

Riassunto dei risultati della sperimentazione clinica

GENERATION HD1: studio di 2 anni su tominersen in adulti con malattia di Huntington

Vedere la fine del riassunto per il titolo completo dello studio.

Informazioni sul riassunto

Il presente riassunto dei risultati della sperimentazione clinica (chiamata, ai fini di questo documento, "studio") è stato redatto per:

- la popolazione generale e
- le persone che hanno partecipato allo studio.

Il riassunto si basa su informazioni note al momento della sua stesura.

Lo studio è iniziato a luglio 2019 e la somministrazione del trattamento è stata interrotta anticipatamente, a marzo 2021, perché il farmaco oggetto di studio non è stato tanto efficace quanto previsto. Il riassunto è stato redatto dopo la fine della sperimentazione.

Nessuno studio è in grado da solo di fornire informazioni su tutti i rischi e i benefici di un determinato farmaco. Per ottenere tutte le informazioni necessarie servono molte persone partecipanti ad altrettanti studi. I risultati di questa sperimentazione potrebbero essere diversi da quelli di altri studi condotti con lo stesso farmaco.

Pertanto eventuali decisioni non devono basarsi unicamente su questo riassunto; si rivolga sempre al medico prima di prendere qualsiasi decisione in merito al suo trattamento.

Indice del riassunto

1. Informazioni generali sullo studio
2. Chi ha partecipato allo studio?
3. Cos'è accaduto durante lo studio?
4. Quali sono stati i risultati dello studio?
5. Quali sono stati gli effetti indesiderati?
6. In che modo lo studio ha contribuito alla ricerca?
7. Sono previsti altri studi?
8. Dove posso trovare maggiori informazioni?

Ringraziamento alle persone che hanno partecipato allo studio

I partecipanti hanno aiutato i ricercatori a rispondere a interrogativi importanti sulla malattia di Huntington (HD), una malattia cerebrale ereditaria e progressiva che causa problemi con il pensiero, l'umore e il movimento. Questo studio ha inoltre aiutato i ricercatori a rispondere a interrogativi importanti sul farmaco sperimentale oggetto di valutazione, tominersen.

Panoramica dello studio e risultati principali

- Lo studio è stato condotto per valutare se tominersen (il farmaco sperimentale oggetto di valutazione) fosse in grado di rallentare il peggioramento della HD (**efficacia**) e per determinare i suoi **effetti indesiderati** in adulti con HD.
- Tominersen è stato somministrato tramite iniezione nella parte inferiore della schiena (“**puntura lombare/rachicentesi**” o “**iniezione intratecale**”) per introdurre il farmaco nel liquido che circonda il midollo spinale e il cervello (chiamato “liquido cefalorachidiano”, “liquido cerebrospinale”, “liquor” o “LCR”). Il farmaco in studio viene quindi trasportato attraverso questo liquido fino al cervello.
- Lo studio ha incluso 899 soggetti con **HD manifesta** in 18 paesi: Argentina, Australia, Austria, Canada, Cile, Danimarca, Federazione Russa, Francia, Germania, Giappone, Italia, Nuova Zelanda, Paesi Bassi, Polonia, Regno Unito, Spagna, Stati Uniti e Svizzera.
- Nello studio originario sono stati inclusi 108 soggetti, i quali hanno ricevuto tominersen ogni mese o ogni 2 mesi. In base a nuove informazioni ottenute in un altro studio si è passati a uno schema di somministrazione di tominersen ogni 2 mesi o ogni 4 mesi, e sono stati inclusi nuovi soggetti nello studio.
- Nello studio aggiornato, dopo la modifica dello schema di somministrazione, 791 soggetti hanno ricevuto tominersen una volta ogni 2 mesi o una volta ogni 4 mesi, oppure un **placebo** una volta ogni 2 mesi. È stato deciso in modo casuale quale trattamento sarebbe stato somministrato a ciascun soggetto e con quale frequenza.
- A seguito di una raccomandazione espressa dal **comitato indipendente di monitoraggio dei dati (iDMC)** a marzo 2021, la somministrazione del trattamento nello studio GENERATION HD1 è stata interrotta. La raccomandazione si è basata su una valutazione complessiva che ha considerato i benefici del trattamento con tominersen in rapporto ai relativi rischi.
- Per giudicare l'efficacia di tominersen sono state valutate le variazioni dei punteggi ottenuti nella **Unified Huntington's Disease Rating Scale composita (cUHDRS)** e nella scala **Total Functional Capacity (TFC)**. In questo documento vengono riportati i risultati ottenuti fino alla Settimana 69 (15 mesi).
- I ricercatori hanno constatato che i soggetti nel gruppo trattato con tominersen ogni 2 mesi hanno registrato esiti peggiori della malattia rispetto a quelli nel gruppo placebo. Il gruppo che ha ricevuto tominersen ogni 4 mesi ha registrato esiti sovrapponibili a quelli del gruppo placebo.
- Circa 1 soggetto su 5 (48 soggetti su 260) nel gruppo trattato con tominersen ogni 2 mesi ha manifestato effetti indesiderati gravi, contro circa 1 soggetto su 10 (25 soggetti su 261) nel gruppo trattato con tominersen ogni 4 mesi e circa 1 soggetto su 10 (34 soggetti su 260) nel gruppo placebo. Questi dati indicano la possibilità che gli effetti indesiderati o gli effetti indesiderati gravi non siano stati causati da tominersen.

