

Sammendrag af

GENERATION HD1: Et 2-årigt forsøg med tominersen hos voksne med Huntingtons sygdom

Forsøgets fulde titel fremgår til sidst i dette sammendrag.

Om dette sammendrag

Dette sammendrag beskriver resultaterne af et klinisk forsøg (kaldet for "forsøg" i dette dokument) – og er beregnet for personer, som har deltaget i forsøget:

Sammendraget er baseret på den viden, der var tilgængelig på tidspunktet for dets udarbejdelse.

Forsøget startede i juli 2019 og behandlingen stoppede før planlagt – i marts 2021 – fordi det lægemiddel, der blev undersøgt, ikke virkede så godt som forventet. Dette sammendrag blev skrevet efter, forsøget var afsluttet.

Enkeltstående forsøg alene kan ikke fortælle os noget om de risici og fordele, der er ved et lægemiddel. Det kræver et stort antal personer i mange forsøg at opnå al den viden, vi ønsker. Resultaterne fra dette forsøg kan adskille sig fra andre forsøg med samme lægemiddel.

Det betyder, at man ikke bør træffe beslutninger baseret på dette enkeltstående sammendrag – tal altid med lægen, før du træffer en beslutning om din behandling.

Sammendragets indhold

1. Generelle oplysninger om forsøget
2. Hvem deltog i forsøget?
3. Hvad skete der i løbet af forsøget?
4. Hvad var resultatet af forsøget?
5. Var der bivirkninger?
6. Hvordan har forsøget bidraget til forskningen?
7. Planlægges der andre forsøg?
8. Hvor kan jeg finde flere oplysninger?

Tak til deltagerne i forsøget

Deltagerne, har hjulpet forskerne med at besvare vigtige spørgsmål om Huntingtons sygdom (HS), en arvelig og progressiv hjernesygdom, der giver problemer med tankeevne, sindstilstand og bevægelse. Derudover hjalp forsøget også forskerne med at besvare vigtige spørgsmål om forsøgsmedicinen – tominersen.

Oversigt over forsøget og de vigtigste resultater

- Forsøget blev udført for at undersøge, om tominersen (forsøgslægemidlet) kunne skænke hastigheden, hvormed HS forværres ([effekt](#)), og for at få viden om [bivirkninger](#) hos voksne med HS.
- Tominersen blev givet som injektion i lænden ("[lumbalpunktur](#)" eller "[intratekal injektion](#)") for at indgive lægemidlet i den væske, der omgiver rygmarven og hjernen (kaldet "cerebrospinalvæske", "rygmarvsvæske" eller "CSF"). Forsøgslægemidlet flyder derefter op til hjernen sammen med væsken.
- 899 personer med [manifest HS](#) i 18 lande deltog i forsøget: Argentina, Australien, Østrig, Canada, Chile, Danmark, Frankrig, Tyskland, Italien, Japan, Nederlandene, New Zealand, Polen, Den Russiske Føderation, Spanien, Schweiz, Storbritannien og USA.
- 108 personer deltog i det oprindelige forsøg og fik tominersen enten hver måned eller hver 2. måned. På baggrund af nye oplysninger fra et andet forsøg blev behandlingsplanen for tominersen ændret til enten hver 2. måned eller hver 4. måned, og nye deltagere blev inkluderet i forsøget.
- I det opdaterede forsøg fik 791 deltagere enten tominersen en gang hver 2. måned eller en gang hver 4. måned eller [placebo](#) en gang hver 2. måned efter behandlingsplanen blev ændret. Det blev besluttet tilfældigt, hvilken behandling de enkelte deltagere skulle have og hvor ofte.
- Efter en indstilling i marts 2021 fra den [uafhængig dataovervågningskomité \(iDMC\)](#) blev behandlingen i GENERATION HD1 stoppet. Indstillingen blev givet ud fra en samlet vurdering, der afvejede fordele og risici ved behandling med tominersen.
- For at vurdere effekten af tominersen blev ændringer i scorene for [composite Unified Huntington's Disease Rating Scale \(cUHDRS\)](#) og [Total Functional Capacity \(TFC\)](#) målt. De resultater, der er blevet indberettet her, går op til Uge 69 (15 måneder).
- Forskerne fandt ud af, at sygdommen hos deltagere i gruppen, der fik tominersen hver 2. måned, blev forværret mere end hos dem i placebogruppen. I gruppen, der fik tominersen hver 4. måned, var resultaterne sammenlignelige med placebogruppen.
- Cirka 1 ud af 5 deltagere (48 ud af 260 deltagere) i den gruppe, der fik tominersen hver 2. måned, havde alvorlige bivirkninger sammenlignet med ca. 1 ud af 10 deltagere (25 ud af 261 deltagere) i gruppen, der fik tominersen hver 4. måned og ca. 1 ud af 10 deltagere (34 ud af 260 deltagere) i placebogruppen. Det betyder, at bivirkninger eller alvorlige bivirkninger muligvis ikke skyldes tominersen.

[Composite Unified Huntington's Disease Rating Scale \(cUHDRS\)](#) er en skala, der måler tre ting: bevægelse, evne til at bearbejde informationer og evne til at udføre dagligdagsaktiviteter. Den kan også bruges til at måle progressionen af HS.

[Effekt](#) betyder, hvor godt et lægemiddel virker.

En [uafhængig dataovervågningskomité \(iDMC\)](#) er en komité bestående af neutrale, uafhængige eksperter, der gennemgår forsøgsdataene hver 4.-6. måned for at sikre deltagernes sikkerhed.

En [intratekal injektion](#) er en procedure, hvor en nål stikkes ind i lænden for at injicere et lægemiddel i rygmarvsvæsken.

[Lumbalpunktur](#) er en procedure, hvor en nål stikkes ind i lænden, enten for at injicere et lægemiddel i rygmarvsvæsken (intratekal injektion) eller for at tage en prøve af rygmarvsvæsken.

[Manifest HS](#) henviser til et stadie af HS, hvor en person har tydelige motoriske (bevægelsesmæssige) symptomer.

[Placebo](#) er et stof, der ligner et lægemiddel, men som ikke indeholder noget aktivt stof. Det er en "dummy"-behandling, der ikke har nogen kendt fysisk effekt på kroppen.

[Bivirkninger](#) er helbredsmæssige problemer (f.eks. svimmelhed), der opstår i løbet af forsøget. Det kan omfatte bivirkninger, der ikke skyldes forsøgslægemidlet.

[Total Functional Capacity \(TFC\)](#) er en vurderingsskala, der måler funktion ved HS. Den bruges til at vurdere en persons evne til at arbejde, håndtere økonomi og udføre huslige opgaver og egenomsorg.

1. Generelle oplysninger om forsøget

Hvorfor blev dette forsøg udført?

HS er en sjælden, arvelig sygdom, der forårsager nedbrydning af nerveceller i hjernen og problemer med tankeevne, sindstilstand og bevægelse.

