

Резюме результатов клинического исследования

GENERATION HD1: двухлетнее исследование препарата томинерсен, применяемого у взрослых пациентов с болезнью Гентингтона

Полное название исследования смотрите в конце резюме.

Об этом резюме

Это резюме результатов клинического исследования (далее в данном документе – «исследование») составлено для:

- Представителей общественности и
- Людей, принявших участие в данном исследовании.

Данное резюме основано на информации, известной на момент составления.

Исследование началось в июле 2019 года, а введение препарата было прекращено досрочно, в марте 2021 года, поскольку изучаемый лекарственный препарат был не настолько эффективен, как ожидалось. Это резюме было составлено после окончания исследования.

Ни одно исследование не может рассказать нам все о рисках и преимуществах лекарственного препарата. Чтобы узнать все, что нам необходимо, требуется участие множества людей во многих исследованиях. Результаты данного исследования могут отличаться от результатов других исследований того же лекарственного препарата.

Это значит, что нельзя принимать решения, основываясь только на данном резюме. Прежде чем принимать какое-либо решение в отношении своего лечения всегда лучше проконсультироваться со своим врачом.

Содержание резюме

1. Общая информация о данном исследовании
2. Кто принимал участие в этом исследовании?
3. Что происходило во время исследования?
4. Каковы результаты исследования?
5. Каковы были побочные эффекты?
6. Как данное исследование помогло в научном исследовании препарата в целом?
7. Планируются ли другие исследования?
8. Где найти дополнительную информацию?

Благодарим, что приняли участие в данном исследовании

Пациенты, принявшие участие в данном исследовании, помогли исследователям ответить на важные вопросы о болезни Гентингтона (БГ), наследственном и прогрессирующем заболевании головного мозга, которое вызывает проблемы с настроением, когнитивной и моторной функцией. Кроме того, это исследование также помогло исследователям ответить на важные вопросы об исследуемом лекарственном препарате – томинерсене.

Резюме исследования и основные результаты

- Исследование было проведено, чтобы проверить, может ли томинерсен (исследуемый лекарственный препарат) замедлить скорость прогрессирования БГ (**эффективность**), а также узнать о его **побочных эффектах** у взрослых пациентов с БГ.
- Томинерсен вводился путем инъекции в нижний отдел спины («**люмбальная пункция**» или «**интратекальная инъекция**») для доставки лекарственного препарата в жидкость, окружающую спинной и головной мозг (так называемую «цереброспинальную жидкость», «спинномозговую жидкость» или СМЖ). Таким образом исследуемый лекарственный препарат с этой жидкостью поступает в мозг.
- В это исследование вошли 899 человек с **манифестной БГ** в 18 странах: Аргентина, Австралия, Австрия, Канада, Чили, Дания, Франция, Германия, Италия, Япония, Нидерланды, Новая Зеландия, Польша, Российская Федерация, Испания, Швейцария, Великобритания и США.
- В первоначальное исследование было включено 108 человек, которые получали томинерсен либо каждый месяц, либо каждые 2 месяца. На основании новой информации из другого исследования график введения томинерсена был изменен на каждые 2 и 4 месяца, и в исследование также были включены новые пациенты.
- В обновленном исследовании после изменения графика введения 791 человек получал томинерсен один раз в 2 месяца или один раз в 4 месяца или **плацебо** один раз в 2 месяца. Случайным образом было решено, какое лечение будет получать каждый пациент и как часто.
- По рекомендации **независимого комитета по мониторингу данных (нКМД)** в марте 2021 года введение препарата в исследовании GENERATION HD1 было прекращено. Рекомендация была основана на общей оценке, при которой сравнивались преимущества и риски лечения томинерсеном.
- Для оценки эффективности томинерсена были измерены изменения индекса по **Композитной унифицированной шкале оценки болезни Гентингтона (сUHDRS)** и **Шкале оценки общих функциональных способностей (TFC)**. Изложенные здесь результаты действительны до 69-й недели (15 месяцев).
- Исследователи обнаружили, что у людей в группе, получавшей томинерсен каждые 2 месяца, исход заболевания был хуже, чем у людей в группе плацебо. У группы, получавшей томинерсен каждые 4 месяца, исход был сопоставим с исходом группы плацебо.
- Примерно 1 из 5 человек (48 из 260 человек) в группе, получавшей томинерсен каждые 2 месяца, имел серьезные побочные эффекты по сравнению с примерно 1 из 10 человек (25 из 261 человека) в группе,

получавшей томинерсен каждые 4 месяца и примерно 1 из 10 человек (34 из 260 человек) в группе плацебо. Это означает, что побочные эффекты или серьезные побочные эффекты могли быть не связаны с приемом томинерсена.

Композитная унифицированная шкала оценки болезни Гентингтона (сUHDRS) представляет собой оценочную шкалу, которая оценивает три параметра: моторную функцию, способность обрабатывать информацию и способность осуществлять повседневную деятельность. Ее также можно использовать для оценки прогрессирования БГ.

Эффективность означает, насколько хорошо действует препарат.

Независимый комитет по мониторингу данных (нКМД) — это комитет нейтральных независимых экспертов, которые рассматривают данные исследования каждые 4–6 месяцев, чтобы обеспечить безопасность участников.

Инtrateкальная инъекция — это процедура, при которой в нижнюю часть спины вводится игла для введения лекарственного препарата в спинномозговую жидкость.

Люмбальная пункция — это процедура, при которой игла вводится в нижнюю часть спины либо для введения лекарственного препарата в спинномозговую жидкость (инtrateкальная инъекция), либо для взятия образца спинномозговой жидкости.

Манифестная БГ — стадия БГ, при которой у человека наблюдаются явные моторные (двигательные) симптомы.

Плацебо — это вещество, внешне похожее на лекарственный препарат, но не содержащее действующего вещества. Это имитация лечения, которое не имеет общеизвестного физического воздействия на организм.

