

INFORMACIÓN ENSAYO GENERACION HD1 / ROCHE - FASE 3 (Mayo 2019)

Tendrá lugar en alrededor de 80-90 sitios en alrededor de 15 países . **Sitios previstos para el estudio GENERATION HD1 en España:**

Badajoz, Badajoz – Hospital Infanta Cristina
Barakaldo, Vizcaya – Hospital Universitario De Cruces
Barcelona, Barcelona – Hospital Clínic De Barcelona
Barcelona, Barcelona – Hospital De La Santa Creu I Sant Pau
Burgos, Burgos – Hospital Universitario De Burgos
Madrid, Madrid – Hospital Ramón Y Cajal
Madrid, Madrid – Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
Sevilla, Sevilla – Hospital Virgen Macarena
Valencia, Valencia – Hospital Universitari I Politècnic La Fe

Incluirá a 660 pacientes con EH manifiesta, es decir, personas diagnosticadas formalmente **con signos y síntomas clínicos de HD**, NO a personas con la mutación pero sin síntomas definidos.

Elegibilidad

Hay CUATRO principales criterios de inclusión. Esos son criterios de inclusión clínica mucho más amplios que en el ensayo anterior , que se limitó estrictamente a la EH muy temprana con un funcionamiento diario casi normal.

Primero, los pacientes deben ser "ambulatorios" y "verbales", es decir, **capaces de caminar y hablar**.

En segundo lugar, deben obtener un **puntaje del 70% o más en una prueba independiente llamada Evaluación funcional**.

Escala de independencia

Independencia del sujeto en %:*

100 = no se necesitan cuidados especiales

95

90 = no se necesitan cuidados físicos si se evitan las tareas difíciles

85

80 = el nivel de empleo previo a la enfermedad se modifica o finaliza; el sujeto no puede realizar las tareas domésticas al mismo nivel que antes de la enfermedad; tal vez necesita ayuda con las finanzas

75

70 = se mantiene el cuidado personal para el baño; las tareas domésticas están limitadas, p. j., cocinar y usar cuchillos; ya no conduce vehículos; es incapaz de manejar las finanzas

65

60 = el sujeto necesita poca ayuda para vestirse, asearse, bañarse; hay que cortarle la comida

55

50 = es apropiado que el sujeto esté supervisado las 24 horas; necesita ayuda para bañarse, comer, asearse

45

40 = necesita un centro para enfermos crónicos; casi no puede alimentarse; dieta de alimentos licuados

35

30 = la colaboración del sujeto para alimentarse, bañarse e ir al baño es mínima

25

20 = no habla; hay que alimentarlo

15

10 = alimentación por sonda; recibe todos los cuidados en la cama

5

Asociación Coreana de
Huntington Española

Las personas con escala de independencia ≥ 70 , pueden caminar por su cuenta y hablar. El rango varía de 0 a 100, donde 0 significa que necesita atención total y 100 significa que no se necesita atención especial. Una puntuación de 70 significa que el cuidado personal se puede hacer por uno mismo, las tareas domésticas están limitadas (como por ejemplo cocinar y el uso de cuchillos), ya se ha dejado de conducir y se necesite ayuda para administrar las finanzas.

También hay un requisito **de rango de edad , los participantes deben de tener entre 25 y 65 años.**

Y una puntuación de CAP > 400.

¿Qué es un puntaje CAP y qué puntajes se considerarán para el estudio de Fase 3 GENERACIÓN HD1?

