

Noticias decepcionantes de Novartis sobre branaplam y el ensayo VIBRANT-HD

Novartis ha anunciado que está finalizando el desarrollo del fármaco branaplam para la enfermedad de Huntington. Aquí, revisamos las últimas noticias y su impacto en la comunidad EH.



Por <u>Dr Rachel Harding</u> 25 de marzo de 2023 Editado por <u>Dr Jeff Carroll</u>

Traducido por <u>Asunción Martínez</u> Publicado originalmente el 9 de diciembre de 2022

a compañía farmacéutica Novartis ha publicado una actualización para la comunidad que anuncia que está finalizando el desarrollo de branaplam, un fármaco reductor de la huntingtina, para un posible tratamiento en la enfermedad de Huntington (EH). Esta noticia llega después de las malas noticias recientes sobre los efectos secundarios de branaplam en pacientes con EH, que se está probando en el ensayo clínico VIBRANT-HD, cuya dosificación se detuvo a principios de este año. En este artículo desglosaremos este anuncio y lo que significa esta noticia para la comunidad EH.

Muchas empresas están buscando terapias para reducir la huntingtina en la clínica.

Muchas empresas están explorando la reducción de la huntingtina como estrategia para tratar la EH. La EH es causada por una mutación en el gen de la huntingtina, lo que conduce a la producción de una versión defectuosa de la proteína huntingtina. La proteína defectuosa provoca todo tipo de problemas en el cerebro, incluida la muerte de las células nerviosas, lo que provoca los síntomas de la EH. Los fármacos reductores de la huntingtina tienen como objetivo reducir los niveles de la proteína huntingtina defectuosa en el cerebro, con el objetivo de desacelerar o detener la progresión de la EH.

Los tratamientos para reducir la huntingtina se están desarrollando utilizando una variedad de enfoques diferentes, como los oligonucleótidos antisentido (Wave Life Science y Roche) o las terapias génicas virales (uniQure). Un problema es que los medicamentos que han desarrollado estas empresas no pueden propagarse fácilmente por todo el cuerpo, por lo que se administran a los pacientes a través de una infusión en el líquido cefalorraquídeo o mediante una invección directa en el cerebro. Administrar medicamentos de esta manera es costoso y exigente para los pacientes, por lo que este tipo de terapia no podría implementarse de manera trivial en la comunidad global de la EH.

Para superar estos problemas, los investigadores están interesados en desarrollar "terapias de moléculas pequeñas" que serían más baratas de fabricar y administrar. Los medicamentos de molécula pequeña se pueden formular para tomarlos por vía oral en forma de píldora o jarabe, como la mayoría de los medicamentos comunes que ya puede estar tomando, como analgésicos o medicamentos para la alergia. Debido a que pueden viajar en el torrente sanguíneo, los medicamentos de molécula pequeña también son mejores para propagarse a casi todos los órganos del cuerpo. Algunos medicamentos de molécula pequeña, aunque no todos, pueden incluso dar el salto de la sangre al cerebro, lo que permite el tratamiento del cuerpo y el cerebro con un solo medicamento.

Branaplam reduce la huntingtina pero originalmente fue diseñado para tratar otra enfermedad, AME

Dos compañías diferentes, Novartis y PTC Therapeutics, están probando medicamentos de molécula pequeña que pueden reducir la huntingtina en pacientes con EH. Los medicamentos de ambas compañías se denominan moduladores de empalme porque se dirigen a cómo nuestras células editan los mensajes genéticos, un proceso llamado empalme. Cada mensaje genético se puede considerar como un libro de cuentos, y cuando la historia termina, la parte final del mensaje lee el equivalente genético de "Fin" para decirle a la célula que la secuencia de ese mensaje está completa. Los medicamentos moduladores de empalme reorganizan las páginas del libro de cuentos para que "Fin" se lea al final, para que la célula destruya el mensaje y no produzca la proteína asociada. Al igual que tirarías un libro que no tiene sentido con un final prematuro y leerías, "Érase una vez, Fin".

El modulador de empalme desarrollado por Novartis se llama branaplam, un medicamento desarrollado originalmente para una enfermedad completamente diferente llamada atrofia muscular espinal (AME), porque también cambia los niveles de una proteína llamada SMN2, que es la base de esa enfermedad. Muy inesperadamente, los científicos de Novartis descubrieron que branaplam también <u>cambia los niveles de la proteína huntingtina en diferentes modelos</u>, por lo que querían explorar si este medicamento podría ser un buen tratamiento para las personas con EH en un ensayo llamado VIBRANT-HD.

Branaplam tiene efectos secundarios negativos para algunas personas tratadas con este medicamento

VIBRANT-HD tenía como objetivo determinar si branaplam era seguro y eficaz para reducir los niveles de huntingtina pero, antes de que se completara el reclutamiento, <u>la dosificación</u> para el ensayo se detuvo debido a problemas de seguridad. La decisión de pausar el

ensayo fue tomada por un Comité de Monitorización de Datos Independiente, que evalúa los datos generados por el ensayo antes de que los médicos, los pacientes o el patrocinador del estudio (Novartis) conozcan los resultados para garantizar que los participantes estén seguros en caso de que surjan problemas.