Il **comitato indipendente di monitoraggio dei dati (iDMC)** è un comitato di esperti indipendenti imparziali che esaminano i dati dello studio ogni 4-6 mesi per garantire la sicurezza dei partecipanti.

Gli **effetti indesiderati** sono problemi medici (per esempio capogiri) che si verificano durante lo studio. Possono includere effetti indesiderati non causati dal farmaco in studio.

Per **efficacia** si intende la capacità di un farmaco di produrre l'effetto desiderato.

Per **HD manifesta** si intende uno stadio della HD in cui il soggetto presenta evidenti sintomi motori (a livello del movimento).

L'**iniezione intratecale** è una procedura che prevede l'inserimento di un ago nella parte inferiore della schiena per iniettare un farmaco nel liquido cefalorachidiano.

Il **placebo** è una sostanza che ha lo stesso aspetto di un farmaco, ma non contiene alcun principio attivo. È un trattamento "fittizio" che non ha effetti fisici noti sull'organismo.

La **puntura lombare** o **rachicentesi** è una procedura che prevede l'inserimento di un ago nella parte inferiore della schiena per iniettare un farmaco nel liquido cefalorachidiano (iniezione intratecale) o prelevare un campione di liquido cefalorachidiano.

La **Total Functional Capacity (TFC)** è una scala di valutazione delle capacità funzionali nella HD. Viene usata per valutare la capacità di un soggetto di lavorare, gestire le proprie finanze, occuparsi delle faccende domestiche e prendersi cura di sé.

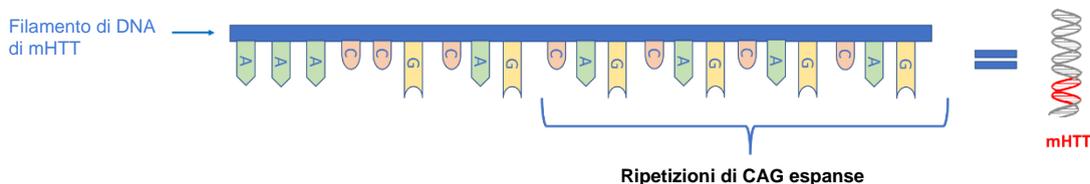
La **Unified Huntington's Disease Rating Scale composita (cUHDRS)** è una scala che permette di valutare tre aspetti: il movimento, la capacità di elaborare le informazioni e la capacità di svolgere le attività quotidiane. Può essere usata anche per valutare la progressione della HD.

1. Informazioni generali sullo studio

Perché è stato condotto questo studio?

La HD è una rara malattia ereditaria che causa la distruzione dei neuroni nel cervello e provoca problemi con il pensiero, l'umore e il movimento.

Nei portatori della HD, anche quelli che non mostrano sintomi, si osserva l'accumulo di una proteina chiamata huntingtina mutante (mHTT) nel cervello, che causa sintomi di HD. La proteina mHTT è una versione tossica di una proteina presente in natura denominata huntingtina (HTT). È dovuta a un errore nell'acido desossiribonucleico (DNA), il "manuale di istruzioni per le proteine" dell'organismo. Tale errore include l'estensione anomala di un segmento del DNA, detta "ripetizione del trinucleotide CAG" (dove CAG sta per citosina, adenina e guanina [tre dei quattro mattoncini che compongono il DNA]).



La mHTT è una proteina tossica indesiderata che arresta il normale funzionamento del cervello e che può determinare la perdita di volume cerebrale a mano a mano che progredisce la malattia, causando così problemi con il pensiero, l'umore e il movimento. Gli effetti della HD peggiorano nel tempo e le persone possono ritrovarsi a manifestare problemi di disabilità e perdita di indipendenza. Negli ultimi stadi della malattia, i soggetti con HD potrebbero necessitare di assistenza infermieristica a tempo pieno.