Hos personer, der er bærere af HS, selv dem, der ikke udviser nogen symptomer, ophobes et protein kaldet mutant huntingtin (mHTT) i hjernen, hvilket forårsager HS-symptomer. mHTT-protein er en giftig version af et naturligt forekommende protein kaldet huntingtin (HTT). Dette skyldes en fejl i en persons deoxyribonukleinsyre (DNA) – kroppens “proteininstruktionsmanual”. Denne fejl omfatter en unormal forlængelse af et DNA-segment kaldet for “CAG trinucleotid-gentagelse” (CAG står for cytosin, adenin og guanin [som er tre af de fire byggesten, der udgør DNA]).

mHTT er et giftigt, uønsket protein, der forhindrer hjernen i at fungere normalt og kan medføre tab af hjernevolumen, efterhånden som sygdommen skrider frem. Det giver problemer med tankeevne, sindstilstand og bevægelse. Virkningerne af HS bliver værre med tiden, og man kan ende med at få problemer i form af handicap og tab af uafhængighed. Personer med HS kan have behov for konstant pleje i de sene stadier af sygdommen.

HS er en arvelig sygdom, hvilket betyder, at den overføres fra en persons forælder. Børn af en forælder med HS har en 50/50 risiko for at få sygdommen. HS rammer mænd og kvinder i lige høj grad og diagnosticeres normalt, når man er mellem 30 og 50 år gammel, hvor man begynder at få problemer med bevægelse, men de kan også begynde meget tidligere eller senere. Typisk dør man ca. 15 år efter, at bevægelsesproblemerne er opstået. Dette er et gennemsnitligt skøn, men hvert enkelt tilfælde er forskelligt.

Der findes aktuelt ingen kur mod HS eller nogen måde at forhindre sygdommen i at blive værre. Den aktuelle tilgang sigter mod at reducere symptomerne forårsaget af mHTT-protein snarere end at afsøge årsagen til selve mHTT-proteinet. Forskerne undersøger dog, hvad HS skyldes, for at finde mulige behandlinger, der kan bremse forværringen af sygdommen.

Dette forsøg blev udført for at undersøge et forsøgslægemiddel kaldet tominersen, som er udviklet til at sænke niveauet af HTT-protein og det uønskede mHTT-protein i hjernen, der forårsager HS. Det er håbet, at tominersen kan bremse sygdommen eller forhindre sygdommen i at blive værre og dermed gøre livet bedre.

CAG står for cytosin, adenin og guanin (som er tre af de fire byggesten, der udgør DNA). Personer med HS har en CAG-sekvens i deres DNA, der gentages for mange gange.

Hvilket lægemiddel blev undersøgt?

Dette forsøg fokuserede på et lægemiddel kaldet “tominersen”.

- Udtales som “tom-ee-ner-sen”.

-
- Tominersen er udviklet til at virke ved at reducere produktionen af HTT-protein, herunder uønsket mHTT-protein.
 - Lægemidlet undersøges for at se, om det kan bremse forværringen af sygdommen.

Tominersen blev sammenlignet med "placebo".

- Placebo lignede tominersen, men indeholdt ikke noget aktivt stof. Det betyder, at det ikke havde nogen lægemiddelrelateret virkning på kroppen.
- Forskerne sammenlignede tominersen med placebo, så de kunne vise, hvilke fordele eller bivirkninger, som tominersen reelt har.

Hvad ønskede forskerne at finde ud af?

- Et tidligere forsøg viste, at tominersen kan sænke mHTT-protein hos personer med HS, hvilket gav anledning til dette forsøg.
- I forsøget ønskede forskerne at undersøge, hvor effektivt og hvor sikkert tominersen var hos personer med manifest HS.
- Forskerne ønskede også at finde ud af, om der var forskel på sikkerheden eller effektiviteten af tominersen, når deltagere fik tominersen hver 2. måned sammenlignet med hver 4. måned.

Det primære spørgsmål, som forskerne ønskede at besvare, var:

1. Kan tominersen sænke hastigheden, hvormed symptomerne forværres hos personer med HS, undersøgt ved at måle deres bevægelser, funktionsevner og tankeevner ved hjælp af en gængs overordnet vurderingsskala for HS (cUHDRS eller TFC)?

Andre spørgsmål, som forskerne ønskede at besvare, var:

2. Kan tominersen sænke den hastighed, hvormed HS forværres hos mennesker ved at se på særskilte målinger af bevægelse ([Total Motor Score \[TMS\]](#)), tankeevne ([Symbol Digit Modalities Test \[SDMT\]](#), [Stroop Word Reading \[SWR\]](#)) og generelle symptomer ([Clinical Global Impression-Severity \[CGI-S\]](#))?
3. Hvordan forandrer tominersen mængden af uønskede mHTT-proteinniveauer i rygmarvsvæsken?
4. Hvordan ændrer tominersen mængden af [neurofilament light protein \(NfL\)](#)-niveauer i rygmarvsvæsken?
5. Medførte tominersen forandringer i størrelsen af [hjerneventriklerne](#)?

[Clinical Global Impression-Severity \(CGI-S\)](#) er en skala, der bruges af klinikere til at vurdere, hvor alvorlige en persons symptomer er generelt.

[Neurofilament light protein \(NfL\)](#) er en type protein, der findes i hjerneceller og neuroner, som spiller en central rolle i celledstrukturen og sender signaler gennem nervesystemet.

[Stroop Word Reading \(SWR\)](#) er en test, der måler, hvor lang tid en person bruger på at læse et bestemt antal ord.

[Symbol Digit Modalities Test \(SDMT\)](#) er en test, der måler en persons koncentrations- og beslutningsevne.

[Total Motor Score \(TMS\)](#) er en test, der måler en persons bevægelser.

[Hjerneventriklerne](#) er de rum i hjernen, der er fyldt med rygmarvsvæske.

Hvilken slags forsøg var det?

Forsøget var et **fase 3-forsøg**. I dette fase 3-forsøg fik et større antal deltagere med HS enten tominersen eller placebo. Dette blev gjort for at finde ud af, om tominersen kan sænke hastigheden, hvormed HS forværres, og for at lære mere om bivirkningerne af tominersen. Det kan derefter afgøres, om behandlingen kan godkendes til personer med HS.

Forsøget var "randomiseret" Det betyder, at det blev besluttet tilfældigt af en computer, om deltagerne skulle have tominersen hver 2. måned eller hver 4. måned. Ved at vælge tilfældigt, hvor ofte deltagerne skulle have lægemidlet, bliver det mere sandsynligt, at typen af deltagere i begge grupper (for eksempel deltagere med forskellig alder eller etnicitet) vil ligne hinanden. Efter de var tilfældigt tildelt en gruppe, blev deltagerne i den gruppe under hele forsøget. Bortset fra hvor ofte lægemidlet blev givet, var alle andre aspekter af behandlingen den samme for grupperne.

Et **fase 3-forsøg** undersøger, hvor effektiv og sikker en ny behandling er hos et større antal deltagere og sammenligner behandlingen med dem, der allerede er tilgængelige eller med placebo.

Hvornår og hvor fandt forsøget sted?