Побочные эффекты — это медицинские проблемы (например, головокружение), которые возникают во время исследования. Сюда могут входить побочные эффекты, которые не имеют отношения к исследуемому лекарственному препарату.

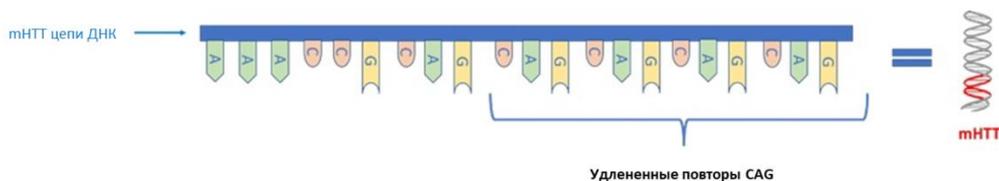
Шкала оценки общих функциональных способностей (TFC) — это оценочная шкала, измеряющая функции при БГ. Она используется для оценки способности человека работать, управлять финансами, выполнять работу по дому и заботиться о себе.

1. Общая информация о данном исследовании

Для чего проводилось исследование?

БГ — редкое наследственное заболевание, в результате которого происходит разрушение нервных клеток головного мозга и возникают проблемы с мышлением, настроением и движениями тела.

У людей, являющихся носителями БГ, даже у тех, у кого нет никаких симптомов, в мозге накапливается белок, который называется «мутантный белок гентингтин (mHTT)», и вызывает симптомы БГ. Белок mHTT представляет собой токсичную версию естественно присутствующего белка гентингтин (HTT). Это вызвано ошибкой в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) человека — «инструкции по эксплуатации белка» организма. Эта ошибка включает в себя аномальное удлинение сегмента ДНК, известного как «тринуклеотидный повтор CAG» (CAG означает цитозин, аденин и гуанин [которые являются тремя из четырех строительных блоков, составляющих ДНК]).



mHTT — это токсичный нежелательный белок, который мешает нормальной работе мозга и может вызвать потерю объема головного мозга по мере прогрессирования заболевания. Это вызывает проблемы с мышлением, настроением и движениями тела. Проявления БГ со временем ухудшаются, и люди могут столкнуться с инвалидностью и потерей независимости. На более поздних стадиях заболевания людям с БГ может потребоваться постоянный уход.

БГ — это наследственное заболевание, то есть оно передается от родителя. Шанс наследования заболевания ребенком от родителя с БГ составляет 50/50. БГ в равной степени поражает мужчин и женщин и обычно диагностируется в возрасте от 30 до 50 лет, когда у человека начинаются проблемы с движениями, но начаться заболевание также может намного раньше или намного позже. БГ обычно приводит к смерти примерно через 15 лет после начала проблем с двигательной функцией; это в среднем, однако каждый случай индивидуален.

В настоящее время не существует лекарства от БГ или какого-либо способа остановить ее прогрессирование. Современные подходы направлены на уменьшение симптомов, вызываемых белком mHTT, а не на устранение самой причины возникновения белка mHTT. Однако исследователи изучают причины БГ, чтобы найти возможные методы лечения, которые смогут замедлить прогрессирование заболевания.

Это исследование было проведено с целью изучения исследуемого препарата под названием томинерсен, который был разработан для снижения уровня белка HTT и вызывающего БГ нежелательного белка mHTT в мозге. Есть надежда, что томинерсен сможет замедлить болезнь или остановить ее прогрессирование и, следовательно, улучшить качество жизни.

CAG означает цитозин, аденин и гуанин (три из четырех строительных блоков, составляющих ДНК). У людей с БГ есть последовательность CAG в ДНК, которая повторяется слишком много раз.

Какой лекарственный препарат изучался?

В данном исследовании изучался препарат под названием томинерсен.

- Произносится как «то-ми-нер-сен».
- Томинерсен предназначен для снижения выработки белка НТТ, включая нежелательный белок mНТТ.
- Его исследуют, чтобы выяснить, может ли он замедлить прогрессирование заболевания.

Томинерсен сравнивали с плацебо.

- Плацебо выглядело так же, как томинерсен, но не содержало действующее вещество. Это означает, что оно не оказало никакого лекарственного воздействия на организм.
- Исследователи сравнивали томинерсен с плацебо, чтобы получить более точные результаты и выяснить, какие преимущества имеет этот препарат или какие побочные эффекты на самом деле вызывает.

Что хотели выяснить исследователи?

- Предыдущее исследование показало, что томинерсен может снизить уровень белка mНТТ у людей с БГ, что послужило толчком к началу данного исследования.
- В этом исследовании исследователи хотели выяснить, насколько эффективен и безопасен томинерсен для людей с манифестной БГ.
- Исследователи также хотели выяснить, существует ли разница между безопасностью и эффективностью томинерсена при приеме каждые 2 месяца и каждые 4 месяца.

Главный вопрос, на который хотели ответить исследователи:

1. Может ли томинерсен замедлить скорость прогрессирования симптомов у людей с БГ, при оценке их моторной функции, функциональных и когнитивных способностей с помощью единой общей шкалы оценки БГ (сUHDRS или TFC)?

Другие вопросы, на которые исследователи хотели ответить:

2. Может ли томинерсен замедлить скорость прогрессирования БГ при рассмотрении отдельных показателей двигательной функции (**Общий индекс моторных нарушений [TMS]**), мышления (**тест с**

цифровыми символами [SDMT], словесная интерференция по Струпу [SWR]) и общих симптомов (Шкала общего клинического впечатления – тяжесть [CGI-S])?

3. Как томинерсен влияет на изменение количества нежелательного белка mHTT в спинномозговой жидкости?
4. Как томинерсен влияет на изменение количества легких цепей белков нейрофиламентов (NfL) в спинномозговой жидкости?
5. Вызвал ли томинерсен какие-либо изменения размеров **желудочков** мозга?

Шкала общего клинического впечатления – тяжесть (CGI-S) — это шкала, используемая врачами для оценки общей тяжести симптомов у человека.