La HD è una malattia ereditaria, ossia viene trasmessa da uno dei genitori. Ciascun figlio di un genitore con HD ha il 50% di probabilità di ereditare la malattia. La HD colpisce in egual misura gli uomini e le donne e viene solitamente diagnosticata tra i 30 e i 50 anni di età, quando insorgono i primi problemi di movimento, che tuttavia possono iniziare a manifestarsi molto prima oppure successivamente. In genere il decesso sopravviene circa 15 anni dopo la

comparsa dei problemi di movimento. Si tratta tuttavia di una stima indicativa, poiché ogni caso è a sé.

Attualmente non esistono cure per la HD né strategie per arrestarne il peggioramento. Gli approcci correnti mirano a ridurre i sintomi causati dalla proteina mHTT piuttosto che ad agire sulla causa alla base di tale proteina. I ricercatori stanno tuttavia studiando le cause della HD per trovare possibili trattamenti in grado di rallentare il peggioramento della malattia.

Questo studio è stato condotto per valutare un farmaco sperimentale chiamato tominersen, concepito per abbassare i livelli di proteina HTT e della proteina mHTT indesiderata (che causa la HD) nel cervello. La speranza era che tominersen riuscisse a rallentare o ad arrestare il peggioramento della malattia e quindi a migliorare l'esistenza dei pazienti.

CAG sta per citosina, adenina e guanina (tre dei quattro mattoncini che compongono il DNA). I soggetti con HD presentano una sequenza CAG nel DNA che si ripete un numero eccessivo di volte.

Qual era il farmaco oggetto di studio?

Lo studio era incentrato su un farmaco chiamato tominersen.

- Tominersen è concepito per agire riducendo la produzione della proteina HTT, compresa la proteina indesiderata mHTT.
- Viene studiato per determinare se sia in grado di rallentare il peggioramento della malattia.

Tominersen è stato confrontato con un "placebo".

- Il placebo aveva lo stesso aspetto di tominersen, ma non conteneva alcun principio attivo. Non aveva quindi alcun effetto clinico sull'organismo.
- I ricercatori hanno confrontato tominersen con il placebo per poter dimostrare quali benefici o effetti indesiderati siano effettivamente imputabili al farmaco.

Qual era l'obiettivo dei ricercatori?

- Uno studio precedente ha dimostrato che tominersen è in grado di abbassare i livelli di proteina mHTT nei soggetti con HD e ha indotto l'avvio dello studio in oggetto.
- In questo studio, i ricercatori desideravano valutare l'efficacia e la sicurezza di tominersen in soggetti con HD manifesta.
- I ricercatori intendevano inoltre stabilire se vi fosse una differenza nella sicurezza o nell'efficacia di tominersen con la somministrazione di tominersen ai soggetti ogni 2 mesi o ogni 4 mesi.

Il principale interrogativo a cui i ricercatori desideravano dare una risposta era il seguente:

1. Tominersen è in grado di rallentare il peggioramento dei sintomi nei soggetti con HD in base all'analisi delle capacità motorie, funzionali e di pensiero con una scala comune di valutazione complessiva della HD (cUHDRS o TFC)?

Di seguito si riportano altri interrogativi a cui i ricercatori desideravano dare una risposta:

2. Tominersen è in grado di rallentare il peggioramento della HD nei soggetti in base a valutazioni separate del movimento ([Total Motor Score \[TMS\]](#)), del pensiero ([Symbol Digit Modalities Test \[SDMT\]](#), [Stroop Word Reading \[SWR\]](#)) e dei sintomi complessivi ([Clinical Global Impression-Severity \[CGI-S\]](#))?
3. In che modo tominersen determina una variazione dei livelli della proteina indesiderata mHTT nel liquido cefalorachidiano?
4. In che modo tominersen determina una variazione dei livelli di [neurofilamento leggero \(NfL\)](#) nel liquido cefalorachidiano?
5. Tominersen ha determinato delle variazioni delle dimensioni dei [ventricoli cerebrali](#)?

La [Clinical Global Impression-Severity \(CGI-S\)](#) è una scala usata dai medici per valutare la gravità complessiva dei sintomi di un soggetto.

Il [neurofilamento leggero \(NfL\)](#) è un tipo di proteina presente nelle cellule cerebrali e nei neuroni che svolge un ruolo fondamentale nella struttura cellulare e nella trasmissione di segnali a tutto il sistema nervoso.