I henhold til den oprindelige protokol startede forsøget i januar 2019, men på grund af nogle resultater fra et andet forsøg besluttede forskerne at ændre protokollen og opdaterede forsøgsdesignet med en ny behandlingsplan for tominersen. I henhold til den ændrede protokol startede dette forsøg i juli 2019 og fortsatte indtil maj 2022 (den sidste patients sidste besøg), selvom behandlingen blev stoppet før planlagt i marts 2021. Dette sammendrag inkluderer resultaterne frem til marts 2021, hvor behandlingen blev stoppet før planlagt efter indstilling fra iDMC. Indstillingen blev givet ud fra en samlet vurdering, der afvejede fordele og risici ved behandling med tominersen. Dette sammendrag blev skrevet efter, forsøget var afsluttet.

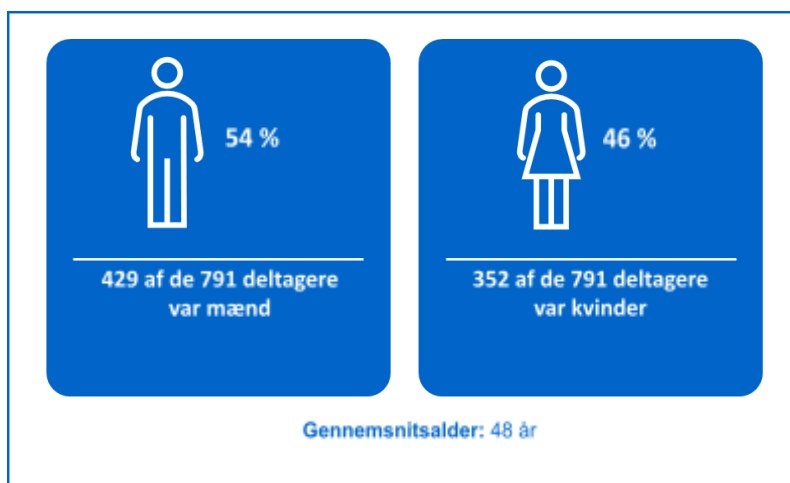
Forsøget foregik på 97 forsøgscentre i 18 lande. Nedenstående kort viser de lande, hvor forsøget fandt sted.








2. Hvem deltog i forsøget?

I den oprindelige protokol deltog 108 personer med manifest HS i forsøget, og i den ændrede protokol deltog 791 personer med manifest HS. I alt deltog 899 personer med manifest HS. 10 deltagere fik dog af forskellige årsager ingen behandling.

Mere information om de personer, der deltog, fremgår nedenfor.



Man kunne deltage i forsøget, hvis man:	Man kunne ikke deltage i forsøget, hvis man:
 Havde HS	 Havde alvorlige sygdomme (bortset fra HS)
 Var mellem 25 og 65 år	 Havde infektioner, der krævede antibiotika
 Kunne gå og læse	 Et blevet diagnosticeret med migræne
	 Var gravide eller ammende, eller planlagde at blive gravide i løbet af forsøget eller inden for 5 måneder efter sidste dosis af forsøgslægemidlet

3. Hvad skete der i løbet af forsøget?

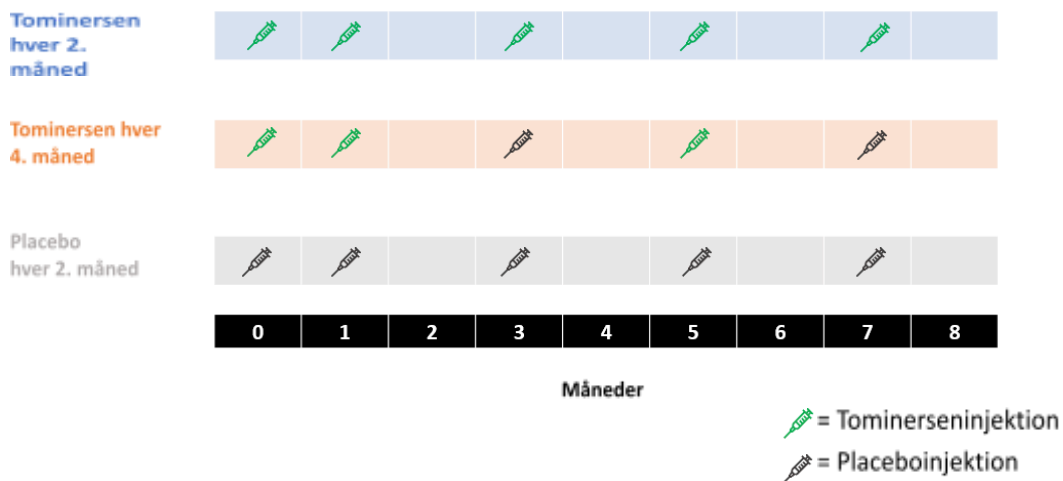
Det oprindelige forsøg inkluderede 108 personer, som fik tominersen enten hver måned eller hver 2. måned. På baggrund af nye oplysninger fra et andet forsøg blev behandlingsplanen for tominersen ændret til enten hver 2. måned eller hver 4. måned, og nye deltagere blev inkluderet i forsøget.

I det opdaterede forsøg fik 781 deltagere tominersen. Deltagerne blev tilfældigt udvalgt til at få tominersen hver 2. måned eller hver 4. måned.

Behandlingsgrupperne var følgende:

- tominersen 120 mg hver 2. måned
- tominersen 120 mg hver 4. måned
- placebo hver 2. måned.

Bemærk: Ved forsøgets start fik deltagerne i begge behandlingsgrupper deres første dosis tominersen efterfulgt af den anden dosis efter en måned. Deltagere, der fik tominersen hver 4. måned, fik også en placeboinjektion hver 2. måned.

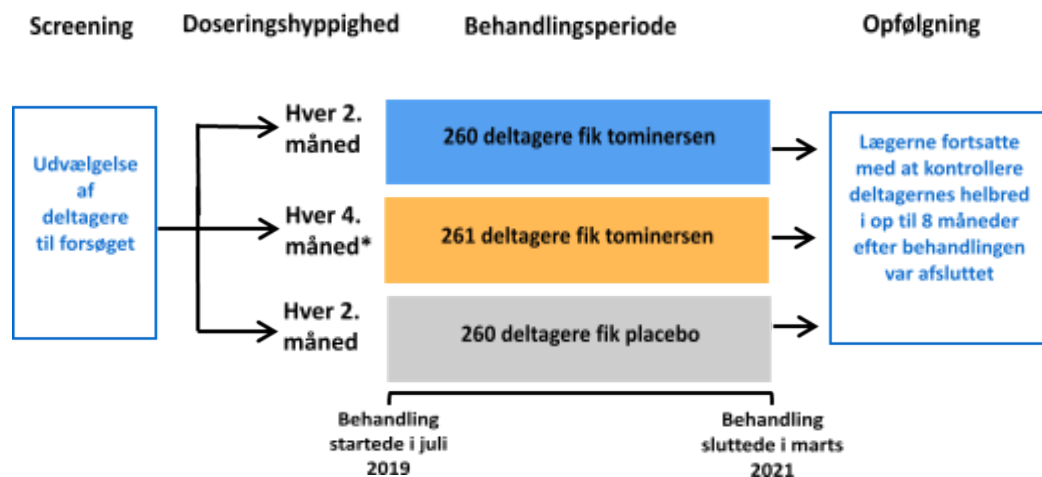


Bemærk: Denne figur viser kun de første 8 måneders behandling.

