

Skyhawk Therapeutics anuncia los resultados definitivos de los quince meses del ensayo clínico de fase I/II con SKY-0515 en pacientes con enfermedad de Huntington

- El conjunto de datos de quince meses representa el análisis definitivo del estudio de fase I/II
- En el punto temporal principal del mes 15, los pacientes tratados con SKY-0515 mostraron una diferencia de +1,59 puntos en la variación de la Escala Unificada Compuesta de Valoración de la Enfermedad de Huntington (cUHDRS) con respecto al valor basal, en comparación con el grupo de control externo de historia natural ponderado por solapamiento
- Las diferencias a favor de SKY-0515 fueron estadísticamente significativas en los cuatro componentes de la cUHDRS —capacidad funcional total, puntuación motora total, prueba de modalidades de símbolos y dígitos y prueba de lectura de palabras de Stroop— y las diferencias en la cUHDRS favorecieron a SKY-0515 en todos los puntos temporales preespecificados del estudio
- El SKY-0515 ha mostrado reducciones medias constantes de la proteína huntingtina mutante (mHTT) a lo largo del estudio, superiores al 60 % con la dosis de 9 mg
- El SKY-0515 ha mostrado reducciones medias constantes en el ARNm de PMS1 de más del 25 % con la dosis de 9 mg.
- El programa de fase I/II de la empresa y el programa pivotal global de fase II/III FALCON-HD 004-ANZ + 004-WW para la enfermedad de Huntington cuentan ya con más de 200 pacientes inscritos en veinte centros de ensayo de diez países.

BOSTON, Massachusetts, 15 de septiembre de 2026. Skyhawk Therapeutics, Inc., una empresa de biotecnología en fase clínica dedicada al desarrollo de terapias novedosas con moléculas pequeñas diseñadas para modular dianas de ARN, ha anunciado hoy los resultados definitivos de quince meses de su ensayo clínico de fase I/II para evaluar el SKY-0515, un tratamiento oral en fase de investigación para la enfermedad de Huntington (EH).

El estudio de fase I/II es un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos que evalúa dos niveles de dosis de SKY-0515 en pacientes durante doce semanas, seguido de un periodo de extensión ciego de doce meses durante el cual todos los participantes reciben tratamiento activo en dosis baja o alta (4 mg o 9 mg), con la mayoría de los pacientes en la dosis de 9 mg.

En el mes 15, el punto temporal principal, los pacientes tratados con SKY-0515 mejoraron en la escala cUHDRS una media de 0,94 puntos con respecto a su valor inicial, mientras que un grupo de comparación de pacientes no tratados, procedente de la base de datos de historia natural Enroll-HD, empeoró una media de 0,65 puntos. La diferencia entre ambos grupos fue de 1,59 puntos (IC del 95 %: 1,09; 2,09; $p < 0,001$).

Los pacientes tratados con SKY-0515 también obtuvieron mejores resultados que el grupo de comparación en cada una de las cuatro medidas que componen la escala cUHDRS: función diaria (Capacidad Funcional Total, +0,98 puntos), movimiento (Puntuación Motora Total, -9,38 puntos, donde una puntuación más baja es mejor), velocidad de procesamiento (Prueba de Modalidades de Símbolos y Dígitos, +4,15 puntos) y velocidad de lectura (Prueba de lectura de palabras de Stroop, +4,18 puntos). Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Tabla 1. Variación respecto al valor basal en el mes 15 en la cUHDRS y sus componentes, SKY-0515 frente al control externo ponderado por solapamiento

Parámetro de evaluación	Media de la serie larga (SE) del grupo tratado, M15 (n = 15)	Control externo: media del grupo de seguridad (SE), M15	Diferencia entre tratamientos	IC del 95 %	Valor p
cUHDRS	+0,94 (0,42)	-0,65 (0,27)	+1,59	1,09; 2,09	<0,001
TFC	+0,38 (0,43)	-0,60 (0,26)	+0,98	0,34; 1,61	0,003
TMS	-6,85 (1,02)	+2,53 (0,59)	-9,38	-11,58; -7,19	<0,001
SDMT	+4,63 (1,60)	+0,48 (0,98)	+4,15	1,04; 7,25	0,009
SWRT	+3,55 (1,62)	-0,63 (0,98)	+4,18	0,55; 7,80	0,024

IC = intervalo de confianza; EE = error estándar.