Легкие цепи белков нейрофиламентов (NfL) — это тип белка, который содержится в клетках головного мозга и нейронах и играет ключевую роль в клеточной структуре и передаче сигналов через нервную систему.

Словесная интерференция по Струпу (SWR) — это тест, который оценивает, сколько времени требуется человеку, чтобы прочитать определенное количество слов.

Тест с цифровыми символами (SDMT) — это тест, который оценивает сосредоточенность человека и способность принимать решения.

Общий индекс моторных нарушений [TMS] – это тест, который оценивает движения человека.

Желудочки – это пространства в головном мозге, заполненные спинномозговой жидкостью.

Что это было за исследование?

Это было **исследование 3 фазы**. В этом исследовании 3 фазы большее количество пациентов с БГ получали либо томинерсен, либо плацебо. Целью исследования было выяснить, может ли томинерсен замедлить скорость прогрессирования БГ, а также узнать о побочных эффектах томинерсена. После этого можно будет решить, может ли лечение быть одобрено для людей с БГ.

Исследование было «рандомизированным». Это означает, что компьютер случайным образом определил, будут ли пациенты получать томинерсен каждые 2 месяца или каждые 4 месяца. Случайный выбор частоты приема препарата повышает вероятность того, что типы людей в обеих группах (например, люди разного возраста или этнической принадлежности) будут распределены одинаково. После случайного распределения в группу пациенты оставались в ней на протяжении всего исследования. Помимо частоты приема препарата все остальные аспекты лечения в группах были одинаковыми.

Исследование 3 фазы рассматривает, насколько эффективно и безопасно новое

лечение у большего числа людей, и сравнивает лечение с уже доступными или с плацебо.

Когда и где проходило исследование?

Согласно первоначальному протоколу, исследование началось в январе 2019 года, однако из-за некоторых результатов другого исследования исследователи решили изменить протокол и обновили дизайн исследования, включив в него новый график введения томинерсена. В соответствии с измененным протоколом это исследование началось в июле 2019 г. и продолжалось до мая 2022 г. (последний визит последнего пациента), хотя введение препарата было досрочно прекращено в начале марта 2021 г. Это резюме включает в себя результаты до марта 2021 г., когда введение препарата было прекращено досрочно после рекомендации нКМД. Рекомендация была основана на общей оценке, при составлении которой взвешивались преимущества и риски лечения томинерсеном. Это резюме было составлено после окончания исследования.

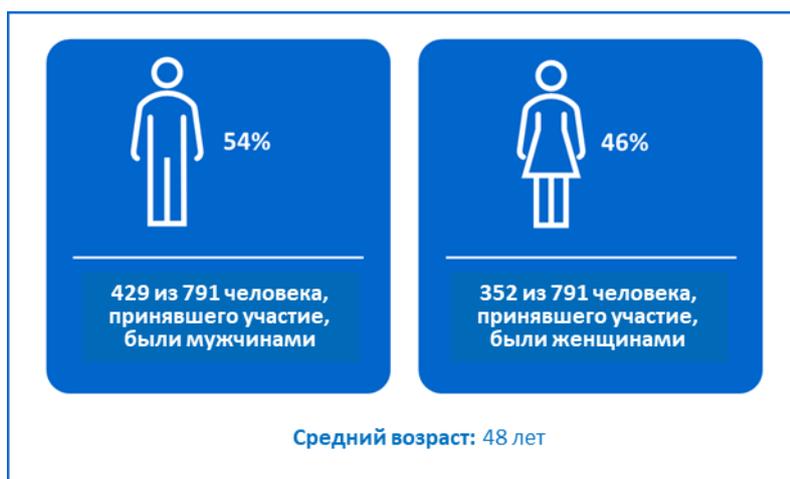
Исследование проводилось в 97 исследовательских центрах в 18 странах. На карте показаны страны, где проводилось данное исследование.



2. Кто принимал участие в этом исследовании?

Согласно первоначальному протоколу, в исследовании приняли участие 108 человек с манифестной БГ, а по обновленному протоколу - 791 человек с манифестной БГ. Всего приняли участие 899 человек с манифестной БГ. Однако 10 человек не получили никакого лечения по разным причинам.

Более подробная информация об участниках приведена ниже.



|  Люди могли принять участие в исследовании, если они: |  Люди не могли принять участие в исследовании, если они: |
|--|--|
|  Имели БГ |  Имели какие-либо серьезные заболевания (помимо БГ) |
|  Были в возрасте от 25 до 65 лет |  Имели какие-либо инфекции, требующие приема антибиотиков |
|  Могли ходить и читать |  Когда-либо им была диагностирована мигрень |
| |  Были беременны или кормили грудью или планировали забеременеть во время исследования или в течение 5 месяцев после приема последней дозы препарата |

3. Что происходило во время исследования?

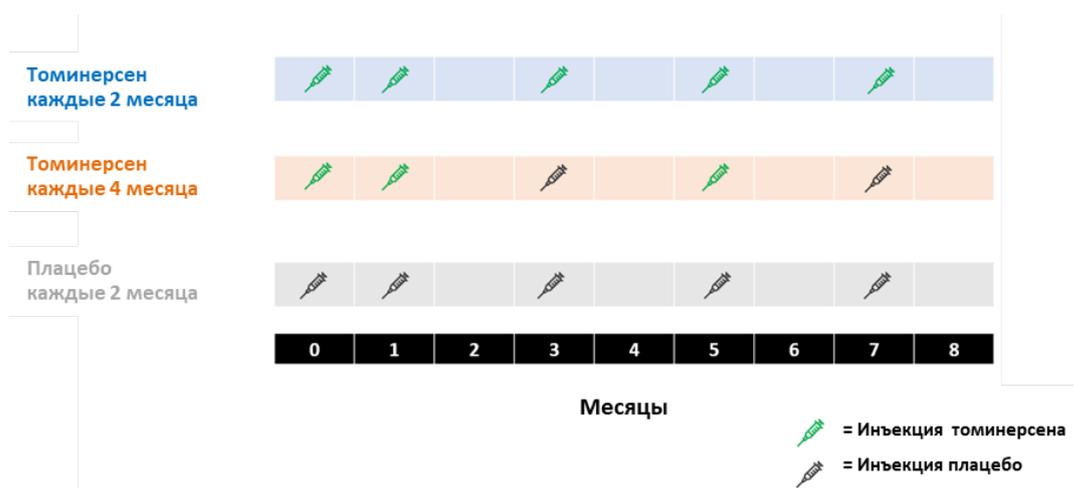
В первоначальное исследование было включено 108 человек, которые получали томинерсен либо каждый месяц, либо каждые 2 месяца. На основании новой информации из другого исследования график введения томинерсена был изменен на каждые 2 месяца или каждые 4 месяца, и в исследование были включены новые пациенты.

