

Novedades de la fase de extensión

Hoy recibimos una carta interesante de Roche, con un plan actualizado para el estudio GENERATION HD1. La carta describe algunos cambios sorprendentes en el estudio, que pueden parecer preocupantes, pero creemos que son realmente emocionantes.



Los neurólogos y otros médicos acceden rutinariamente al líquido cefalorraquídeo a través de agujas muy finas cerca de la base de la columna.

Primero, quizá recuerde que Ionis y Roche realizaron un estudio anterior, más pequeño, con este mismo medicamento. Ese fue un estudio de seguridad, diseñado para determinar si la administración de ASO a través del líquido cefalorraquídeo producía efectos secundarios inesperados. El ensayo fue un éxito: ninguno de los participantes tuvo una reacción negativa al medicamento o dejó de asistir a sus visitas mensuales para recibir inyecciones y tratamientos.

Al final de ese pequeño estudio de seguridad, Roche e Ionis tomaron la decisión de administrar a todos los participantes, incluidos los que habían estado recibiendo placebo, el medicamento todos los meses. Técnicamente esto se llama estudio *en fase abierta*. La fase abierta sólo significa que en este tipo de estudio, tanto los participantes como sus médicos saben lo que están recibiendo, lo cual es diferente al estudio doble ciego que ocurrió antes.

Suponiendo que un medicamento es seguro y tiene una probabilidad razonable de funcionar, participar en un estudio de fase abierta es una buena recompensa para los valientes voluntarios que se inscribieron en el primer ensayo de estos medicamentos. También es bueno para la comunidad y la compañía farmacéutica que patrocina el ensayo, porque obtienen una especie de adelanto de los efectos a largo plazo del tratamiento con el medicamento.

¿Qué hay de nuevo?

En su comunicado de hoy, Roche explicó que habían estado tratando a personas en la fase abierta mensualmente o cada dos meses. La nota continúa diciendo: *La revisión de los datos tras nueve meses mostró efectos en la reducción de los niveles de la proteína huntingtina mutada en el líquido cefalorraquídeo que respaldan la exploración de dosis menos frecuentes. Según la totalidad de los datos, incluida la seguridad y la tolerabilidad, no parece haber una ventaja general para el tratamiento mensual versus cada dos meses.*

Leyendo entre líneas, parece que Roche ha visto resultados que sugieren que la reducción de la proteína huntingtina fue lo suficientemente buena con 2 meses entre las dosis que creen que no es necesario administrar el medicamento cada mes. De hecho, están realizando cambios en el diseño del estudio GENERATION HD1 para ver si se pueden dilatar aún más entre tratamientos, al incluir un nuevo grupo tratado cada 4 meses. La necesidad de organizar inyecciones de drogas 3 veces al año, en comparación con 12, marcaría una gran diferencia si este medicamento se aprueba para la EH. Pero los reguladores requerirán que demostremos que esto es posible, por lo que Roche está modificando el estudio GENERATION HD1 para incluir tres grupos de tratamiento: un grupo de placebo, un grupo tratado cada 2 meses y otro tratado cada 4 meses.

Entonces, según el comunicado, habrá una breve pausa en la inclusión de pacientes en el estudio GENERATION HD1 mientras se aprueba la nueva línea de tiempo. El pequeño grupo

de personas que ya se incluyó en el estudio con el diseño original se trasladará al estudio de extensión de fase abierta, y el estudio recientemente diseñado se lanzará rápidamente.



Roche está realizando cambios en el diseño del estudio GENERATION HD1 para ver si se pueden administrar las inyecciones más espaciadas en el tiempo por lo que ha incluido un nuevo grupo tratado cada 4 meses

Llevar a casa

Un mensaje muy importante aquí es que **no hay evidencia de que el tratamiento con este medicamento haya influido en los síntomas de la EH en ningún paciente**. Todas estas decisiones se basan en pruebas de laboratorio que sugieren que el medicamento está teniendo el efecto deseado en el cerebro (es decir, bajando la cantidad de la proteína huntingtina), pero aún no sabemos si esto se asociará con una mejora en los síntomas de la EH en el cerebro de los pacientes tratados. Para esto, tenemos que realizar el ensayo clínico GENERATION HD1 en su totalidad.

Claramente, Roche y sus socios no predijeron que se podría administrar el ASO cada 4 meses cuando comenzaron el estudio GENERATION HD1. El hecho de que hayan visto datos que los convencen de que pueden salirse con la suya es una gran noticia para el futuro de este programa y para los futuros miembros de la comunidad de EH que reciben este tratamiento.

Otro beneficio de este anuncio es que otras compañías que trabajan en tratamientos ASOs para la EH pueden considerar el uso de intervalos más largos entre tratamientos. El éxito en un programa de medicamentos para la EH puede tener consecuencias importantes para otros ensayos de EH en curso.

Estos rápidos avances en el tratamiento de reducción de la huntingtina están comenzando a llegar rápidamente. No podemos predecir el futuro, pero creemos que debe estar atento durante el próximo año para obtener actualizaciones más interesantes sobre los avances en los tratamientos para reducir la huntingtina.

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar [Más información sobre](#)

GLOSARIO

barrera hematoencefálica Una barrera natural, que consiste en refuerzo de los vasos sanguíneos, que evita que muchas sustancias químicas entren en el cerebro desde el torrente sanguíneo.

Proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH

Ensayo clínico Experimentos muy bien planeados diseñados para responder determinadas preguntas sobre cómo afecta un fármaco a humanos

terapias tratamientos

Placebo Un placebo es una medicina falsa que no contiene ingredientes activos. El efecto placebo es un efecto psicológico que hace que la gente se sienta mejor aunque estén tomando una pastilla que no funciona.

ASOs Un tipo de tratamiento mediante el silenciamiento del gen con moléculas de ADN diseñadas para desactivar el gen

© HDBuzz 2011-2022. El contenido de HDBuzz se puede compartir gratuitamente, bajo una Licencia Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported.

HDBuzz no proporciona consejo médico. Para más información visite hdbuzz.net

Generado el 23 de mayo de 2022 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/272>

Algunas partes de esta página todavía no han sido traducidas. Se muestran a continuación en el idioma original. Estamos trabajando para traducirlo todo lo antes posible.