Desde entonces, supimos en este último anuncio que Novartis decidió finalizar todo el desarrollo de branaplam para la EH debido a problemas de seguridad asociados con el fármaco. Cuando se detuvo la dosificación en agosto, se publicó información que indicaba que había problemas en algunos participantes del estudio con una afección llamada neuropatía periférica: daño a las células nerviosas fuera del cerebro y la médula espinal. En este anuncio más reciente, Novartis ha proporcionado más información sobre los problemas de seguridad observados en muchos, aunque no en todos, los participantes.

Como esperábamos, se confirmó que se observaron síntomas y cambios en los exámenes neurológicos consistentes con neuropatía periférica en algunos participantes. Algunos participantes también tenían niveles elevados de cadena ligera de neurofilamentos (NfL), una prueba de laboratorio utilizada para evaluar lesiones o daños en las células nerviosas. Esto significa que puede haber daño en el sistema nervioso después del tratamiento con branaplam. También preocupa la observación de que hubo un aumento en el tamaño de una región del cerebro llamada ventrículos. Los ventrículos son un espacio lleno de líquido en lo profundo del cerebro y un aumento en el tamaño de esta región puede significar varias cosas diferentes, que aún no tenemos suficiente información para comprenderlo completamente. En su carta, Novartis afirma que hasta la fecha no se han asociado síntomas clínicos con estos hallazgos de escáner cerebral.

¿Qué significa esto para los pacientes con EH que recibieron branaplam?

Novartis ha declarado que todos los participantes del estudio que recibieron branaplam seguirán siendo monitorizados. Todavía no sabemos si los efectos secundarios experimentados por los participantes en el ensayo son permanentes o si mejorarán ahora que se suspende la administración del medicamento, por lo que es importante monitorizar los síntomas.

¿Qué podemos aprender de las pruebas que terminan de esta manera?

Los fracasos de estudios como este pueden ser muy duros y es muy normal sentirse molesto por este tipo de noticias, especialmente para los valientes y dedicados miembros de la comunidad de EH que participaron en esta prueba. A pesar de este triste final, todavía hay mucho que podemos aprender de las pruebas que no resultan como esperábamos. Se recopilan toneladas de datos a lo largo de los ensayos y se seguirán recopilando más en los próximos meses a medida que las cosas concluyan formalmente. Estos datos pueden

brindarnos información importante sobre lo que podría haber sucedido para que la comunidad pueda aprender y seguir adelante con esta prueba. Novartis ha declarado que están comprometidos a compartir lo que aprendan con las familias de la EH, los investigadores y otros profesionales de la comunidad de la EH.

¿Sabemos por qué branaplam no funcionó como esperábamos?

Este anuncio es el último de una serie de noticias decepcionantes con respecto a las pruebas de EH, entonces, ¿qué está pasando? Es importante tener en cuenta que branaplam no se desarrolló para tratar la EH. Sabíamos que eran posibles los efectos secundarios inesperados, porque además de reducir la huntingtina, el branaplam también cambia los niveles de la proteína SMN2, así como potencialmente otros. Cambiar los niveles de muchas proteínas diferentes puede interrumpir los intrincados procesos realizados por las células nerviosas, lo que podría explicar algunos de los síntomas observados.

De hecho, en algunos estudios con animales, Novartis señala en su anuncio que la toxicidad de los nervios se consideró un efecto secundario del tratamiento con branaplam, razón por la cual incluyeron potentes procedimientos de control de seguridad en el ensayo VIBRANT-HD. Curiosamente, los niños con AME tratados con branaplam no parecen tener estos síntomas, por lo que todavía había optimismo de que esto no sería un problema en los pacientes con EH. Es probable que aprendamos más sobre por qué sucedió esto a medida que se recopilen y analicen más datos del ensayo.

¿Qué significa esto para los otros medicamentos moduladores de empalme para tratar la EH?

Otras empresas están trabajando para desarrollar un modulador de empalme para tratar la EH, incluida Roche que están realizando investigaciones preclínicas en esta área. Otro ensayo, llamado PIVOT-HD, evaluará el modulador de empalme PTC-518 desarrollado por PTC Therapeutics, que es muy similar a branaplam. Este ensayo está en marcha en Europa y Australia, aunque el reclutamiento está detenido en los EE. UU., ya que PTC trabaja para proporcionar algunos datos adicionales a la agencia reguladora de EE. UU., la FDA Es importante tener en cuenta que PTC-518 se diseñó específicamente para la EH, y los datos de PTC indican que este fármaco se propaga más eficientemente en el cerebro que branaplam, por lo que se espera que los efectos secundarios observados con branaplam no sean un problema para PTC- 518; aprenderemos más a medida que avance el estudio.

¿Cuándo aprenderemos más?

Novartis se ha comprometido a mantener actualizada a la comunidad a medida que avanza el análisis de los datos del ensayo. HDBuzz escribirá otro artículo tan pronto como obtengamos más información sobre branaplam o la prueba VIBRANT-HD.

Es importante recordar que los ensayos clínicos son algunos de los experimentos más grandes y complicados que podemos realizar, sin garantías de buenos resultados, pero cada ensayo se suma a nuestro conocimiento y nos acerca a encontrar medicamentos para tratar la EH. Estamos extremadamente agradecidos a los valientes y desinteresados miembros de la comunidad de EH que participaron en este ensayo.

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar. <u>Más información sobre</u> nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes

GLOSARIO

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

© 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 7 de mayo de 2024 — Descargado desde https://es.hdbuzz.net/338