В обновленном исследовании томинерсен получали 781 человек. Люди были выбраны случайно для введения томинерсена каждые 2 месяца или каждые 4 месяца.

Были следующие группы лечения:

- **томинерсен 120 мг каждые 2 месяца**
- **томинерсен 120 мг каждые 4 месяца**
- **плацебо каждые 2 месяца**

Примечание. В начале исследования люди в обеих группах лечения томинерсеном получали первую дозу томинерсена, а через месяц — вторую. Люди, получавшие томинерсен каждые 4 месяца, также получали инъекции плацебо каждые 2 месяца.



Примечание. Эти цифры показывают только первые 8 месяцев приема.

Во всех группах лечения томинерсен или плацебо вводились путем инъекции в нижнюю часть спины («люмбальная пункция» или «интратекальная инъекция») для доставки лекарственного препарата

в жидкость вокруг спинного и головного мозга, называемую «спинномозговой жидкостью» или СМЖ. Таким образом в этой жидкости лекарство поступает в мозг.

Первоначально планировалось, что участники этого исследования будут получать томинерсен или плацебо в течение примерно 26 месяцев. Из-за досрочного завершения исследования примерно 70% участников получали томинерсен или плацебо в среднем в течение 69 недель (15 месяцев).

Ниже вы увидите более подробную информацию о том, что было в исследовании.



* Эта группа лечения получала инъекции плацебо каждые 2 месяца.

4. Каковы результаты исследования?

В этом разделе приведены только основные результаты исследования. Информацию об остальных результатах вы можете найти на специализированных сайтах, где публикуются все результаты в конце исследования (см. «Где найти дополнительную информацию?»).

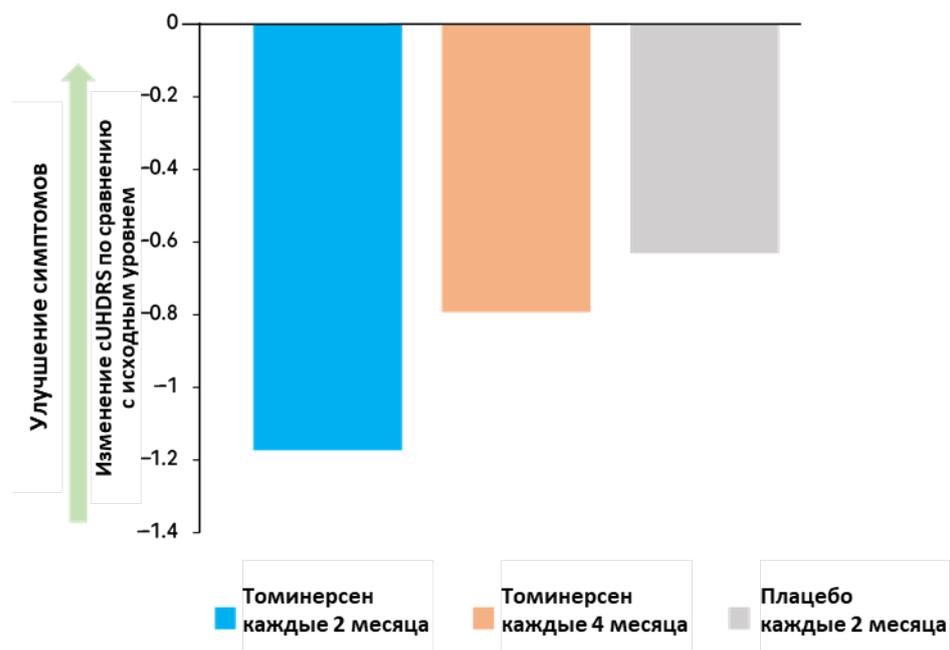
Вопрос 1: Может ли томинерсен замедлить скорость прогрессирования заболевания у людей с БГ при оценке их моторной и когнитивной функции при помощи единой общей шкалы оценки БГ (сUHDRS или TFC)?

Исследователи хотели выяснить, какое влияние томинерсен оказал на индекс сUHDRS или TFC.