I alle behandlingsgrupper, blev tominersen eller placebo givet som en injektion i lænden (“lumbalpunktur” eller “intratekal injektion”) for at indgive lægemidlet i den væske, der omgiver rygmarven og hjernen (kaldet “cerebrospinalvæske” eller “CSF”). Lægemidlet flyder derefter op til hjernen sammen med denne væske.

Det var oprindeligt planlagt, at deltagerne i forsøget skulle have tominersen eller placebo i cirka 26 måneder. Eftersom forsøget sluttede før planlagt, fik ca. 70 % af deltagerne tominersen eller placebo i gennemsnitligt 69 uger (15 måneder).

Se nedenstående, for at få yderligere oplysninger om, hvad der skete under forsøget.



* Denne behandlingsgruppe fik en placeboinjektion hver 2. måned.

4. Hvad var resultatet af forsøget?

Dette afsnit viser kun forsøgets vigtigste resultater. Du kan finde oplysninger om alle andre resultater på de hjemmesider, der er angivet i slutningen af forsøget (se "Hvor kan jeg finde flere oplysninger?").

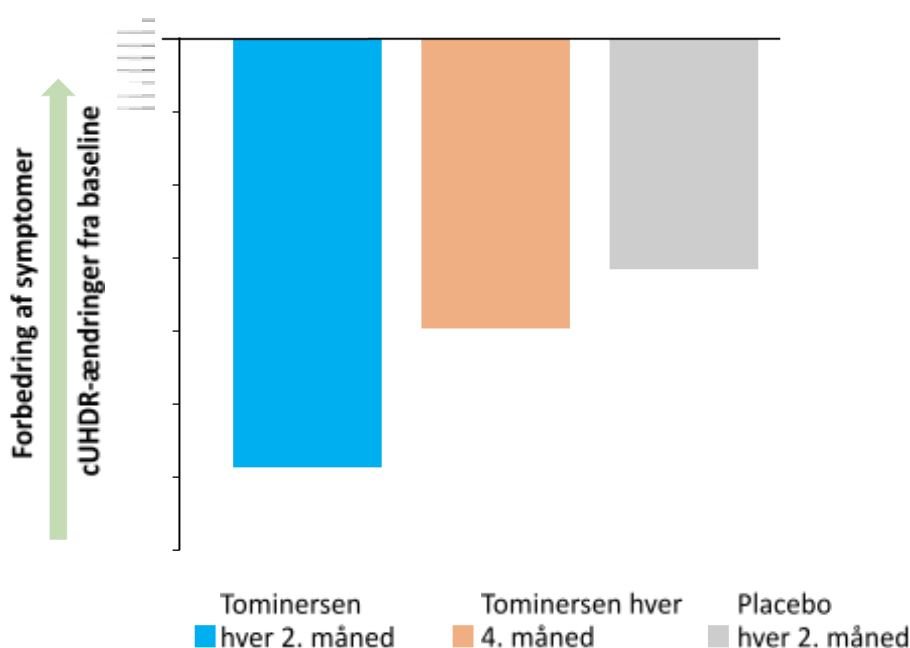
Spørgsmål 1: Kan tominersen sænke hastigheden, hvormed HS forværres hos personer med HS, undersøgt ved at måle deres bevægelser og tankeevner ved hjælp af en gængs overordnet HS-vurderingsskala (cUHDRS eller TFC)?

Forskerne ønskede at finde ud af, hvilken effekt tominersen havde på cUHDRS- eller TFC-scorene.

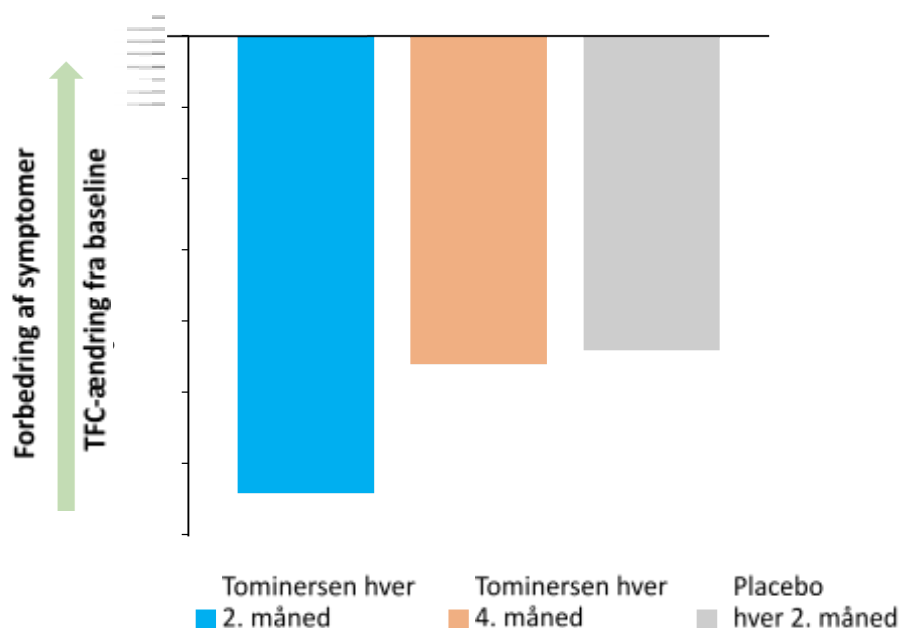
Hovedkonklusionen var, at gruppen, der fik tominersen hver 2. måned, efter 69 uger ikke havde nogen fordele sammenlignet med placebogruppen. Det så faktisk ud som om, at disse deltagere klarede sig dårligere end dem, der var i placebogruppen. Dem, der fik tominersen hver 4. måned, havde lignende resultater som svarede til dem, der fik placebo.

- cUHDRS- og TFC-scorene for gruppen, der fik tominersen hver 2. måned, var dårligere end dem, der var i placebogruppen, efter 69 uger.
- cUHDRS- og TFC-scorene for gruppen, der fik tominersen hver 4. måned, svarede til dem, der var i placebogruppen, efter 69 uger.

cUHDRS-score ved Uge 69 i alle behandlingsgrupper



TFC-score ved Uge 69 i alle behandlingsgrupper



Spørgsmål 2: Kan tominersen sænke hastigheden, hvormed HS forværres, ved at se på særskilte målinger af bevægelse (TMS), tankeevne (SDMT, SWR) og generelle symptomer (CGI-S)?

Forskerne ønskede at finde ud af, hvilken effekt tominersen havde på TMS-, SDMT-, SWR- og CGI-S-scorerne i Uge 69.