Este mismo patrón se mantuvo a lo largo de todo el estudio. En cada punto de control programado, los pacientes tratados con SKY-0515 obtuvieron mejores resultados en la escala cUHDRS que el grupo de comparación: 0,66 puntos en el mes 3, 0,78 puntos en el mes 6, 1,04 puntos en el mes 9, 0,79 puntos en el mes 12 y 1,59 puntos en el mes 15. La diferencia fue estadísticamente significativa a partir del mes 9.

De media, las puntuaciones en la escala cUHDRS de los pacientes tratados con SKY-0515 se mantuvieron en el nivel basal o por encima de este en todas las evaluaciones hasta el mes 15, mientras que la puntuación media del grupo de comparación externo descendió a partir del mes 6.

Tabla 2. Variación con respecto al valor basal en la escala cUHDRS por momento de evaluación, SKY-0515 frente al control externo ponderado por solapamiento

Momento de evaluación	Media (SE) del grupo de seguridad tratado	Pacientes tratados	Media LS del grupo de control externo (SE)	Diferencia entre tratamientos	IC del 95 %	Valor p
Mes 3	+0,70 (0,30)	n = 24	+0,05 (0,47)	+0,66	-0,33, 1,64	0,191
Mes 6	+0,47 (0,39)	n = 20	-0,31 (0,21)	+0,78	0,00; 1,56	0,051
Mes 9	+0,70 (0,38)	n = 20	-0,34 (0,23)	+1,04	0,39; 1,70	0,002
Mes 12	+0,29 (0,44)	n = 18	-0,50 (0,26)	+0,79	0,11; 1,48	0,023
Mes 15	+0,94 (0,42)	n = 15	-0,65 (0,27)	+1,59	1,09; 2,09	<0,001

IC = intervalo de confianza; SE = error estándar. Véase la nota al pie ¹ para el análisis de los datos.

SKY-0515 ha mostrado reducciones medias constantes de más del 60 % de la proteína huntingtina mutante (mHTT) y del 25 % del ARNm de PMS1 en los pacientes que recibieron la dosis de 9 mg a lo largo del estudio. La huntingtina mutante es la principal proteína responsable de la patología de la EH, mientras que PMS1 es un factor clave de la expansión somática de repeticiones CAG asociada a la progresión de la enfermedad.

El SKY-0515 ha demostrado una excelente exposición en el sistema nervioso central y, en general, ha sido bien tolerado en todos los niveles de dosis estudiados a lo largo de quince meses de tratamiento, sin que se hayan producido acontecimientos adversos graves (SAE) relacionados con el tratamiento.

«Los resultados de la fase 1/2 de Skyhawk constituyen datos clínicos sumamente alentadores. Una diferencia de 1,59 puntos en la escala cUHDRS frente a un control de historia natural rigurosamente ponderado a los quince meses es exactamente el tipo de señal que el sector busca en los estudios iniciales de un agente terapéutico potencialmente eficaz. Los efectos consistentes en las medidas funcionales, motoras y cognitivas deben estudiarse más a fondo en los ensayos controlados con placebo en curso, pero supone un emocionante paso adelante para la EH y para el programa», afirmó el Dr. Samuel Frank, director del Centro de Excelencia de la Sociedad Americana de la Enfermedad de Huntington en el Beth Israel Deaconess Medical Center. «La doble reducción de mHTT y PMS1 que logra el SKY-0515 aborda dos mecanismos patogénicos fundamentales de la enfermedad de Huntington. Si estos hallazgos se confirman en el programa pivotal FALCON-HD de fase II/III, actualmente en curso, el impacto en las personas que viven con la EH en todo el mundo podría ser profundo».

«Durante casi dos décadas, he luchado como defensora de los pacientes con enfermedad de Huntington, siendo testigo de innumerables y desgarradores reveses en los ensayos clínicos que han decepcionado a nuestras familias. Ver por fin resultados como estos —pacientes que experimentan mejoras en la función, el movimiento y la cognición— es lo que hemos estado esperando y anhelando», afirmó Katie Jackson, directora ejecutiva de Help 4 HD

International. «Lo que hace que el SKY-0515 resulte especialmente prometedor es que se trata de un comprimido que se toma una vez al día en casa.