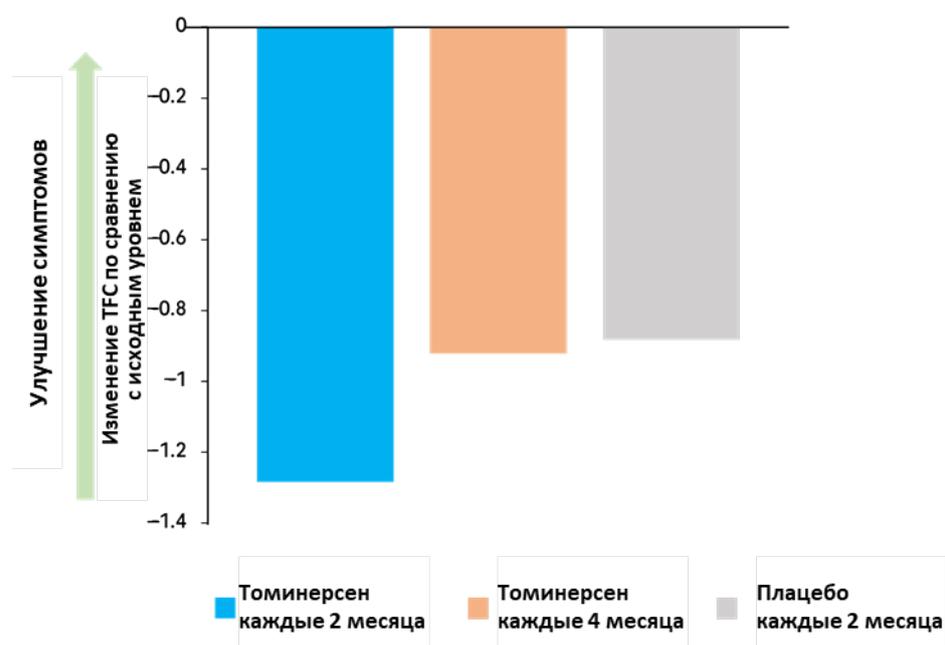
Основной вывод заключался в том, что через 69 недель группа, получавшая томинерсен каждые 2 месяца, не имела никаких преимуществ по сравнению с группой плацебо. На самом деле казалось, что у этих пациентов состояние было хуже, чем у людей из группы плацебо. У тех, кто получал томинерсен каждые 4 месяца, результаты были такие же, как у тех, кто получал плацебо.

- Показатели cUHDRS и TFC в группе, получавшей томинерсен каждые 2 месяца, были хуже, чем в группе плацебо через 69 недель.
- Показатели cUHDRS и TFC в группе, получавшей томинерсен каждые 4 месяца, были аналогичны показателям в группе плацебо через 69 недель

Индекс sUHDRS на 69-й неделе во всех группах лечения



Индекс TFC на 69-й неделе во всех группах лечения



Вопрос 2: Может ли томинерсен замедлить скорость прогрессирования БГ при рассмотрении отдельно оценок двигательной функции (TMS), когнитивной (SDMT, SWR) и общих симптомов (CGI-S)?

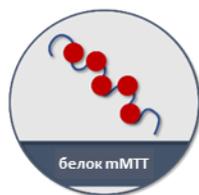
Исследователи хотели выяснить, какое влияние томинерсен оказал на показатели TMS, SDMT, SWR и CGI-S на 69-й неделе.

- Показатели SDMT и SWR в группе, получавшей томинерсен каждые 2 месяца, были хуже, чем в группе плацебо. Это значит, что группа, получавшая томинерсен каждые 2 месяца, в среднем показала худшие результаты, чем группа плацебо, по шкалам оценки мышления и способности обрабатывать информацию.
- Показатели TMS в группе, получавшей томинерсен каждые 2 месяца, были аналогичны показателям группы, принимавшей плацебо. Это значит, что группа, получавшая томинерсен каждые 2 месяца, имела схожие показатели с группой плацебо по шкале оценки двигательной способности.
- Показатели CGI-S для группы, получавшей томинерсен каждые 2 месяца, были аналогичны показателям группы, принимавшей плацебо. Это значит, что группа, получавшая томинерсен каждые 2 месяца, имела показатели по шкале оценки общего прогрессирования заболевания, аналогичные группе плацебо.
- Показатели TMS, SDMT, SWR и CGI-S для группы, получавшей томинерсен каждые 4 месяца, были аналогичны показателям группы плацебо. Это значит, что группа, получавшая томинерсен каждые 4 месяца, имела аналогичные с группой плацебо показатели по шкале оценки двигательной и когнитивной функции, способности обрабатывать информацию, а также общего прогрессирования заболевания.

Вопрос 3: Как томинерсен влияет на изменение количества нежелательного белка мНТТ в спинномозговой жидкости?

Томинерсен был разработан для снижения количества белка мНТТ, вырабатываемого у людей с БГ. Исследователи хотели выяснить, сколько белка мНТТ присутствует в спинномозговой жидкости людей с БГ, которые получали томинерсен каждые 2 или 4 месяца или плацебо, через 69 недель.

- На 69-й неделе уровень белка мНТТ снизился на 47% в группе, получавшей томинерсен каждые 2 месяца, на 27% в группе, получавшей томинерсен каждые 4 месяца, и увеличился на 0,4% в группе плацебо.



Примечание. Стрелки, направленные вниз, обозначают снижение уровня белка mHTT. Стрелка, направленная вверх, означает увеличение уровня белка mHTT.

Вопрос 4: Как томинерсен влияет на изменение количества белка NfL в спинномозговой жидкости?

Повышенный уровень белка NfL показывает, что произошло повреждение нейронов головного мозга, что может свидетельствовать о повреждении мозга. Исследователи хотели выяснить, какое влияние томинерсен оказал на белок NfL на 69-й неделе.

- На 69-й неделе уровень белка NfL в спинномозговой жидкости увеличился на 10% в группе, получавшей томинерсен каждые 2 месяца, снизился на 3% в группе, получавшей томинерсен каждые 4 месяца, и увеличился на 6% в группе плацебо.
- По сравнению с группой плацебо, наблюдалось увеличение на 4% в группе, получавшей томинерсен каждые 2 месяца, и снижение на 9% в группе, получавшей томинерсен каждые 4 месяца.
- На 21-й неделе уровень белка NfL в группе, получавшей томинерсен каждые 2 месяца, увеличился, но постепенно вернулся к уровню группы плацебо.



Примечание. Стрелки, направленные вверх, обозначают увеличение уровня белка NfL в спинномозговой жидкости. Стрелка, указывающая вниз, обозначает снижение уровня белка NfL.

Вопрос 5: Вызвал ли томинерсен какие-либо изменения в размерах желудочков мозга?

Исследователи хотели выяснить, вызывает ли томинерсен какие-либо изменения в размере желудочков мозга между началом исследования и 69-й неделей исследования.