- CAP significa CAG Age Product, y es una fórmula matemática muy básica que se puede usar en parte para estimar la edad de inicio de una persona, según el tiempo que haya vivido con su mutación.
- Puntuación CAP = (duración de la repetición de CAG - 33.66) x edad al inicio del estudio
- Los participantes deben tener una puntuación de CAP superior a 400.
- Ejemplo. Una persona con 44 repeticiones que tiene 39 años de edad, $(44 - 33.66) \times 39 = 403.26$. Esta persona sería elegible
- Ejemplo. Una persona con 40 repeticiones que tiene 60 años de edad, $(40 - 33.66) \times 60 = 380.4$. esta persona NO sería elegible.
- *El puntaje CAP es una forma matemática simple de combinar la edad de alguien y su recuento de repeticiones CAG , la longitud de la porción anormal de ADN que causa la enfermedad de Huntington. Este puntaje se usa porque las personas con mutaciones más graves de HD (repeticiones de CAG más largas) tienden a tener síntomas de HD a una edad más temprana. Entonces, si queremos hacer un seguimiento de la progresión de los síntomas de la EH a lo largo del tiempo en una persona, debemos tener en cuenta tanto su edad como el tamaño de su CAG. Establecer un requisito de puntaje de CAP mínimo significa que la prueba puede centrarse en las personas con más probabilidades de mostrar un beneficio del medicamento, lo que lo hace lo más pequeño y rápido posible.*

La puntuación de CAP , que **debe estar por encima** de ciertos valores indicados en la siguiente tabla.

CAP= Número mínimo de repeticiones CAG en relación a su edad según esta relación :

| Nº MÍNIMO REPETICIONES CAG | EDAD MÍNIMA (AL INICIO DEL ENSAYO) |
|-----------------------------------|---|
| 36 | <i>Inelegible</i> |
| 37 | <i>inelegible</i> |
| 38 | <i>inelegible</i> |
| 39 | <i>inelegible</i> |
| 40 | 63.09 AÑOS |
| 41 | 54.50 AÑOS |
| 42 | 47.96 AÑOS |
| 43 | 42.83 AÑOS |
| 44 | 38.68 AÑOS |
| 45 | 35.27 AÑOS |
| 46 | 32.41 AÑOS |
| 47 | 29.99 AÑOS |
| 48 | 27.89 AÑOS |
| 49 | 26.08 AÑOS |

¿Se requerirá que los pacientes vivan a cierta distancia de un sitio para poder participar?

- No hay un requisito de distancia específico o área de captación para estos ensayos, pero es probable que se considere la carga de viaje durante la selección. Un movimiento importante o un compromiso a larga distancia podrían crear un estrés adicional para el participante y sus seres queridos. Un viaje excesivo también puede hacer que sea más probable que alguien abandone una prueba, lo que podría obstaculizar el éxito del ensayo clínico.

¿Cuáles son los compromisos y procedimientos involucrados en estos estudios?

Los participantes deben poder comprometerse a un día completo por cada visita clínica mensual, durante 25 meses en la Fase 3 GENERACIÓN-HD1 planificada.

Deben ser capaces de tolerar punciones lumbares y extracciones de sangre, someterse a resonancias magnéticas (sin claustrofobia o metal en el cuerpo) y ser capaces de completar entrevistas y cuestionarios.

¿Qué procedimientos puedo esperar durante este estudio?

- Punciones lumbares (punción lumbar): el líquido se recoge / administra con una aguja en la parte inferior de la columna vertebral
- Análisis de sangre para medir la salud y marcadores de la EH.
- Exámenes físicos (corazón, orejas, nariz, garganta, piel, función muscular)
- Signos vitales (pulso, temperatura, presión arterial, respiración)
- Cuestionarios sobre la vida cotidiana, los estados funcionales y mentales (un compañero de estudio también puede responder algunos de estos)
- Electrocardiogramas (una medida indolora de la actividad eléctrica del corazón)
- Exámenes neurológicos (estado mental, sentidos, movimiento, reflejos)
- Exploraciones cerebrales por resonancia magnética
- Tecnologías portátiles (teléfonos inteligentes y dispositivos de muñeca) para medir signos de EH

¿Las condiciones preexistentes evitarán que alguien participe en el estudio de la Fase 3?

- En general, los participantes deben tener un estado médico, psiquiátrico y neurológico estable durante al menos 12 semanas antes de la selección y en el momento de la inscripción. Esto significa que estos tipos de síntomas deben ser estables y bajo control, no requieren visitas de emergencia o ajustes importantes al tratamiento, y no afectan la capacidad de la persona para participar. Las personas con afecciones médicas graves que pueden interferir con su capacidad para completar el estudio serán excluidas de la participación en el estudio. Los pacientes con cualquier afección médica que pueda influir en los resultados del estudio (por ejemplo, migrañas crónicas,) también serán excluidos.

