



Tristes noticias de Novartis: dosificación suspendida en el ensayo VIBRANT-HD de branaplam

HDBuzz se entristece al compartir la noticia de que el ensayo VIBRANT-HD del fármaco oral para reducir la huntingtina, branaplam, se ha suspendido temporalmente por la seguridad de los participantes.

Por [Dr Leora Fox](#) | 10 de abril de 2023 | Editado por [Dr Jeff Carroll](#)

Traducido por [Asunción Martínez](#) | Publicado originalmente el 08 de agosto de 2022

El estudio VIBRANT-HD comenzó a principios de 2022 y fue un estudio muy esperado de un fármaco reductor de la huntingtina, branaplam, que podía tomarse por vía oral. El lunes 8 de agosto supimos que el estudio se suspendió temporalmente por recomendación de un comité independiente que está monitorizando los datos del ensayo. Esta decisión se tomó debido a que algunos de los participantes que tomaban branaplam podrían estar experimentando nuevos problemas nerviosos, conocidos como neuropatía periférica. Hablemos más sobre lo que sucedió y lo que pasó a continuación.

El gen de la EH y la búsqueda para reducir la huntingtina

La enfermedad de Huntington es genética, lo que significa que se transmite de generación en generación dentro de las familias. La mutación genética que causa la EH se produce en un gen llamado huntingtina, que produce una receta de ARN defectuosa y, en última instancia, produce una proteína huntingtina extralarga. Se cree que esta proteína es dañina para las células del cerebro, lo que hace que se enfermen y eventualmente desaparezcan, y esto conduce a los diferentes síntomas de la EH.

Durante la última década más o menos, los enfoques novedosos para tratar la EH se han centrado en una técnica llamada reducción de la huntingtina, cuyo objetivo es disminuir la cantidad de proteína huntingtina nociva en el cerebro de los pacientes con EH. Hasta ahora, las técnicas que se han probado en personas han sido bastante invasivas y requirieron frecuentes inyecciones espinales o cirugía cerebral para administrarlas. Sin embargo, Novartis había comenzado recientemente un ensayo clínico de un fármaco reductor de la huntingtina que podía tomarse una vez por semana, por vía oral.

Branaplam y la promesa de reducir la huntingtina por vía oral

La historia de branaplam y el ensayo VIBRANT-HD comenzó con una enfermedad diferente, conocida como AME, que afecta a los niños. La AME también es genética; provoca debilidad muscular en bebés y niños pequeños y, finalmente, produce la muerte a los pocos años.

Branaplam se desarrolló originalmente como un tratamiento genético para la AME. Se le conoce como un modulador de empalme; esencialmente, esto significa que puede dirigir la mezcla de la receta de ARN para el gen involucrado en la AME y restaurar la función de la proteína. En un giro fascinante de la ciencia, Novartis descubrió que branaplam también podría afectar la receta del ARN para la huntingtina, lo que en este caso conduce a que se produzca menos huntingtina.

En el verano de 2021, a medida que se disponía de más opciones de tratamiento genético para niños con AME, Novartis tomó la decisión de dejar de desarrollar branaplam para niños con AME y centrar sus esfuerzos en adultos con EH. Esta decisión fue respaldada por datos en modelos animales de EH y ensayos de seguridad muy tempranos de branaplam en adultos sanos. El entusiasmo creció en la comunidad de la EH en torno a la posibilidad de un tratamiento oral para reducir la huntingtina, y la fase 2 del ensayo VIBRANT-HD comenzó a principios de 2022.

Las tristes noticias de esta semana

El ensayo VIBRANT-HD tenía previsto involucrar a 75 personas con síntomas iniciales de EH, en más de 20 centros alrededor del mundo. Los principales objetivos del estudio son probar la seguridad y la capacidad del fármaco para reducir la huntingtina medida en el líquido cefalorraquídeo. El plan era probar dosis altas y bajas de branaplam, cada una tomada en gotas una vez a la semana durante cuatro meses. Desde principios de 2022, solo la primera cohorte de participantes había comenzado el ensayo. Esto fue aproximadamente 25 personas, alrededor de 20 tomando branaplam en dosis bajas y 5 tomando placebo.

Hoy nos enteramos de que el ensayo se ha detenido por razones de seguridad. Iremos directos al grano: branaplam estaba mostrando signos de que podría ser tóxico para el sistema nervioso. Esto fue determinado por un Comité de Monitorización de Datos (DMC) independiente, un grupo de evaluadores que tiene acceso a los datos, mucho antes de que los médicos, los pacientes o el patrocinador del estudio (Novartis) conozcan los resultados. Esta es una práctica importante y estándar en la gran mayoría de los ensayos de medicamentos y es exactamente por esta razón: mantener a los participantes seguros en caso de que surjan problemas.

La recomendación de suspender el estudio se basó específicamente en signos de que branaplam podría estar causando daño a los nervios fuera del cerebro y la médula espinal, lo que se conoce como neuropatía periférica. La evidencia de los exámenes neurológicos,

los estudios de conducción nerviosa y las evaluaciones de los síntomas de la EH, así como las mediciones de los niveles de una proteína llamada NfL en la sangre, señalaron algunos indicios de que algunos pacientes podrían estar experimentando nuevos daños en los nervios de sus extremidades.