- На 69-й неделе **объем желудочков** увеличился на 19% в группе, получавшей томинерсен каждые 2 месяца, на 13% в группе, получавшей томинерсен каждые 4 месяца, и на 9% в группе плацебо.
- По сравнению с группой плацебо объем желудочков увеличивался на 11% в группе, получавшей томинерсен каждые 2 месяца, и на 5% в группе, получавшей томинерсен каждые 4 месяца.
- Причина и значение такого увеличения объема желудочков неясны.



Примечание. Стрелки, направленные вверх, обозначают увеличение объема желудочков.

Объем желудочков относится к размеру желудочков.

5. Каковы были побочные эффекты?

Побочные эффекты — это медицинские проблемы (например, головокружение), которые возникают во время исследования. Они могут включать побочные эффекты, которые не вызваны исследуемым лекарственным препаратом.

- Поскольку врач-исследователь не знает, принимает ли человек плацебо или препарат, любые возможные проблемы со здоровьем во время исследования (например, головная боль или падение) считаются побочными эффектами, хотя в случае с плацебо они не связаны с препаратом. Это стандартная практика анализа побочных эффектов.
- Они описаны в этом резюме, поскольку о них чаще всего сообщалось в исследовании.
- У большинства пациентов, участвовавших в этом исследовании, был по крайней мере один побочный эффект.
- Не у всех пациентов наблюдались все побочные эффекты, перечисленные в этом резюме.
- Важно помнить, что описанные здесь побочные эффекты относятся только к этому исследованию. Поэтому показанные здесь побочные эффекты могут отличаться от побочных эффектов, наблюдаемых в других исследованиях.
- У пациентов также может быть более одного побочного эффекта.

Примечание. Связь между томинерсеном и причиной этих побочных эффектов еще полностью не установлена.

Серьезные и распространенные побочные эффекты, возникшие в ходе данного исследования, перечислены в следующих разделах.

Серьезные побочные эффекты

Побочный эффект считается «серьезным», если он опасен для жизни, требует стационарного лечения, вызывает длительные проблемы или смерть или считается важным с медицинской точки зрения. Серьезные побочные эффекты могут включать побочные эффекты, которые могут быть не связаны с исследуемым лекарственным препаратом.

В ходе данного исследования количество серьезных побочных эффектов было больше в группе, получавшей томинерсен каждые 2 месяца, чем в группе, получавшей томинерсен каждые 4 месяца, и в группе плацебо. Сюда вошли побочные эффекты, которые могли и не быть вызваны приемом томинерсена. Число пациентов в каждой группе, у которых наблюдались серьезные побочные эффекты, составило:

- 48 из 260 человек (19%) в группе, получавшей томинерсен каждые 2 месяца

- 25 из 261 человека (10%) в группе, получавшей томинерсен каждые 4 месяца
- 34 из 260 человек (13%) в группе, получавшей плацебо

Доля людей с серьезными побочными эффектами



Краткое описание серьезных побочных эффектов показано в таблице ниже.

| Серьезные побочные эффекты, о которых сообщалось в исследовании* | Группа, принимающая томинерсен каждые 2 месяца (всего 260 человек) | Группа, принимающая томинерсен каждые 4 месяца (всего 261 человек) | Группа плацебо (всего 260 человек) |
|--|---|---|---|
| Попытка суицида | 2% (5 из 260) | 0,4% (1 из 261) | 1% (3 из 260) |
| Суицидальные мысли | 1% (2 из 260) | 0,4% (1 из 261) | 0,4% (1 из 260) |
| Симптомы после люмбальной пункции, такие как боль, головные боли и тошнота | 1% (3 из 260) | 0% (0 из 261) | 0,4% (1 из 260) |
| Падение | 0,4% (1 из 260) | 0% (0 из 261) | 1% (2 из 260) |
| Перелом плеча | 0,4% (1 из 260) | 0,4% (1 из 261) | 0,4% (1 из 260) |
| Кровотечение между черепом и мозгом (субдуральная гематома) | 1% (3 из 260) | 0% (0 из 261) | 0% (0 из 260) |
| Перелом голени | 0,4% (1 из 260) | 0% (0 из 261) | 1% (2 из 260) |

* Если этот побочный эффект испытали более двух человек в любой исследовательской группе

У пациентов также может быть более одного побочного эффекта, причем они могут иметь как серьезные, так и несерьезные побочные эффекты.

В исследовании было несколько пациентов, которые умерли из-за побочных эффектов, возможно связанных с исследуемым препаратом. Это:

- 1 из 260 человек в группе, получавшей томинерсен каждые 2 месяца, умер от [асфиксии](#).
- 2 из 261 человека в группе, получавшей томинерсен каждые 4 месяца, умерли по неизвестной причине и от сердечного приступа.
- 3 из 260 человек в группе плацебо умерли в результате оказания помощи при самоубийстве, завершеного самоубийства и удушья

В ходе исследования некоторые люди решили прекратить прием препарата из-за побочных эффектов:

- 6 из 260 человек в группе, получавшей томинерсен каждые 2 месяца
- 4 из 261 человек в группе, получавшей томинерсен каждые 4 месяца
- 3 из 260 человек в группе плацебо.

[Асфиксия](#) – это состояние, при котором организм не получает достаточного количества кислорода.

Наиболее распространенные побочные эффекты

Примерно у 9 из 10 человек в группах томинерсена и плацебо наблюдался побочный эффект, который не считался серьезным.

