

Resultados del ensayo de fase 1 del RG7916 de Roche en individuos sanos

Puntos clave

- El RG7916 es un fármaco en investigación desarrollado para personas con atrofia muscular espinal (AME). Actualmente el RG7916 está siendo estudiado en ensayos clínicos en personas con AME.
- El RG7916 está diseñado para ayudar al gen SMN2 a producir más proteína SMN. Las personas con AME tienen niveles reducidos de proteína SMN.
- Este ensayo clínico de fase 1 comenzó el 7 de enero del 2016 y duró hasta el 4 de agosto del 2016. El ensayo investigó el RG7916 en voluntarios sanos y encontró:
 - El RG7916 fue bien tolerado en personas sanas. Los efectos secundarios más frecuentes fueron dolor de cabeza y diarrea
 - El RG7916 aumentó el ARNm del SMN2 en personas sanas en comparación con el inicio del estudio. El ARNm transmite información de un gen para hacer proteínas.

¿En qué consistía este ensayo clínico?

En este ensayo clínico de Fase 1¹, 40 voluntarios varones adultos sanos recibieron diferentes dosis del RG7916. Esta fue la primera vez que el RG7916 se suministró a seres humanos. Los ensayos de medicamentos en investigación generalmente se realizan primero en personas sanas, antes que en las personas con enfermedades. Este ensayo clínico se realizó para averiguar cuánto RG7916 es seguro suministrar y si tiene algún efecto secundario.

A los voluntarios adultos sanos se les administró una dosis única de RG7916 (a 4 dosis diferentes) o placebo. Los primeros voluntarios recibieron dosis muy pequeñas de RG7916. Si los médicos no observaban efectos secundarios, los siguientes grupos recibirían dosis ligeramente superiores del RG7916. Esto continuó hasta la dosis más alta.



Fase 1 de un Ensayo Clínico: un medicamento en investigación se suministra a personas sanas para evaluar su seguridad

¿Cuáles fueron los efectos secundarios?

No se observaron problemas de seguridad relacionados con el RG7916 durante este ensayo. No hubo efectos secundarios graves relacionados con el fármaco y nadie detuvo el ensayo debido por efectos secundarios relacionados con el RG7916². Los efectos secundarios más frecuentes fueron dolor de cabeza y diarrea.

¿Qué más mostró este ensayo clínico?

El RG7916 fue diseñado para ayudar al gen SMN2 a producir más proteína SMN. Las personas con AME tienen niveles reducidos de proteína SMN. El modelo para la fabricación de la proteína SMN se lleva a cabo en moléculas llamadas ARNm. En este ensayo clínico, el RG7916 aumentó la cantidad de ARNm de SMN2 de longitud completa y disminuyó la cantidad del ARNm de SMN2 más corto e inestable en la sangre de los voluntarios sanos. Este efecto dependía de la dosis de RG7916, con dosis más altas del RG7916 se obtenía mayores aumentos en la cantidad del ARNm de SMN2 de longitud completa.

Como el RG7916 se toma por vía oral (o mediante un tubo de gastrostomía cuando es necesario), los alimentos pueden influir en cómo funciona. Sin embargo, independientemente de suministrarlo con o sin alimentos, no hubo cambios relevantes en la forma en que el cuerpo procesó el RG7916. Esto significa que el RG7916 se puede tomar a cualquier hora del día, con o sin alimentos²

¿Qué significa esto para las personas con AME?

Los resultados de este ensayo clínico de fase 1 en personas sanas apoyan el desarrollo adicional del RG7916 para las personas con AME. Tres ensayos, llamados FIREFISH³, SUNFISH⁴ y JEWELFISH⁵ están actualmente reclutando. Para obtener más información, visite: <http://www. Roche-SMA-clinicaltrials.com>.

Antecedentes de la AME

La AME es causada por niveles reducidos de proteína SMN funcional (supervivencia de la neurona motora). Recientemente, cada vez más pruebas apuntan a que la AME es una enfermedad que afecta el cuerpo entero, porque la proteína SMN parece ser importante para muchas células diferentes en el cuerpo, no sólo para las neuronas motoras.

En individuos sanos, el gen SMN1 produce ARNm de SMN1 de longitud completa, que sirve como la plantilla para fabricar proteína SMN.