¹ Cambio medio LS de la cUHDRS en la fase 1/2 respecto al valor basal frente al control externo a los 3, 6, 9, 12 y 15 meses, estimado mediante ANCOVA ponderada por solapamiento, para los pacientes que recibieron SKY-0515 una vez al día. Los puntos temporales nominales se fijan en función de la primera dosis de SKY-0515 de cada participante (del día 1 al mes 3: n = 24; mes 6: n = 20; mes 9: n = 20; mes 12: n = 18; mes 15: n = 15). Los participantes recibieron placebo, 3 mg o 9 mg durante los primeros 3 meses; posteriormente, todos los participantes recibieron 4 mg o 9 mg tras la aleatorización de la fase de extensión. Se llevó a cabo una ponderación de la puntuación de propensión ponderada por solapamiento utilizando los conjuntos de datos de Enroll-HD, 2CARE y CREST-E (mes 3: n = 21; mes 6: n = 180; mes 9: n = 588; mes 12: n = 3569; mes 15: n = 1337).

Nota: La disminución del número de participantes en el mes 15 se debe en parte al diseño del estudio, ya que el periodo de extensión de 12 meses limita la exposición al SKY-0515 a 12 meses para los participantes que recibieron inicialmente 3 meses de placebo. El análisis principal incluye a todos los participantes elegibles de los que se dispone de una evaluación cUHDRS del mes 15. De acuerdo con el plan de análisis estadístico del estudio, se excluyó un pequeño número de puntos temporales de los participantes tras un evento intercurrente que cumplía los criterios de exclusión: aparición de una afección médica no relacionada, inicio de un medicamento que pudiera sesgar la evaluación del efecto del tratamiento o un cambio en la intervención terapéutica de fondo para la enfermedad de Huntington.

Cada paso adelante en la EH es importante y los celebramos todos, pero una terapia que es no invasiva y no requiere atención en un centro especializado tiene el potencial de llegar a muchos más pacientes: en comunidades rurales, en familias que no pueden desplazarse y en todo el mundo donde la atención es difícil de conseguir.

Mi marido no recibió tratamiento a tiempo. Tengo la esperanza de que mis hijos y los hijos de miles de familias como la nuestra sí lo reciban. Somos la generación del cambio, y el fármaco de Skyhawk, si estos prometedores resultados se confirman plenamente en futuros ensayos, es la encarnación de ese cambio».

«La finalización de este estudio de fase 1/2 con SKY-0515, que muestra un beneficio clínico estadísticamente significativo en todos los componentes de la escala cUHDRS, es una demostración contundente de lo que puede lograr la plataforma SKYSTAR® de Skyhawk: una pastilla diaria, que se toma en casa, que modifica el empalme del ARN para reducir las proteínas causantes de la enfermedad en el SNC y de forma sistémica en todo el cuerpo», afirmó Sergey Pauskin, cofundador y director de I+D de Skyhawk. «Estamos aplicando la misma plataforma a una serie de enfermedades neurológicas complejas que ahora avanzan hacia los ensayos en humanos, y los datos del SKY-0515 confirman que las posibilidades de fármacos novedosos y extraordinarios generados por la plataforma SKYSTAR de Skyhawk son muy prometedoras».

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo raro, hereditario y, en última instancia, mortal que afecta a más de 40 000 personas sintomáticas en Estados Unidos, con cientos de miles de personas afectadas en todo el mundo. Actualmente no existen terapias aprobadas que hayan demostrado ralentizar o detener la progresión de la enfermedad.

El SKY-0515 es un modificador del empalme del ARN de molécula pequeña, en fase de investigación y de administración oral, desarrollado mediante la plataforma SKYSTAR, propiedad de la empresa. El SKY-0515 está diseñado para reducir tanto la proteína mHTT como la PMS1.

El estudio pivotal mundial de fase II/III FALCON-HD-004-WW se está llevando a cabo actualmente en más de diez países y veinte centros clínicos. Los estudios de fase I/II de SKY-0515 y el estudio pivotal FALCON-HD han reclutado ya a más de 200 pacientes.

Skyhawk espera avanzar en el desarrollo clínico de otras terapias novedosas dirigidas a enfermedades neurológicas raras para las que aún no existe ningún tratamiento modificador de la enfermedad aprobado, de aquí a finales de 2027.