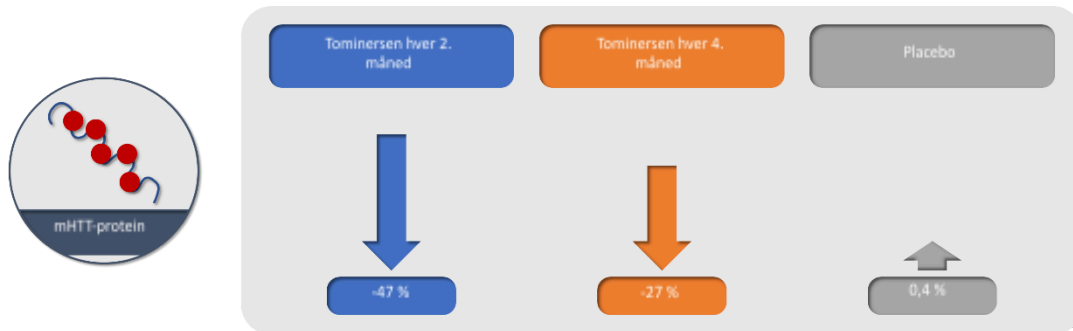
- SDMT- og SWR-scorerne for gruppen, der fik tominersen hver 2. måned, var dårligere end placebogruppen. Det betyder, at gruppen, der fik tominersen hver 2. måned, i gennemsnit klarede sig dårligere end placebogruppen på måleskalaerne for deres tankeevne og deres evne til at bearbejde information.
- TMS-scorerne for gruppen, der fik tominersen hver 2. måned, svarede til placebogruppen. Det betyder, at gruppen, der fik tominersen hver 2. måned, havde en score, som svarede til placebogruppen på måleskalaen for deres evne til at bevæge sig.
- CGI-S-scorerne for gruppen, der fik tominersen hver 2. måned, svarede til placebogruppen. Det betyder, at gruppen, der fik tominersen hver 2. måned, havde en score, som svarede til placebogruppen på den samlede skala for måling af sygdomsprogression.
- TMS-, SDMT-, SWR- og CGI-S-scorerne for gruppen, der fik tominersen hver 4. måned, svarede til placebogruppen. Det betyder, at gruppen, der fik tominersen hver 4. måned, havde en score, som svarede til placebogruppen på måleskalaerne for deres evne til at bevæge sig, tænke og bearbejde information og deres generelle sygdomsprogression.

Spørgsmål 3: Hvordan forandrer tominersen mængden af uønskede mHTT-proteinniveauer i rygmarvsvæsken?

Tominersen blev udviklet til at reducere den mængde mHTT-protein, der

produceres hos personer med HS. Forskerne ønskede at undersøge, hvor meget mHTT-protein der var til stede i rygmarvsvæsken hos personer med HS, som blev behandlet med tominersen hver 2. måned eller hver 4. måned, eller placebo efter 69 uger.

- I Uge 69 faldt mHTT-proteinniveauerne med 47 % i gruppen, der fik tominersen hver 2. måned, 27 % i gruppen, der fik tominersen hver 4. måned og steg med 0,4 % i placebogruppen.

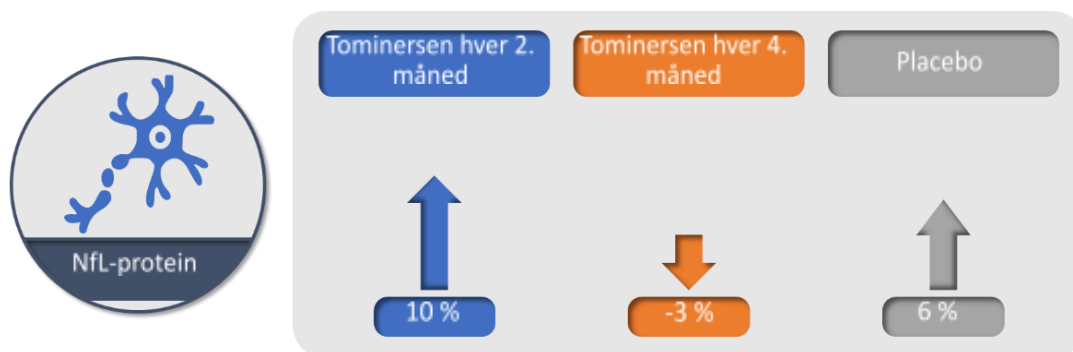


Bemærk: Pile, der peger nedad, repræsenterer et fald i mHTT-proteinniveauer. Pilen, der peger opad, repræsenterer en stigning i mHTT-proteinniveauer.

Spørgsmål 4: Hvordan ændrer tominersen mængden af NfL-proteinniveauer i rygmarvsvæsken?

Øgede niveauer af NfL-protein viser, at der er sket en skade på hjernens neuroner, som kan være tegn på skade på hjernen. Forskerne ønskede at finde ud af, hvilken effekt tominersen havde på NfL-proteinet i Uge 69.

- I Uge 69 var NfL-proteinniveauerne i rygmarvsvæsken steget med 10 % i gruppen, der fik tominersen hver 2. måned, faldet med 3 % i gruppen, der fik tominersen hver 4. måned, og steget med 6 % i placebogruppen.
- Sammenlignet med placebogruppen var der en stigning på 4 % i gruppen, der fik tominersen hver 2. måned og et fald på 9 % i gruppen, der fik tominersen hver 4. måned.
- I Uge 21 var NfL-proteinniveauerne steget i gruppen, der fik tominersen hver 2. måned, men vendte gradvist tilbage til samme niveauer som placebogruppen.

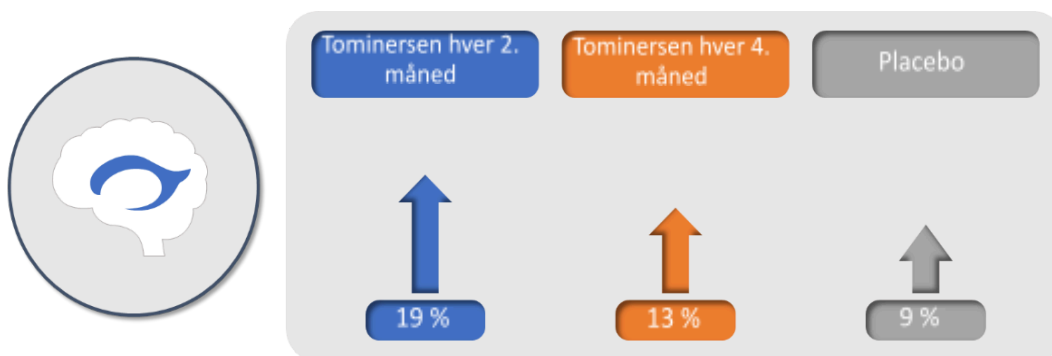


Bemærk: Pile, der peger opad, repræsenterer en stigning i NfL-proteinniveauer i rygmarvsvæsken. Pilen, der peger nedad, repræsenterer et fald i NfL-proteinniveauer.

Spørgsmål 5: Forårsagede tominersen ændringer i størrelsen af hjernens ventrikler?

Forskerne ønskede at finde ud af, om tominersen forårsagede nogen ændring i størrelsen af hjernens ventrikler mellem forsøgets start og Uge 69.