En las personas con AME, debido a la pérdida del gen SMN1, la proteína SMN sólo es producida por un gen relacionado llamado SMN2. Sin embargo, el gen SMN2 produce principalmente ARNm de SMN2 que es demasiado corto. Por lo tanto, sólo se forma una pequeña cantidad de proteína SMN funcional.

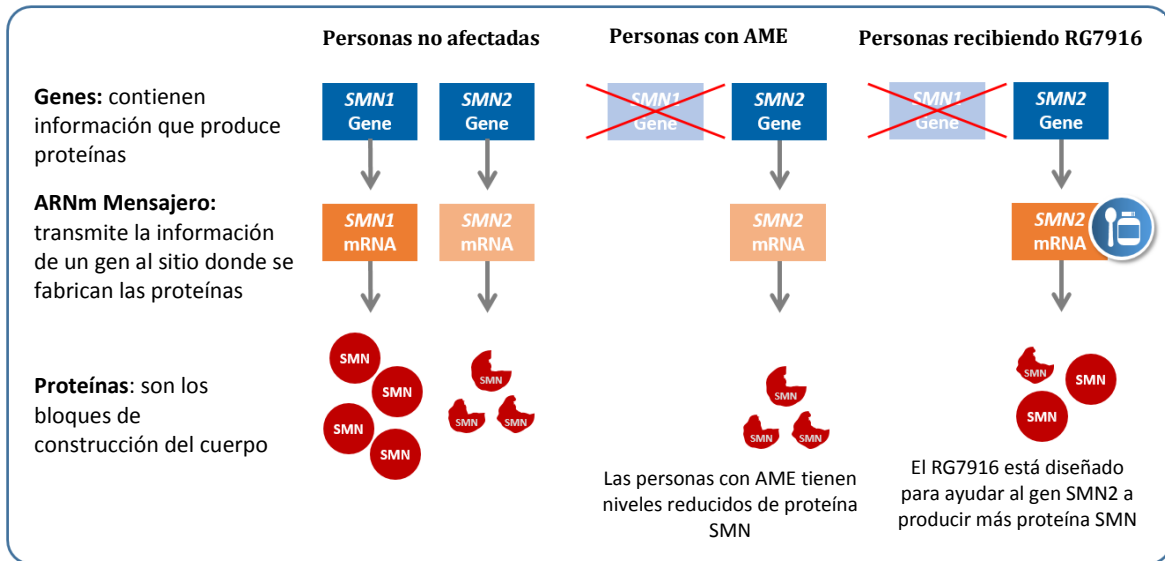
Las personas tienen diferentes números de genes SMN2. Cuantas más copias del gen SMN2 una persona tiene, menos severa su AME tiende a ser, ya que más proteína SMN funcional se puede formar⁶.

Antecedentes del RG7916

El RG7916 está diseñado para aumentar la cantidad de ARNm del SMN2 de longitud completa producido, con el objetivo de aumentar la cantidad de proteína SMN funcional (ver figura a continuación).

Roche / Genentech, PTC Therapeutics y la Fundación SMA están colaborando para desarrollar el RG7916, un fármaco de investigación para la AME (atrofia muscular espinal) que se toma por vía oral (o tubo G cuando sea necesario).

El RG7916 está ampliamente distribuido en todo el cuerpo, no sólo en el sistema nervioso central (SNC), y es lo suficientemente pequeño como para pasar de la sangre al cerebro⁷



Bibliografía

1. ClinicalTrials.gov. A study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of RO7034067 (RG7916) given by mouth in healthy volunteers. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02633709>. Accessed June 2017.
2. Sturm S, Günther A, Navé S, *et al.* The SMN2 splicing modifier RG7916 induces a dose-dependent increase of full length SMN2 mRNA. Presented at Child Neurology Society Annual Meeting 2016.
3. ClinicalTrials.gov. A study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of RO7034067 in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913482>. Accessed June 2017.
4. ClinicalTrials.gov. A study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 spinal muscular atrophy participants (SUNFISH). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685>. Accessed June 2017.
5. ClinicalTrials.gov. A study of RO7034067 in adult and pediatric participants with spinal muscular atrophy (JEWELFISH). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03032172>. Accessed June 2017.
6. Burghes A and Beattie C. *Nat Rev Neurol.* 2009; **10**:597–609.
7. Naryshkin NA, Weetall M, Dakka A, *et al.* *Science* 2014; **345**:688–693.