¿Qué pasa después?

De manera inmediata, todas las personas que participen en el ensayo dejarán de tomar el tratamiento que les fue asignado. Sin embargo, se les pedirá que continúen asistiendo a sus citas previstas del estudio, que incluyen la recogida de sangre y líquido cefalorraquídeo, y pruebas neurológicas. Esencialmente, el estudio continuará, pero sin branaplam ni placebo, y los participantes serán monitorizados de cerca para detectar otros signos de seguridad. Esto será esencial para comprender lo más posible los efectos de branaplam en adultos con EH.

También puede haber algunas personas que iban a comenzar a participar en el ensayo VIBRANT-HD, ya sea en una dosis baja o más alta; estas personas no comenzarán el estudio. Los participantes actuales y los médicos permanecerán “cegados” hasta el final del estudio, lo que significa que aún no saben quién estaba tomando el fármaco o el placebo.

¿Qué significa esto para el branaplam... y para la reducción de la huntingtina?

Esencialmente, esta suspensión del ensayo es una forma de proteger a los participantes de más peligros potenciales para sus sistemas nerviosos. También significa que Novartis deberá dar un paso atrás, tomarse el tiempo para analizar y aprender más de los datos, y determinar si tiene sentido seguir probando branaplam.

Puede ser que el medicamento realmente no sea seguro para las personas con EH y seguir adelante no sea una opción. Por otro lado, podría ser posible usar dosis más bajas o menos frecuentes, o podría ser que el branaplam haya afectado a algunos participantes de manera diferente que a otros. Esta última posibilidad es similar a cómo Roche realizará un nuevo ensayo del fármaco tominersen para reducir la huntingtina en un grupo específico de personas.

Es una tremenda decepción que branaplam parezca mucho más peligroso de lo esperado para adultos con EH. Por supuesto, esto será especialmente difícil para los primeros valientes participantes de la prueba en VIBRANT-HD. Pero la noticia afecta a todos los miembros de la comunidad que se sintieron esperanzados con el primer fármaco oral para reducir la huntingtina probado en personas.

Dicho esto, esta noticia no es motivo para abandonar la esperanza en la reducción de la huntingtina, ni siquiera en la reducción oral de la huntingtina. Branaplam se diseñó originalmente para tratar una enfermedad diferente y, aunque reduce la huntingtina, puede

haber otras razones por las que está causando problemas imprevistos, conocidos como “efectos fuera del objetivo”. Hay otro fármaco oral reductor de la huntingtina en ensayos clínicos en este momento: se llama PTC-518 y está siendo desarrollado por PTC Therapeutics. Según los datos publicados por la compañía, ese fármaco puede tener propiedades farmacológicas más ideales, en comparación con branaplam. Es importante destacar que PTC-518 muestra una mayor acumulación en el cerebro, en comparación con el resto del cuerpo, y el cerebro es el objetivo principal del tratamiento de la EH. Esperamos con interés las actualizaciones de PTC después de que digieran los resultados de branaplam, pero tenemos la esperanza de que su ensayo pueda continuar, si los expertos creen que es probable que sea seguro.

Gratitud y seguir adelante

Más allá de estos medicamentos orales, hay un amplio campo de personas que trabajan en varios enfoques para reducir la huntingtina, y uniQure y Wave están realizando ensayos clínicos en curso, con el próximo estudio de Roche en etapas de planificación. También se acercan importantes conferencias de investigación de la EH este verano y otoño, y seguramente habrá noticias emocionantes para compartir de estudios clínicos de la EH y laboratorios de investigación básica en todo el mundo.

No hay duda de que este es un día difícil para la comunidad de la EH y para aquellos de nosotros que esperamos que los medicamentos reductores de la Huntingtina sean un tratamiento eficaz para la EH. Pero, como solemos decir, la ciencia es acumulativa y, si la hacemos bien, incluso los fracasos en la clínica pueden enseñarnos más de lo que sabíamos antes de comenzar el ensayo.

Toda la comunidad tiene una gran deuda con los participantes en el estudio VIBRANT-HD. Se inscribieron rápidamente en el estudio y su participación nos permitió llegar a este punto, por decepcionante que sea, lo más rápido posible. Su contribución desinteresada permitirá que el diseño del próximo estudio tenga en cuenta las lecciones aprendidas en VIBRANT-HD y nos acerque al día en que tengamos tratamientos efectivos para la EH.

La Dra. Leora Fox trabaja en la Huntington's Disease Society of America, que tiene relaciones con las empresas mencionadas en este artículo, incluida Novartis. [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)

GLOSARIO

Proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH

Objetivo principal La pregunta fundamental en un ensayo clínico

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

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.

cohorte grupo de participantes en un estudio de investigación clínica

empalme el proceso de cortar los mensajes de ARN, eliminando las regiones no codificantes y uniendo las regiones codificantes.

ARN compuesto químico similar al ADN, que forma las moléculas 'mensajeras' que utilizan las células, como copias de trabajo de los genes, cuando fabrican las proteínas.

© HDBuzz 2011-2024. 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 27 de enero de 2024 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/328>

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.