¿Puede un participante permanecer con los medicamentos actuales durante el estudio de la Fase 3 (por ejemplo, antidepresivos, tetrabenazina)?

- En general, se permitirá a los participantes continuar con el uso de medicamentos como tetrabenazina / deutetetrabenazina, antipsicóticos, antidepresivos y medicamentos contra la ansiedad, siempre cuando la dosis haya sido estable durante al menos 12 semanas antes del comienzo del estudio. Existen algunas excepciones, como la memantina, la amantadina y el riluzol, que podrían afectar la cognición (capacidad para procesar información) y ciertos anticoagulantes de alto rendimiento.
- Estos criterios en torno a los medicamentos actuales se aplican para garantizar la capacidad de ver los efectos de RG6042 sin la influencia de otros medicamentos.

¿Por qué la Phase 3 GENERATION HD1 está limitada a las personas que tienen entre 25 y 65 años de edad con un puntaje CAP de 400?

- Roche / Genentech han optado por estudiar a las personas en las primeras etapas de la EH porque querían elegir un grupo que sea más probable que muestre los efectos de la terapia. Las personas con EH con altos niveles de independencia (según lo medido por la Escala de Independencia) han sido seleccionadas porque es más probable que puedan completar el estudio de 2 años. Han especificado la gravedad de la enfermedad en la población del estudio mediante el uso de CAP, una forma de medir la toxicidad de la huntingtina mutante a lo largo del tiempo. Se ha demostrado que las personas con EH con CAP > 400 progresan más rápido en puntos finales clínicos clave, como la escala TFC, y, por lo tanto, es más probable que muestren cualquier efecto que el fármaco pueda tener en la disminución de la progresión de la enfermedad.
- Por supuesto, Genentech / Roche y quienes participan en este estudio reconocen que estas medidas varían según el individuo. Sin embargo, los estudios de investigación requieren absolutamente límites fijos como este, y las reglas no se pueden cambiar. Debemos tener en cuenta que **el objetivo fundamental de esta fase del ensayo es del de recoger datos a largo plazo de eficacia y seguridad para evaluar definitivamente el beneficio y los riesgos potenciales de este fármaco.**

NOTA:

Según comunicado del 21 de Marzo de 2019, Roche ha visto resultados que sugieren que la proteína Huntingtina disminuyó sus niveles lo suficientemente bien manteniendo un intervalo de 2 meses entre las dosis, por lo que creen que administrar el medicamento cada mes podría no ser necesario. Por ese motivo, están realizando cambios en el diseño del estudio GENERATION HD1 para reajustar los periodos de administración, incluyendo un nuevo grupo tratado solo cada 4 meses. por lo que Roche actualmente ha suspendido la inclusión de nuevos pacientes, mientras está modificando el diseño del estudio GENERATION HD1 para incluir tres grupos de tratamiento: un grupo de placebo, un grupo tratado cada 2 meses y otro grupo tratado cada 4 meses.

Por ello habrá una breve pausa en la inscripción de pacientes, previsiblemente hasta al menos el mes de Julio de 2019, mientras se apruebe la nueva línea de tiempo. El pequeño grupo de personas que ya se inscribieron en el estudio con el diseño original pasarán al estudio de extensión de etiqueta abierta, y el estudio de nuevo diseño se lanzará lo antes posible.

Fuentes:

<https://en.hdbuzz.net/> , www.clinicaltrials.gov, Huntington's Disease Society of America, help4hd.org, y reec.aemps.es.

Información redactada por Ruth Blanco, Presidenta de ACHE, con el VºBº de Saúl Martínez Horta, Neuropsicólogo en Unidad de Trastornos del Movimiento - Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y coordinador del grupo de trabajo en cognición en la enfermedad de Huntington de la European Huntington's Disease Network.



Asociación Coreana de
Huntington Española