Il [Stroop Word Reading \(SWR\)](#) è un test che permette di valutare il tempo impiegato da un soggetto per leggere un numero definito di parole.

Il [Symbol Digit Modalities Test \(SDMT\)](#) è un test che permette di valutare la capacità di concentrazione e decisionale di un soggetto.

Il [Total Motor Score \(TMS\)](#) è un test che permette di valutare il movimento di un soggetto.

I [ventricoli](#) sono cavità del cervello contenenti liquido cefalorachidiano.

Di che genere di studio si è trattato?

Si è trattato di uno [studio di fase III](#), in cui un numero più elevato di soggetti con HD ha ricevuto tominersen o un placebo per stabilire se tominersen fosse in grado di rallentare il peggioramento della HD e per determinare i suoi effetti indesiderati. Dopo questa fase è possibile decidere se il trattamento possa essere approvato per i soggetti con HD.

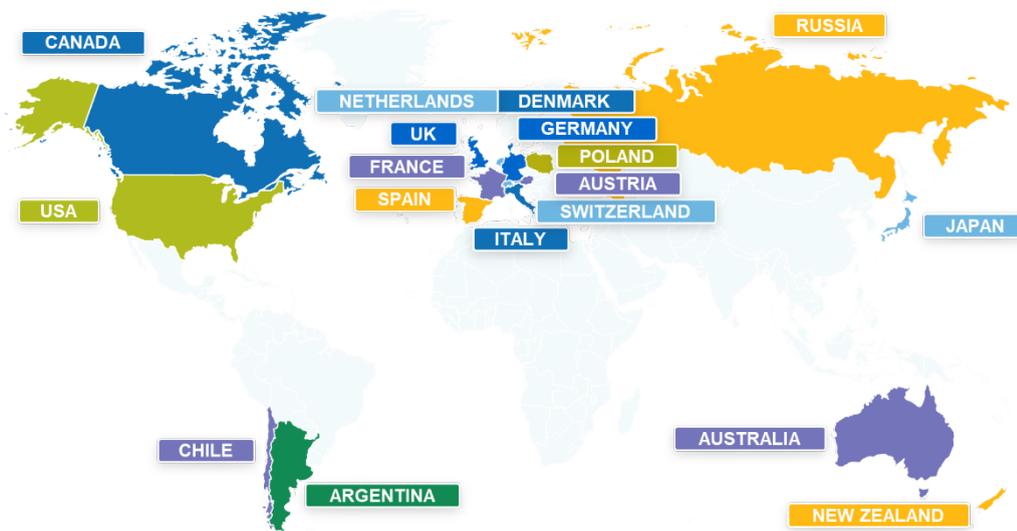
Lo studio era "randomizzato", ossia è stato deciso in modo casuale da un computer se trattare i soggetti con tominersen ogni 2 mesi o ogni 4 mesi. Decidere in modo casuale con quale frequenza somministrare il farmaco ai pazienti rende più probabile che le caratteristiche dei soggetti di entrambi i gruppi (per esempio soggetti di età o etnie diverse) costituiscano un insieme eterogeneo analogo. Dopo l'assegnazione casuale a uno dei gruppi, i soggetti sono rimasti nel medesimo gruppo per l'intera durata dello studio. A parte la frequenza di somministrazione del farmaco, i gruppi condividevano tutti gli altri aspetti della terapia.

Gli studi di fase III valutano l'efficacia e la sicurezza di un nuovo trattamento in un numero più elevato di soggetti e lo confrontano con i trattamenti già disponibili o con un placebo.

Quando e dove è stato condotto lo studio?

In base al protocollo originario, lo studio doveva iniziare a gennaio 2019. Tuttavia, a causa di alcuni risultati ottenuti in un altro studio, i ricercatori hanno deciso di modificare il protocollo e hanno aggiornato il disegno della sperimentazione con un nuovo schema di somministrazione di tominersen. Lo studio è quindi iniziato a luglio 2019 come da protocollo modificato ed è proseguito fino a maggio 2022 (ultima visita dell'ultimo paziente), anche se la somministrazione del trattamento è stata interrotta anticipatamente a marzo 2021. Il riassunto include i risultati ottenuti fino a marzo 2021, quando la somministrazione del trattamento è stata interrotta anticipatamente a seguito di una raccomandazione dell'iDMC. La raccomandazione si è basata su una valutazione complessiva che ha considerato i benefici del trattamento con tominersen in rapporto ai relativi rischi. Il riassunto è stato redatto dopo la fine dello studio.

