

SAGE-718 en participantes con enfermedad de Huntington.

Título del estudio: Estudio para evaluar el efecto de SAGE-718 en la función cognitiva en participantes con enfermedad de Huntington; y Estudio para evaluar la seguridad y la tolerabilidad en pacientes con EH.

Intervención: Administración oral diaria de SAGE-718 (también conocido como dalzanemdor), un modulador alostérico positivo del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR), diseñado para mejorar la función del NMDAR.

Descripción: El estudio DIMENSION, patrocinado por Sage Therapeutics, fue un ensayo clínico de fase II diseñado para evaluar el efecto de SAGE-718 en la función cognitiva en personas con EH. Este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo incluyó a 189 participantes con EH, de entre 25 y 65 años, que cumplían los criterios de inclusión de EH genéticamente confirmada (longitud de repetición CAG ≥ 36). Los participantes elegibles tenían una puntuación de Capacidad Funcional Total (CFT) en la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Huntington (UHDRS) entre 6 y 13, lo que indica un deterioro funcional no superior a moderado, una puntuación de 15 a 25 en la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), compatible con deterioro cognitivo, y eran ambulatorios. Los participantes fueron aleatorizados para recibir SAGE-718 oral o placebo una vez al día durante 84 días. La medida principal de resultados fue el cambio con respecto al valor inicial en la puntuación de la Prueba de Modalidades de Símbolos y Dígitos (SDMT), donde las puntuaciones más altas indicaban una mayor velocidad de procesamiento cognitivo. Los resultados secundarios incluyeron cambios con respecto al valor inicial en las evaluaciones clínicas, cognitivas y funcionales. La independencia funcional se evaluó mediante la Escala de Independencia UHDRS (IS), donde las puntuaciones más altas indicaban una mayor función. El rendimiento cognitivo se evaluó mediante la Prueba de Trazado Parte B del MoCA y la tarea de las Medias de Un Toque de Cambridge (OTS), donde los tiempos de finalización más largos reflejaban un mayor deterioro. La precisión de la sincronización motora se midió mediante la Prueba de Golpes Rápidos (PTAP), donde las puntuaciones más altas indicaban una mayor precisión. La capacidad funcional en la vida diaria se evaluó mediante la puntuación del subdominio del Hogar del Funcionamiento Cotidiano HD (Hi-DEF), donde las puntuaciones más bajas reflejaban mejores capacidades funcionales. La puntuación del subdominio del Estado Cognitivo de la Impresión Clínica Global (CGI-S) se utilizó para evaluar la gravedad de los síntomas cognitivos, donde las puntuaciones más altas indicaban un mayor deterioro. La seguridad y la tolerabilidad también se evaluaron como medida de resultado secundaria mediante el seguimiento de la incidencia de EA emergentes del tratamiento (EAET).

El reclutamiento para el ensayo clínico comenzó el 10 de febrero de 2022 y finalizó el 3 de octubre de 2024. El estudio se llevó a cabo en 45 centros.

Patrocinador/Financiador: Sage Therapeutics

Comentarios: El 20 de noviembre de 2024, Sage Therapeutics anunció los resultados del estudio DIMENSION de fase II.21

En resumen, dalzanemdor no demostró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con placebo en el criterio de valoración principal, el cambio desde el inicio en la

escala SDMT a las 12 semanas. Además, los análisis de los criterios de valoración secundarios no mostraron diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente significativas entre dalzanemdor y placebo.

En general, dalzanemdor fue bien tolerado, sin que se notificaran nuevas señales de seguridad. Con base en estos hallazgos, Sage Therapeutics anunció que no se continuaría con el desarrollo de dalzanemdor. Como resultado, se suspendió el estudio PURVIEW, un estudio abierto de seguridad de dalzanemdor en participantes con enfermedad de Huntington¹⁴ y finalizó el 10 de enero de 2025.

Este decepcionante resultado significa que la importante necesidad de tratamientos para el deterioro cognitivo en personas con EH sigue sin cubrirse.