Acerca del análisis a los quince meses

El cambio medio LS de la cUHDRS de fase 1/2 con respecto al valor basal frente al control externo a los 3, 6, 9, 12 y 15 meses, así como el cambio medio LS de los subcomponentes de la cUHDRS con respecto al valor basal frente al control externo a los 15 meses, se estimaron mediante un ANCOVA ponderado por solapamiento para los pacientes que recibían SKY-0515 una vez al día. Los puntos temporales nominales se fijan en la primera dosis de SKY-0515 de cada participante (del día 1 al mes 3: n = 24; mes 6: n = 20; mes 9: n = 20; mes 12: n = 18; mes 15: n = 15). Se aplicó una ponderación por puntuación de propensión ponderada por solapamiento utilizando los conjuntos de datos de Enroll-HD, 2CARE y CREST-E (mes 3: n = 21; mes 6: n = 180; mes 9: n = 588; mes 12: n = 3569; mes 15: n = 1337).

Los participantes recibieron placebo, 3 mg o 9 mg durante los primeros 3 meses; posteriormente, todos los participantes recibieron 4 mg o 9 mg tras la aleatorización de la fase de extensión. El descenso observado en el mes 15 en los participantes refleja en parte el diseño del estudio, ya que el periodo de extensión de 12 meses limita la exposición a SKY-0515 a 12 meses para los participantes que recibieron inicialmente placebo durante 3 meses.

El análisis primario incluye a todos los participantes elegibles con una evaluación cUHDRS disponible en el mes 15. De acuerdo con el plan de análisis estadístico del estudio, se excluyó un pequeño número de puntos temporales de los participantes tras un evento intercurrente que cumplía los criterios de exclusión: aparición de una afección médica no relacionada, inicio de un medicamento que pudiera sesgar la evaluación del efecto del tratamiento o un cambio en la intervención terapéutica de fondo para la enfermedad de Huntington.

Acerca del programa clínico de fase 1/2 de SKY-0515

El ensayo clínico de fase I/II de SKY-0515 es un estudio pionero en seres humanos diseñado para evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética y la farmacodinámica de SKY-0515 en voluntarios sanos y en pacientes con la enfermedad de Huntington (EH) en fase inicial.

El ensayo consta de tres partes. Las partes A y B evaluaron el SKY-0515 en voluntarios sanos. La parte C es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos que evalúa dos niveles de dosis de SKY-0515 en pacientes con EH en fase inicial (fase 1, fase 2 o fase 3 leve según la escala HD-ISS) durante 84 días, seguido de un periodo de extensión ciego de doce meses durante el cual todos los participantes reciben tratamiento activo, ya sea en dosis baja o alta.

Las evaluaciones del estudio incluyen mediciones de la proteína HTT mutante, el ARNm de PMS1 y la escala cUHDS. El reclutamiento y el tratamiento en el estudio de fase 1/2 han concluido, y el análisis a los quince meses representa el conjunto de datos clínicos definitivo del estudio.

Acerca del programa pivotal de fase II/III FALCON-HD (004-ANZ y 004-WW) de SKY-0515

El programa pivotal FALCON-HD (NCT06873334 y NCT07378644) es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de determinación de dosis que evalúa la farmacodinámica, la seguridad y la eficacia de SKY-0515. Los pacientes elegibles reciben SKY-0515 por vía oral una vez al día en uno de los tres niveles de dosis o un placebo.

El estudio FALCON-HD 004-ANZ reclutó a 144 participantes con EH en estadio 2 y 3 en centros de Australia y Nueva Zelanda. El reclutamiento ha finalizado.

El estudio FALCON-HD 004-WW tiene previsto reclutar a aproximadamente 600 participantes con EH en estadio 2 y 3 en más de 40 centros de todo el mundo y se encuentra en fase de reclutamiento activo.

Se puede consultar información adicional sobre el estudio FALCON-HD, incluidos los centros participantes y los criterios de elegibilidad, en ClinicalTrials.gov y en www.FALCON-HD.com.

Acerca de Skyhawk Therapeutics

Skyhawk Therapeutics es una empresa de biotecnología en fase clínica que aprovecha su plataforma patentada SKYSTAR® para descubrir y desarrollar terapias de moléculas pequeñas que modulan el ARN para las enfermedades más difíciles de tratar del mundo. Para obtener más información, visite www.skyhawktx.com.

Contacto de Skyhawk

Maura McCarthy

Directora de Desarrollo Corporativo maura@skyhawktx.com