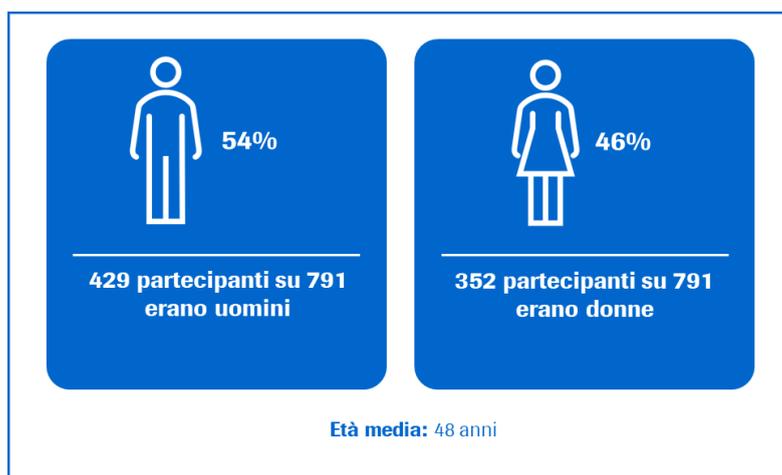
Lo studio è stato condotto presso 97 centri sperimentali in 18 paesi. La mappa che segue mostra i paesi in cui si è svolto lo studio.



2. Chi ha partecipato allo studio?

Hanno preso parte allo studio 108 soggetti con HD manifesta in base al protocollo originario e 791 soggetti con HD manifesta in base al protocollo modificato. Nel complesso hanno quindi partecipato 899 soggetti con HD manifesta. Tuttavia 10 soggetti non hanno ricevuto alcun trattamento per varie ragioni.

Di seguito si riportano maggiori informazioni sui partecipanti.



 Hanno potuto partecipare allo studio i soggetti che:	 Non hanno potuto partecipare allo studio i soggetti che:
 Erano affetti da HD	 Presentavano condizioni mediche gravi (diverse dalla HD)
 Avevano un'età compresa tra 25 e 65	 Presentavano infezioni che necessitavano di antibiotici
 Erano in grado di camminare e leggere	 In passato avevano ricevuto una diagnosi di emicrania
	 Erano in gravidanza o allattamento, oppure avevano intenzione di iniziare una gravidanza durante lo studio o nei 5 mesi successivi l'ultima dose del farmaco

3. Cos'è accaduto durante lo studio?

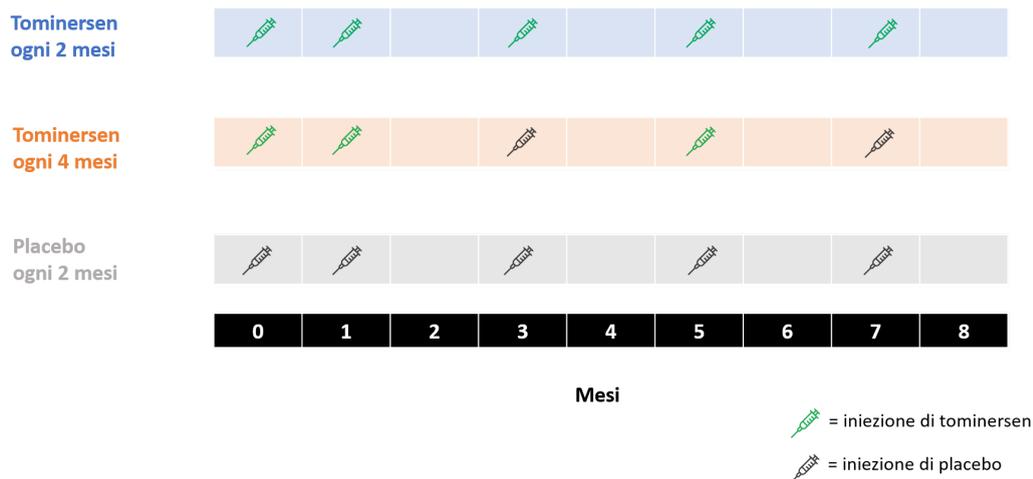
Nello studio originario sono stati inclusi 108 soggetti, i quali hanno ricevuto tominersen ogni mese o ogni 2 mesi. In base a nuove informazioni ottenute in un altro studio si è passati a uno schema di somministrazione di tominersen ogni 2 mesi o ogni 4 mesi, e sono stati inclusi nuovi soggetti nello studio.