Наиболее распространенные побочные эффекты, о которых сообщалось более чем у 5% людей, показаны в таблице ниже. Это наиболее распространенные побочные эффекты во всех группах лечения. У некоторых людей наблюдалось более одного побочного эффекта. Это значит, что они включены более чем в одну строку таблицы.

| Наиболее распространенные побочные эффекты, о которых сообщалось в исследовании* | Группа, принимающая томинерсен каждые 2 месяца (всего 260 человек) | Группа, принимающая томинерсен каждые 4 месяца (всего 261 человек) | Группа плацебо (всего 260 человек) |
|---|---|---|---|
| Падение | 25% (66 из 260) | 23% (61 из 261) | 30% (77 из 260) |
| Головная боль и плохое самочувствие после люмбальной пункции | 10% (27 из 260) | 7% (18 из 261) | 8% (21 из 260) |
| Боль от процедуры | 9% (23 из 260) | 8% (21 из 261) | 9% (22 из 260) |
| Ушиб (синяк) | 5% (14 из 260) | 5% (14 из 261) | 7% (18 из 260) |
| Головная боль | 24% (61 из 260) | 22% (57 из 261) | 23% (59 из 260) |
| Головокружение | 8% (20 из 260) | 8% (22 из 261) | 7% (17 из 260) |
| Простуда (назофарингит) | 14% (36 из 260) | 10% (27 из 261) | 17% (44 из 260) |
| Боль в спине | 21% (55 из 260) | 22% (57 из 261) | 19% (48 из 260) |
| Боль в одном или нескольких суставах тела (артралгия) | 7% (18 из 260) | 4% (11 из 261) | 9% (22 из 260) |
| Боль в конечностях | 7% (19 из 260) | 5% (14 из 261) | 6% (15 из 260) |

| | | | |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Боль в месте пункции | 9% (23 out of 260) | 5% (13 out of 261) | 9% (24 out of 260) |
| Диарея | 7% (17 из 260) | 6% (15 из 261) | 7% (19 из 260) |
| Рвота | 5% (14 из 260) | 6% (16 из 261) | 6% (16 из 260) |
| Тошнота | 5% (12 из 260) | 5% (13 из 261) | 6% (15 из 260) |

* Если этот побочный эффект наблюдался у 5% (1 из 20) или более пациентов.

Другие побочные эффекты

Вы можете найти информацию о других побочных эффектах (не указанных в разделах выше) на веб-сайтах, перечисленных в конце этого резюме – см. [«Где найти дополнительную информацию?»](#).

6. Как данное исследование помогло в научном исследовании препарата в целом?

Представленная здесь информация взята из одного исследования с участием 791 пациента с манифестной БГ. Эти результаты помогли исследователям узнать больше об эффективности и безопасности томинерсена при БГ.

Это исследование показало, что прием 120 мг томинерсена каждые 2 или 4 месяца не эффективен для замедления прогрессирования заболевания в этой группе людей с БГ. В этом исследовании людям вводили томинерсен каждые 2 месяца или каждые 4 месяца или плацебо. В целом результаты показали, что у людей, получавших томинерсен каждые 2 месяца, исходы заболевания были хуже, чем у тех, кто получал плацебо. Люди, принимавшие томинерсен каждые 4 месяца, имели исходы, сравнимые с исходами тех, кто получал плацебо.

Новых проблем безопасности не возникло. Примерно у 1 из 5 человек (48 из 260 человек) в группе, получавшей томинерсен каждые 2 месяца, наблюдались серьезные побочные эффекты по сравнению с примерно 1 из 10 человек (25 из 261 человека) в группе, получавшей томинерсен каждые 4 месяца, и примерно 1 из 10 человек (34 из 260 человек) в группе плацебо.

Наиболее распространенными побочными эффектами во всех группах лечения были: падение, головная боль и плохое самочувствие после люмбальной пункции; боль от процедуры инъекции; ушибы (синяки),

головная боль; головокружение; простуда (назофарингит); боль в спине; боль в одном или нескольких суставах тела (артралгия); боль в конечностях; боль в месте пункции; диарея; рвота; и тошнота.

В целом, это исследование не достигло своей цели, а именно замедления прогрессирования БГ. Тем не менее, исследователи хотели выяснить, может ли томинерсен принести пользу кому-либо из участников исследования. Чтобы ответить на этот вопрос, после окончания исследования исследователи дополнительно изучили данные; это называется ретроспективным анализом. Исследователи разделили данные ровно посередине, исходя из возраста пациентов (старше или моложе 48 лет) и [индекса САР](#) (высокий индекс САР против низкого; индекс САР — это индекс, используемый врачами и учеными, который учитывает возраст человека и количество повторов САГ. Это один из способов оценить подверженность человека в течение жизни вредному воздействию мутантного гена БГ). Затем исследователи разделили данные на четыре разные группы, известные как «подгруппы». Среди них: меньше лет/низкий индекс САР, меньше лет/высокий индекс САР, больше лет/низкий индекс САР и больше лет/высокий индекс САР.

Результаты ретроспективного анализа показали, что из пациентов, получавших томинерсен каждые 4 месяца, некоторые из подгруппы **более молодого возраста и с низким индексом САР, возможно, получили некоторую пользу от приема томинерсена**. Их показатели cUHDRS и TFC были немного лучше по сравнению с группой, получавшей плацебо.

Важно отметить, что ретроспективный анализ проводится после того, как были просмотрены данные, а это значит, что эти результаты не являются окончательными и могут быть просто случайной находкой и, следовательно, должны быть подтверждены. Результаты этого исследования побудили исследователей глубже изучить воздействие томинерсена на молодых людей с ранней стадией БГ.

Ни одно исследование не может рассказать нам все о рисках и преимуществах приема препарата. Чтобы узнать то, что нам необходимо, требуется участие множества людей во многих исследованиях. Результаты данного исследования могут отличаться от результатов других исследований того же препарата.

Это значит, что нельзя принимать решения, основываясь только на данном резюме. Прежде чем принимать какое-либо решение в отношении своего лечения всегда лучше проконсультироваться со своим врачом.

7. Планируются ли другие исследования?

Это было исследование 3 фазы, в котором изучалось, насколько эффективен и безопасен томинерсен для людей с манифестной БГ, и его результаты побудили исследователей продолжить изучение томинерсена в исследовании 2 фазы под названием GENERATION HD2, целью которого является изучение воздействия более низких доз томинерсена на молодых людей на ранней стадии БГ.



Биомаркеры — это признаки или вещества в организме, которые говорят о наличии заболевания.