- I Uge 69 var **ventrikelvolumen** steget med 19 % i gruppen, der fik tominersen hver 2. måned, 13 % i gruppen, der fik tominersen hver 4. måned, og 9 % i placebogruppen.
- Sammenlignet med placebogruppen var ventrikelvolumen steget med 11 % i gruppen, der fik tominersen hver 2. måned, og med 5 % i gruppen, der fik tominersen hver 4. måned.
- Det er ikke klart, hvad årsagen til og betydningen af disse stigninger i ventrikelvolumen er.



Bemærk: Pile, der peger opad, repræsenterer en stigning i ventrikelvolumen.

Ventrikelvolumen refererer til størrelsen af ventriklerne.

5. Var der bivirkninger?

Bivirkninger er helbredsmæssige problemer (f.eks. svimmelhed), der opstår i løbet af forsøget. Det kan omfatte bivirkninger, der muligvis ikke skyldes forsøgslægemidlet.

- Da forsøgslægen ikke ved, om deltageren tager placebo eller lægemidlet, tælles alle helbredsproblemer under forsøget (f.eks. hovedpine eller fald) som bivirkninger, selvom disse i tilfælde af placebo ikke ville skyldes lægemidlet. Dette er standardpraksis for, hvordan man tæller bivirkninger.
- De er beskrevet i dette sammendrag, fordi de hyppigst blev indberettet under forsøget.
- De fleste deltagere i forsøget havde mindst én bivirkning.
- Ikke alle deltagere havde alle de bivirkninger, der er fremgået af dette sammendrag.
- Det er vigtigt at være opmærksom på, at de bivirkninger, der er indberettet her, er fra dette ene forsøg. Derfor kan de bivirkninger, der er vist her, være forskellige fra dem, der opleves i andre forsøg.
- Deltagerne kan også have mere end én bivirkning.

Bemærk: Sammenhængen mellem tominersen og årsagen til disse bivirkninger er endnu ikke fuldt ud fastslået.

Alvorlige og almindelige bivirkninger, der opstod i forsøget, er anført i de følgende afsnit.

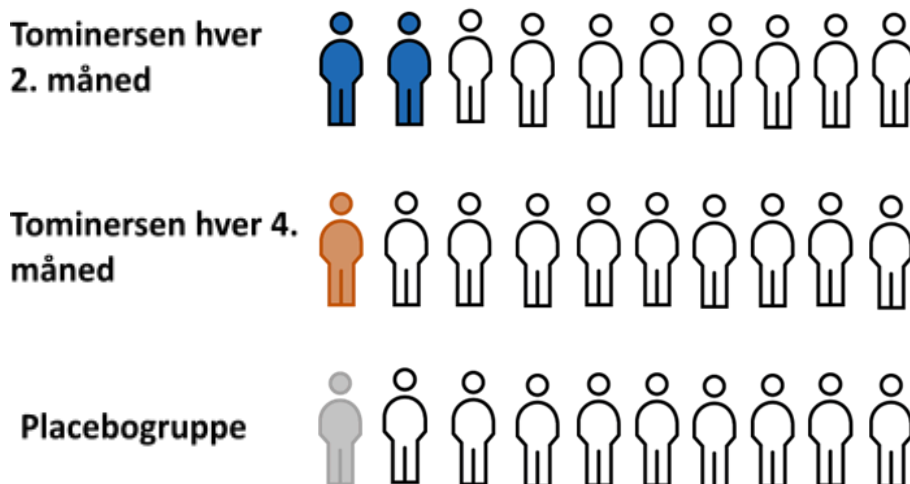
Alvorlige bivirkninger

En bivirkning anses for "alvorlig", hvis den er livstruende, kræver indlæggelse, forårsager vedvarende problemer eller død eller anses for at være væsentlig. Alvorlige bivirkninger kan omfatte bivirkninger, der muligvis ikke skyldes forsøgslægemidlet.

I løbet af forsøget var antallet af alvorlige bivirkninger større i gruppen, der fik tominersen hver 2. måned end i gruppen, der fik tominersen hver 4. måned, og placebogruppen. Dette omfattede bivirkninger, der måske ikke skyldtes tominersen. Antallet af deltagere i hver gruppe, der havde alvorlige bivirkninger, var:

- 48 ud af 260 deltagere (19 %) i gruppen, der fik tominersen hver 2. måned
- 25 ud af 261 deltagere (10 %) i gruppen, der fik tominersen hver 4. måned
- 34 ud af 260 deltagere (13 %) i placebogruppen.

Andel af deltagere med alvorlige bivirkninger



En oversigt over de alvorlige bivirkninger er vist i nedenstående tabel.

Indberetninger af alvorlige bivirkninger i dette forsøg*	Gruppe, der tager tominersen hver 2. måned (260 deltagere i alt)	Gruppe, der tager tominersen hver 4. måned (261 deltagere i alt)	Placebogruppe (260 deltagere i alt)
Selvmoedsforsøg	2 % (5 ud af 260)	0.4 % (1 ud af 261)	1 % (3 ud af 260)
Selvmoedstanke	1 % (2 ud af 260)	0.4 % (1 ud af 261)	0,4 % (1 ud af 260)
Symptomer efter lumbalpunktur såsom smerter, hovedpine og kvalme	1 % (3 ud af 260)	0 % (0 ud af 261)	0,4 % (1 ud af 260)
Fald	0.4 % (1 ud af 260)	0 % (0 ud af 261)	1 % (2 ud af 260)
Brud på overarmen	0.4 % (1 ud af 260)	0.4 % (1 ud af 261)	0.4 % (1 ud af 260)
Blødning mellem kraniet og hjernen (subduralt hæmatom)	1 % (3 ud af 260)	0 % (0 ud af 261)	0 % (0 ud af 260)
Skinnebendsbrud	0,4 % (1 ud af 260)	0 % (0 ud af 261)	1 % (2 ud af 260)

* Hvis mere end to deltagere i en forsøgsgruppe havde den bivirkning.

Deltagerne kan også have mere end én bivirkning, og de kan have både alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger.

Nogle deltagere i forsøget døde på grund af bivirkninger, der kan have været relateret til forsøgslægemidlet. Der var tale om:

- 1 ud af 260 deltagere i gruppen, der fik tominersen hver 2. måned, døde af [asfyksi](#).
- 2 ud af 261 deltagere i gruppen, der fik tominersen hver 4. måned, døde af ukendt årsag og et hjerteanfald.
- 3 ud af 260 deltagere i placebogruppen døde af assisteret selvmord, fuldført selvmord og kvælning.

I løbet af forsøget valgte nogle deltagere at stoppe med at tage lægemidlet på grund af bivirkninger:

- 6 ud af 260 deltagere i gruppen, der fik tominersen hver 2. måned
- 4 ud af 261 deltagere i gruppen, der fik tominersen hver 4. måned
- 3 ud af 260 deltagere i placebogruppen.

[Asfyksi](#) er en tilstand, hvor kroppen ikke får nok ilt.

Mest almindelige bivirkninger

Cirka 9 ud af 10 deltagere i tominersen- og placebogrupperne havde en bivirkning, der ikke blev betragtet som alvorlig.