Nello studio aggiornato, 781 soggetti hanno ricevuto tominersen. I soggetti sono stati assegnati in modo casuale al trattamento con tominersen ogni 2 mesi o ogni 4 mesi.

I gruppi di trattamento erano:

- **tominersen 120 mg ogni 2 mesi;**
- **tominersen 120 mg ogni 4 mesi;**
- **placebo ogni 2 mesi.**

N.B.: all'inizio dello studio, i soggetti di entrambi i gruppi di trattamento con tominersen hanno ricevuto la prima dose di tominersen seguita dalla seconda dose dopo un mese. I soggetti trattati con tominersen ogni 4 mesi hanno ricevuto anche un'iniezione di placebo ogni 2 mesi.

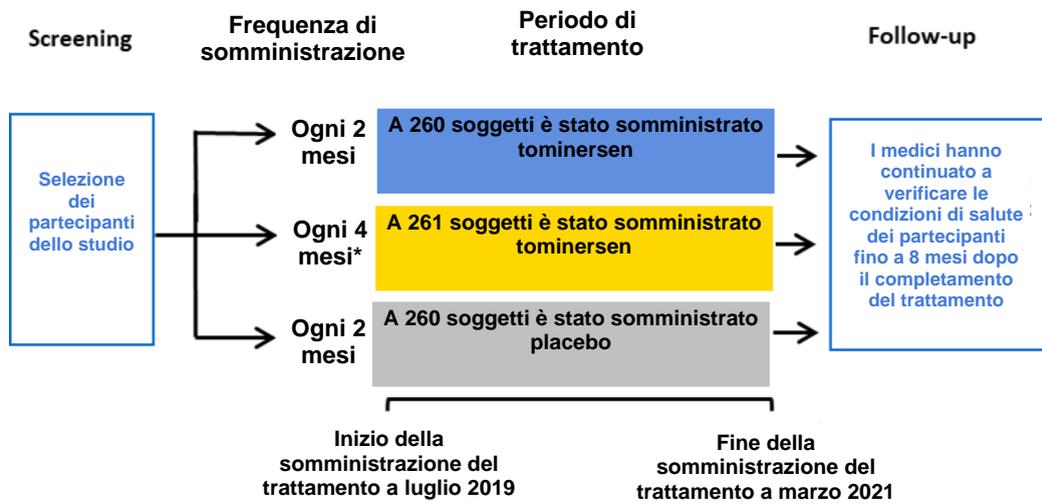


N.B.: questa figura rappresenta soltanto i primi 8 mesi di somministrazione del trattamento.

In tutti i gruppi di trattamento con tominersen è stato somministrato tominersen o il placebo tramite iniezione nella parte inferiore della schiena (“puntura lombare/rachicentesi” o “iniezione intratecale”) per introdurre il farmaco nel liquido che circonda il midollo spinale e il cervello, chiamato “liquido cefalorachidiano” o “LCR”. Il farmaco viene quindi trasportato attraverso questo liquido fino al cervello.

In origine era previsto che i partecipanti dello studio avrebbero ricevuto tominersen o il placebo per circa 26 mesi. A causa dell'interruzione anticipata dello studio, al 70% circa dei soggetti è stato somministrato tominersen o il placebo per una media di 69 settimane (15 mesi).

Di seguito si riportano maggiori informazioni su cosa è accaduto nello studio.



* Questo gruppo di trattamento ha ricevuto un'iniezione di placebo ogni 2 mesi.

4. Quali sono stati i risultati dello studio?

In questo paragrafo vengono riportati solo i risultati principali dello studio. Le informazioni relative a tutti gli altri risultati sono consultabili sui siti web indicati alla fine del riassunto (vedere “[Dove posso trovare maggiori informazioni?](#)”).