8. Где найти дополнительную информацию?

Более подробную информацию об этом исследовании можно найти на веб-сайтах, перечисленных ниже:

- Данное исследование –
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03761849>
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002987-14/results>
<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/hd/a-study-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-intrathe-26435.html>
- Исследование фазы 1/2 –
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02519036?term=NCT02519036&rank=1>

- Открытое расширенное исследование фазы 1/2 –
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03342053?term=NCT03342053&rank=1>
- Исследование естественного развития БГ –
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03664804?term=NCT03664804&rank=1>
- GEN-PEAK –
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04000594?term=NCT04000594&rank=1>

К кому я могу обратиться, если у меня возникнут вопросы по поводу этого исследования?

Если после прочтения этого резюме у вас возникнут дополнительные вопросы:

- Зайдите на платформу ForPatients и заполните форму обратной связи –
<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/hd/a-study-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-intrathe-26435.html>
- Если у вас есть дополнительные вопросы по поводу содержания данного резюме клинического исследования, пожалуйста, свяжитесь с локальным офисом компании «Рош» в вашей стране, используя форму обратной связи, которая указана выше. Если вам нужна дополнительная информация о болезни Гентингтона и поддержке, которая может быть доступна в вашем сообществе для вас и вашей семьи, обратитесь в местную организацию пациентов.

Если вы принимали участие в этом исследовании и у вас есть вопросы по поводу результатов:

- Поговорите с врачом-исследователем или персоналом исследовательской больницы или клиники.

Если у вас есть вопросы по поводу вашего лечения:

- Поговорите с врачом, который отвечает за ваше лечение.

Кто организовал и финансировал это исследование?

Это исследование было организовано и профинансировано компанией «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», штаб-квартира которой находится в Базеле, Швейцария.

Полное название исследования и другая идентифицирующая информация

Полное название этого исследования: «Исследование по оценке эффективности и безопасности препарата RO7234292 (RG6042), применяемого интратекально у пациентов с манифестной болезнью Гентингтона».

- Это исследование известно, как GENERATION HD1.
- Номер протокола этого исследования: BN40423.
- Идентификатор The ClinicalTrials.gov данного исследования: NCT03761849.
- Номер The EudraCT данного исследования: 2018-002987-14.

Глоссарий

- **Асфиксия** – это состояние, при котором организм не получает достаточного количества кислорода.
- **Биомаркеры** — это признаки или вещества в организме, которые говорят о наличии заболевания.
- **CAG** означает цитозин, аденин и гуанин (три из четырех строительных блоков, составляющих ДНК). У людей с БГ есть последовательность CAG в ДНК, которая повторяется слишком много раз.
- **Индекс CAP** – это индекс, используемый врачами и научными сотрудниками, который учитывает возраст человека и количество повторов CAG. Это один из способов оценить подверженность человека в течение жизни вредному воздействию мутантного гена БГ
- **Шкала общего клинического впечатления – тяжесть (CGI-S)** — это шкала, используемая врачами для оценки общей тяжести симптомов у человека.
- **Композитная унифицированная шкала оценки болезни Гентингтона (cUHDRS)** представляет собой оценочную шкалу, которая оценивает три параметра: моторную функцию, способность обрабатывать информацию и способность осуществлять повседневную деятельность. Ее также можно использовать для оценки прогрессирования БГ.
- **Эффективность** означает, насколько хорошо действует препарат.
- **Независимый комитет по мониторингу данных (нКМД)** — это комитет нейтральных независимых экспертов, которые рассматривают данные исследования каждые 4–6 месяцев, чтобы обеспечить безопасность участников.
- **Инtrateкальная инъекция** — это процедура, при которой в нижнюю часть спины вводится игла для введения лекарственного препарата в спинномозговую жидкость.
- **Люмбальная пункция** — это процедура, при которой игла вводится в нижнюю часть спины либо для введения лекарственного препарата в спинномозговую жидкость (инtrateкальная инъекция), либо для взятия образца спинномозговой жидкости.
- **Манифестная БГ** — стадия БГ, при которой у человека наблюдаются явные моторные (двигательные) симптомы.
- **Мутантный белок гентингтин (mHtt)** представляет собой токсичный нежелательный белок, который вызывает гибель клеток головного мозга, мешает нормальной работе мозга и вызывает симптомы БГ.

- **Легкие цепи белков нейрофиламентов (NfL)** — это тип белка, который содержится в клетках головного мозга и нейронах и играет ключевую роль в клеточной структуре и передаче сигналов через нервную систему.
- **Исследование 3 фазы** рассматривает, насколько эффективно и безопасно новое лечение у большего числа людей, и сравнивает лечение с уже доступными или с плацебо.
- **Плацебо** – это вещество, внешне похожее на лекарственный препарат, но не содержащее действующего вещества. Это имитация лечения, которое не имеет общеизвестного физического воздействия на организм.
- **Рандомизированное исследование** означает, что компьютер случайным образом определяет, будет ли пациент получать плацебо или исследуемый препарат.
- **Побочные эффекты** — это медицинские проблемы (например, головокружение), которые возникают во время исследования. Сюда могут входить побочные эффекты, которые не имеют отношения к исследуемому лекарственному препарату.
- **Словесная интерференция по Струпу (SWR)** — это тест, который оценивает, сколько времени требуется человеку, чтобы прочитать определенное количество слов.
- **Тест с цифровыми символами (SDMT)** — это тест, который оценивает сосредоточенность человека и способность принимать решения.
- **Шкала оценки общих функциональных способностей (TFC)** — это оценочная шкала, измеряющая функции при БГ. Она используется для оценки способности человека работать, управлять финансами, выполнять работу по дому и заботиться о себе.
- **Общий индекс моторных нарушений [TMS]** – это тест, который оценивает движения человека.
- **Желудочки** – это пространства в головном мозге, заполненные спинномозговой жидкостью.
- **Объем желудочков** относится к размеру желудочков.