

El programa uniQure AMT-130 (NCT04120493; NCT05243017) investiga los efectos de la AMT-130, una terapia génica que utiliza un vector viral (AAV5-miHTT) para administrar un microARN dirigido al gen HTT.^{22,23} Este tratamiento se administra por vía intracraneal y se prevé que sus efectos persistan durante varios años. En la edición de septiembre de 2024 de la Actualización de Ensayos Clínicos de la Enfermedad de Huntington¹¹, analizamos los resultados provisionales de 24 meses del programa. El 10 de diciembre de 2024, uniQure presentó una actualización optimista sobre sus conversaciones con la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) respecto a aspectos clave de la vía de aprobación acelerada para AMT-130 en la EH.¹⁵ Durante una reunión de Tipo B de Terapia Avanzada de Medicina Regenerativa (RMAT) celebrada a finales de noviembre de 2024, la FDA acordó que los datos de los estudios de fase I/II en curso, comparados con un control externo de historia natural, podrían servir como evidencia principal para la presentación de una Solicitud de Licencia de Biológicos (BLA) bajo la vía de Aprobación Acelerada. La FDA también respaldó el uso de la UHDRS compuesta (cUHDRS)²⁴ como criterio de valoración clínico intermedio, que es una medida compuesta que integra las puntuaciones de múltiples evaluaciones, incluyendo el UHDRS TFC, la Puntuación Motora Total (TMS), la SDMT y la Lectura de Palabras de Stroop (SWR). La FDA también reconoció que las reducciones en la cadena ligera de neurofilamentos (NfL) en el LCR podrían servir como evidencia de apoyo al beneficio terapéutico, dada la evidencia de apoyo con reducciones en los niveles de NfL en el LCR observadas en los participantes tratados a los 24 meses con respecto al valor inicial.²⁵

Si bien no se puede asumir que las declaraciones realizadas en una reunión de RMAT con un solo patrocinador se apliquen automáticamente a otros programas, es muy alentador saber que, en principio, tanto la cUHDRS como la NfL han sido aceptadas por las autoridades regulatorias. La FDA rechazó previamente el uso de la cUHDRS como criterio principal de valoración de eficacia, pero se espera que su uso en lugar de la TFC reduzca los requisitos de número de participantes en ensayos clínicos en más de un 50 %. De igual manera, la NfL se considera ampliamente un indicador fiable de daño neuronal y rescate en otras indicaciones del SNC, y se ha utilizado para fundamentar decisiones regulatorias (p. ej., para tofersén en la esclerosis lateral amiotrófica); podría ser muy valioso para el desarrollo terapéutico que reciba una consideración similar en la EH.