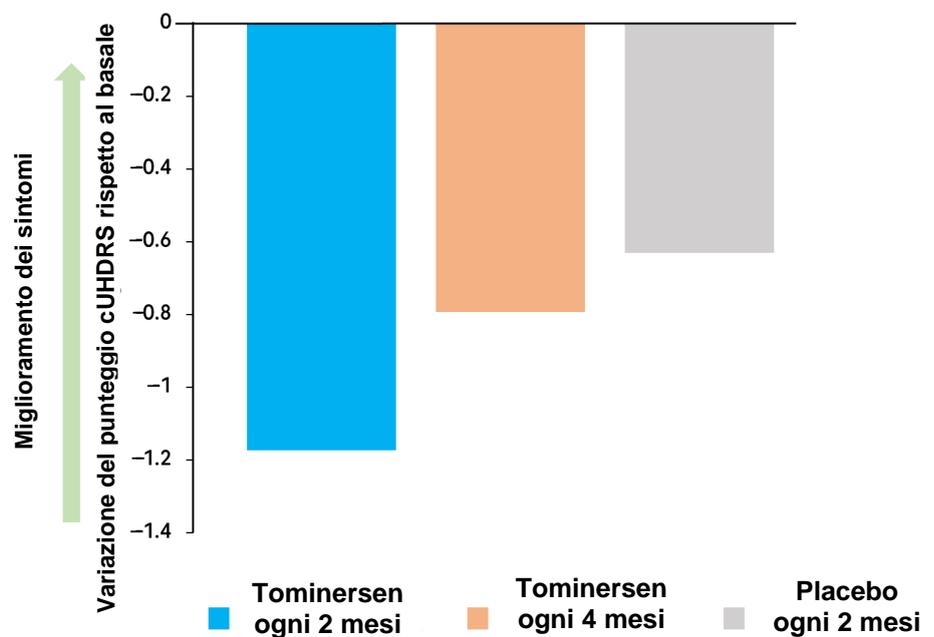
Domanda 1: Tominersen è in grado di rallentare il peggioramento della HD nei soggetti con HD in base all’analisi delle capacità motorie e di pensiero con una scala comune di valutazione complessiva della HD (cUHDRS o TFC)?

I ricercatori desideravano determinare l’effetto di tominersen sui punteggi cUHDRS o TFC.

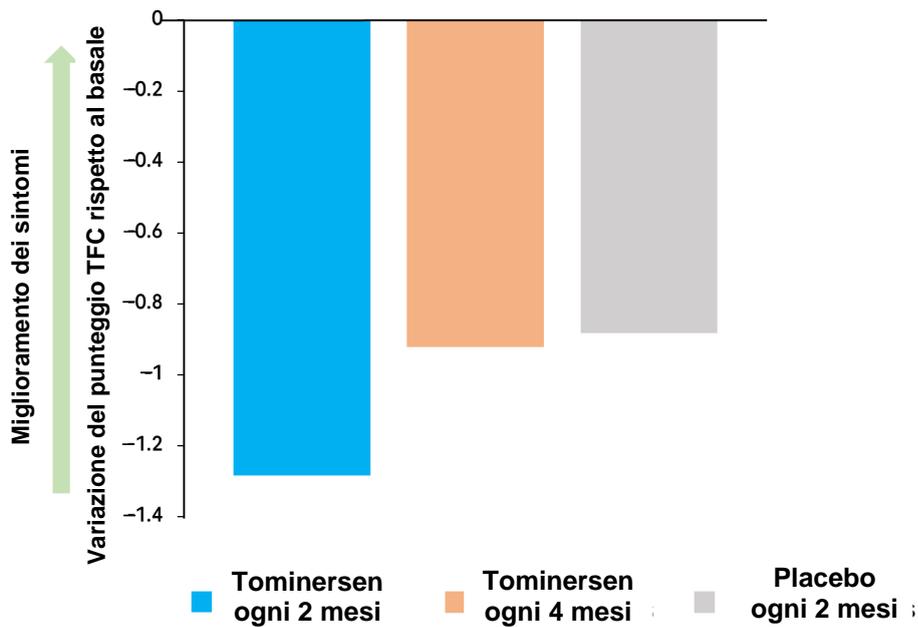
La conclusione principale è stata che, dopo 69 settimane, il gruppo trattato con tominersen ogni 2 mesi non ha ottenuto benefici rispetto al gruppo placebo. Sembra anzi che questi soggetti abbiano registrato esiti peggiori rispetto a quelli del gruppo placebo. I soggetti trattati con tominersen ogni 4 mesi hanno ottenuto risultati simili a quelli dei soggetti che hanno ricevuto il placebo.

- Dopo 69 settimane, il gruppo trattato con tominersen ogni 2 mesi ha registrato punteggi cUHDRS e TFC peggiori di quelli del gruppo placebo.
- Dopo 69 settimane, il gruppo trattato con tominersen ogni 4 mesi ha registrato punteggi cUHDRS e TFC simili a quelli del gruppo placebo.

Punteggio cUHDRS alla Settimana 69 in tutti i gruppi di trattamento



Punteggio TFC alla Settimana 69 in tutti i gruppi di trattamento



Domanda 2: Tominersen è in grado di rallentare il peggioramento della HD in base a valutazioni separate del movimento (TMS), del pensiero (SDMT, SWR) e dei sintomi complessivi (CGI-S)?