De mest almindelige bivirkninger, der er indberettet hos mere end 5 % af deltagerne, fremgår af tabellen nedenfor. Dette er de mest almindelige bivirkninger på tværs af alle behandlingsgrupper. Nogle deltagere havde mere end én bivirkning. Det betyder, at de fremgår af mere end én række i tabellen.

Mest almindelige indberettede bivirkninger i dette forsøg*	Gruppe, der tager tominersen hver 2. måned (260 deltagere i alt)	Gruppe, der tager tominersen hver 4. måned (261 deltagere i alt)	Placebogruppe (260 deltagere i alt)
Fald	25 % (66 ud af 260)	23 % (61 ud af 261)	30 % (77 ud af 260)
Hovedpine og utilpashed efter lumbalpunktur	10 % (27 ud af 260)	7 % (18 ud af 261)	8 % (21 ud af 260)

Smerter fra proceduren	9 % (23 ud af 260)	8 % (21 ud af 261)	9 % (22 ud af 260)
Blå mærker (kontusion)	5 % (14 ud af 260)	5 % (14 ud af 261)	7 % (18 ud af 260)
Hovedpine	24 % (61 ud af 260)	22 % (57 ud af 261)	23 % (59 ud af 260)
Svimmelhed	8 % (20 ud af 260)	8 % (22 ud af 261)	7 % (17 ud af 260)
Forkølelse (nasofaryngitis)	14 % (36 ud af 260)	10 % (27 ud af 261)	17 % (44 ud af 260)
Rygmerter	21 % (55 ud af 260)	22 % (57 ud af 261)	19 % (48 ud af 260)
Smerter i et eller flere led i kroppen (artralgi)	7 % (18 ud af 260)	4 % (11 ud af 261)	9 % (22 ud af 260)
Smerter i ekstremiteter	7 % (19 ud af 260)	5 % (14 ud af 261)	6 % (15 ud af 260)
Smerter på indstiksstedet	9 % (23 ud af 260)	5 % (13 ud af 261)	9 % (24 ud af 260)
Diarré	7 % (17 ud af 260)	6 % (15 ud af 261)	7 % (19 ud af 260)
Opkastning	5 % (14 ud af 260)	6 % (16 ud af 261)	6 % (16 ud af 260)
Kvalme	5 % (12 ud af 260)	5 % (13 ud af 261)	6 % (15 ud af 260)

* Hvis 5 % (1 ud af 20) eller flere deltagere havde denne bivirkning.

Andre bivirkninger

Du kan finde information om andre bivirkninger, som ikke fremgår af ovenstående, på de hjemmesider, der er angivet i slutningen af dette sammendrag – se [“Hvor kan jeg finde flere oplysninger?”](#).

6. Hvordan har forsøget bidraget til forskningen?

De oplysninger, der præsenteres i dette sammendrag, kommer fra et enkelt forsøg med 791 deltagere med manifest HS. Resultaterne hjalp forskerne med at få mere viden om tominersens virkning og sikkerhed ved HS.

Dette forsøg viste, at 120 mg tominersen givet hver 2. eller 4. måned ikke var effektivt til at bremse sygdomsprogressionen hos denne gruppe af personer med HS. I dette forsøg fik deltagere tominersen enten hver 2. måned eller hver 4. måned eller placebo. Samlet set viste resultaterne, at sygdommen hos de deltagere, der fik tominersen hver 2. måned, blev forværret mere end hos dem, der fik placebo. Hos deltagerne, der fik tominersen hver 4. måned, var resultaterne sammenlignelige med dem, der fik placebo.

Der var ikke nye sikkerhedsproblemer. Cirka 1 ud af 5 deltagere (48 ud af 260 deltagere) i den gruppe, der fik tominersen hver 2. måned, havde alvorlige bivirkninger sammenlignet med ca. 1 ud af 10 deltagere (25 ud af 261 deltagere) i gruppen, der fik tominersen hver 4. måned og ca. 1 ud af 10 deltagere (34 ud af 260 deltagere) i placebogruppen.

De mest almindelige bivirkninger på tværs af alle behandlingsgrupper var: fald, hovedpine og utilpashed efter lumbalpunktur; smerter fra injektionen; blå mærker (kontusion), hovedpine; svimmelhed; forkølelse (nasofaryngitis); rygsmerter; smerter i et eller flere led i kroppen (artralgi); smerter i ekstremiteter; smerter på indstiksstedet; diarré; opkastning og kvalme.

Samlet set nåede forsøget ikke sit mål om at bremse forværringen af HS. Ikke desto mindre ønskede forskerne at undersøge, om tominersen kunne have været en hjælp for nogen af deltagerne i forsøget. For at besvare dette spørgsmål, efter at forsøget havde fundet sted, så forskerne yderligere på dataene. Dette kaldes en "post hoc"-analyse. Forskerne opdelte dataene lige på midten baseret på deltagerens alder (over eller under 48 år) og **CAG-age product (CAP) score** (høj CAP-score vs. lav CAP score. CAP-score er et mål, der bruges af klinikere og forskere, som tager højde for en persons alder og CAG-gentagelser. Det er en måde at estimere en deltagers eksponering for de skadelige virkninger af det mutante HS-gen henover livet). Forskerne opdelte derefter dataene i fire forskellige grupper kaldet for "undergrupper". Disse var: lav alder/lav CAP, lav alder/høj CAP, høj alder/lav CAP og høj alder/høj CAP.

Resultaterne af *post hoc*-analysen viste, at af de deltagere, der fik tominersen hver 4. måned, kunne dem i **undergruppen med lav alder og lav CAP have haft en vis gavn af tominersen**. Deres cUHDRS- og TFC-score var lidt bedre sammenlignet med gruppen, der fik placebo.

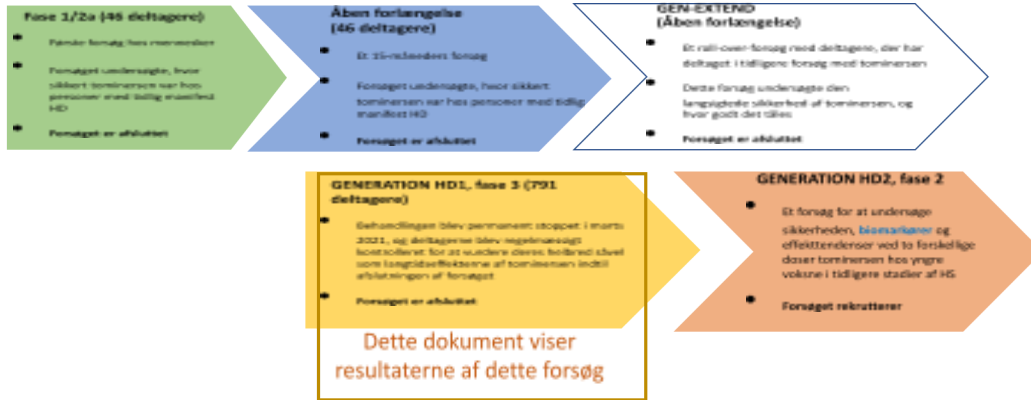
Det er vigtigt at bemærke, at *post hoc*-analyser udføres efter data er blevet set, hvilket betyder, at disse resultater ikke er endelige og blot kan være et tilfældigt fund og derfor skal bekræftes. Resultaterne fra dette forsøg har fået forskerne til at se nærmere på virkningerne af tominersen hos yngre voksne i tidligere stadier af HS.

Enkeltstående forsøg alene kan ikke fortælle os noget om de risici og fordele, der er ved et lægemiddel. Det kræver et stort antal personer i mange forsøg at opnå den viden, vi ønsker. Resultaterne fra dette forsøg kan adskille sig fra andre forsøg med samme lægemiddel.

Det betyder, at du ikke bør træffe beslutninger baseret på dette enkeltstående sammendrag – tal altid med lægen, før du træffer en beslutning om din behandling.

7. Planlægges der andre forsøg?

Da dette var et fase 3-forsøg, der undersøgte, hvor effektivt og hvor sikkert tominersen var hos personer med manifest HS, **har resultaterne fra dette forsøg har fået forskerne til at undersøge tominersen yderligere i et fase 2-forsøg kaldet GENERATION HD2, som har til formål at undersøge lavere doser af tominersen hos yngre voksne i et tidligere stadie af HS.**



Biomarkører er tegn eller stoffer i kroppen, der fortæller os om en sygdomsproces.

8. Hvor kan jeg finde flere oplysninger?

Du kan finde yderligere oplysninger om forsøget på nedenstående hjemmesider:

- Dette forsøg –
<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-intrate-26435.html>
- Fase 1/2a-forsøg–
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02519036?term=NCT02519036&rank=1>
- Åben forlængelse af fase 1/2a-forsøget –
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03342053?term=NCT03342053&rank=1>
- HS Natural History Study –
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03664804?term=NCT03664804&rank=1>
- GEN-PEAK –
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04000594?term=NCT04000594&rank=1>

Hvem kan jeg kontakte, hvis jeg har spørgsmål om forsøget?

Hvis du har yderligere spørgsmål efter at have læst dette sammendrag:

- Gå ind på ForPatients-platformen og udfyld kontaktformularen –
<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/hd/a-study-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-intrate-26435.html>
- Hvis du har yderligere spørgsmål om indholdet af sammendraget af dette kliniske forsøg, skal du kontakte Roche Medical Information i dit land via kontaktformularen, der er linket til ovenfor. Hvis du ønsker mere information om Huntingtons sygdom og den støtte, der kan være tilgængelig lokalt for dig og din familie, skal du kontakte din lokale patientorganisation.

Hvis du har deltaget i forsøget og har spørgsmål til resultaterne:

- Tal med forsøgslægen eller personalet på forsøgshospitalet eller -klinikken.

Hvis du har spørgsmål om din egen behandling:

- Tal med lægen, som står for din behandling.

Hvem stod bag og betalte for forsøget?

Dette forsøg er udarbejdet og betalt af F. Hoffmann-La Roche Ltd., som har hovedsæde i Basel, Schweiz.

Forsøgets fulde titel og andre identificerende oplysninger

Forsøgets fulde titel er: "Et forsøg for at evaluere virkningen og sikkerheden af intratekalt administreret RO7234292 (RG6042) hos deltagere med manifest Huntingtons sygdom".

- Dette forsøg kaldes også for "GENERATION HD1".
- Forsøgets protokolnummer er: BN40423.
- Forsøgets ClinicalTrials.gov-identifikation er: NCT03761849.
- Forsøgets EudraCT-nummer er: 2018-002987-14.

Ordliste

- **Asfyksi** er en tilstand, hvor kroppen ikke får nok ilt.
- **Biomarkører** er tegn eller stoffer i kroppen, der fortæller os om en sygdomsproces.
- **CAG** står for cytosin, adenin og guanin (som er tre af de fire byggesten, der udgør DNA). Personer med HS har en CAG-sekvens i deres DNA, der gentages for mange gange.
- **CAG-age product (CAP) score** er et mål, der bruges af klinikere og forskere, som tager højde for en persons alder og CAG-gentagelser. Det er en måde at estimere en persons eksponering for de skadelige virkninger af det mutante huntingtin-gen henover livet.
- **Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)** er en skala, der bruges af klinikere til at vurdere, hvor alvorlige en persons symptomer er generelt.
- **Composite Unified Huntington's Disease Rating Scale (cUHDRS)** er en skala, der måler tre ting: bevægelse, evne til at behandle information og evne til at udføre dagligdagsaktiviteter. Den kan også bruges til at måle progressionen af HS.
- **Effekt** betyder, hvor godt et lægemiddel virker.
- **Uafhængig dataovervågningskomité (iDMC)** er en komité bestående af neutrale, uafhængige eksperter, der gennemgår forsøgsdataene hver 4.-6. måned for at sikre deltagernes sikkerhed.
- **Intratekal injektion** er en procedure, hvor en nål stikkes ind i lænden for at injicere et lægemiddel i rygmarvsvæsken.
- **Lumbalpunktur** er en procedure, hvor en nål stikkes ind i lænden, enten for at injicere et lægemiddel i rygmarvsvæsken (intratekal injektion) eller for at tage en prøve af rygmarvsvæsken.
- **Manifest HS** henviser til et stadie af HS, hvor en person har tydelige motoriske (bevægelses)symptomer.
- **Mutant huntingtin (mHTT)-protein** er et giftigt, uønsket protein, der får hjernecellerne til at dø, forhindrer hjernen i at fungere normalt og forårsager HS-symptomer.
- **Neurofilament light protein (NfL)** er en type protein, der findes i hjerneceller og neuroner, som spiller en nøglerolle i cellestrukturen og sender signaler gennem nervesystemet.
- **Fase 3-forsøg** undersøger, hvor effektiv og sikker en ny behandling er hos et større antal deltagere og sammenligner behandlingen med den, der allerede er tilgængelige eller med placebo.
- **Placebo** er et stof, der ligner et lægemiddel, men som ikke indeholder noget aktivt stof. Det er en "dummy"-behandling, der ikke har nogen kendt fysisk effekt på kroppen.
- **Randomiseret** betyder, at det tilfældigt afgøres af en computer, om deltagerne vil få placebo eller forsøgslægemidlet.
- **Bivirkninger** er helbreds-mæssige problemer (f.eks. svimmelhed), der opstår i løbet af forsøget. Det kan omfatte bivirkninger, der ikke skyldes forsøgslægemidlet.
- **Stroop Word Reading (SWR)** er en test, der måler, hvor lang tid en person bruger på at læse et bestemt antal ord.

-
- **Symbol Digit Modalities Test (SDMT)** er en test, der måler en persons koncentrations- og beslutningsevne.
 - **Total Functional Capacity (TFC)** er en vurderingsskala, der måler funktion ved HS. Den bruges til at vurdere en persons evne til at arbejde, håndtere økonomi og udføre huslige opgaver og egenomsorg.
 - **Total Motor Score (TMS)** er en test, der måler en persons bevægelser.
 - **Hjerneventriklerne** er de rum i hjernen, der er fyldt med rygmarvsvæske.
 - **Ventrikelvolumen** refererer til størrelsen af ventriklerne.