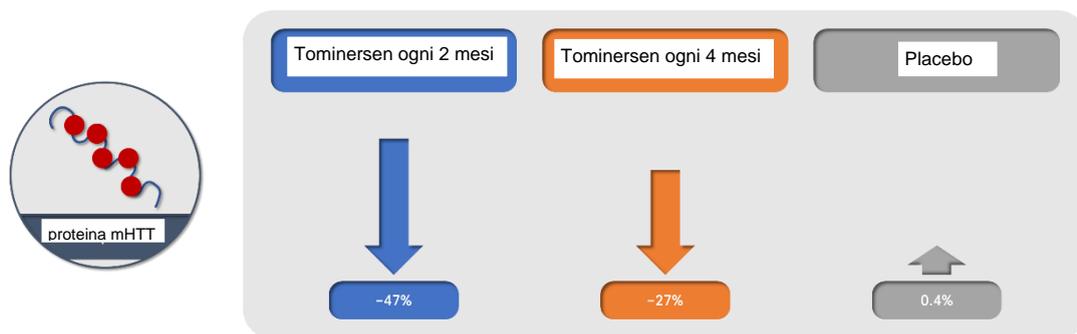
I ricercatori desideravano determinare l'effetto di tominersen sui punteggi TMS, SDMT, SWR e CGI-S alla Settimana 69.

- Il gruppo trattato con tominersen ogni 2 mesi ha registrato punteggi SDMT e SWR peggiori rispetto al gruppo placebo. In media, le prestazioni del gruppo che ha ricevuto tominersen ogni 2 mesi sono state pertanto peggiori rispetto a quelle del gruppo placebo nelle scale di valutazione del pensiero e della capacità di elaborare le informazioni.
- Il gruppo trattato con tominersen ogni 2 mesi ha registrato punteggi TMS simili al gruppo placebo. Il gruppo che ha ricevuto tominersen ogni 2 mesi ha pertanto ottenuto punteggi simili al gruppo placebo nella scala di valutazione della capacità di movimento.
- Il gruppo trattato con tominersen ogni 2 mesi ha registrato punteggi CGI-S simili al gruppo placebo. Il gruppo che ha ricevuto tominersen ogni 2 mesi ha pertanto ottenuto punteggi simili al gruppo placebo nella scala di valutazione della progressione complessiva della malattia.
- Il gruppo trattato con tominersen ogni 4 mesi ha registrato punteggi TMS, SDMT, SWR e CGI-S simili al gruppo placebo. Il gruppo che ha ricevuto tominersen ogni 4 mesi ha pertanto ottenuto punteggi simili al gruppo placebo nelle scale di valutazione della capacità motoria, di pensiero e di elaborare le informazioni e della progressione complessiva della malattia.

Domanda 3: In che modo tominersen determina una variazione dei livelli della proteina indesiderata mHTT nel liquido cefalorachidiano?

Tominersen è stato concepito per ridurre i livelli di proteina mHTT prodotti dai soggetti con HD. I ricercatori desideravano valutare i livelli di proteina mHTT presenti nel liquido cefalorachidiano dei soggetti con HD trattati con tominersen ogni 2 mesi o ogni 4 mesi oppure con il placebo dopo 69 settimane.

- Alla Settimana 69, i livelli di proteina mHTT si sono ridotti del 47% nel gruppo trattato con tominersen ogni 2 mesi e del 27% nel gruppo trattato con tominersen ogni 4 mesi, mentre sono aumentati dello 0,4% nel gruppo placebo.

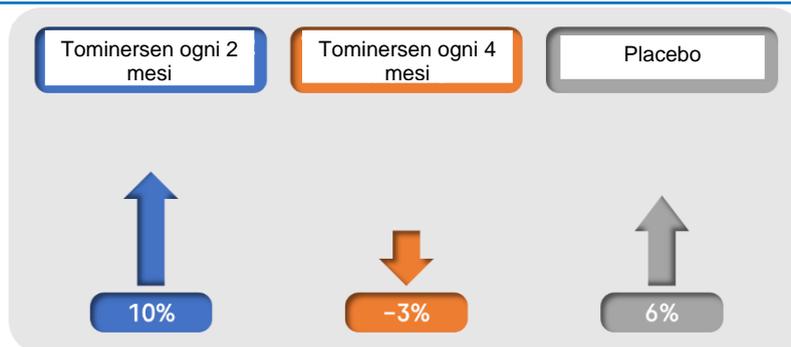
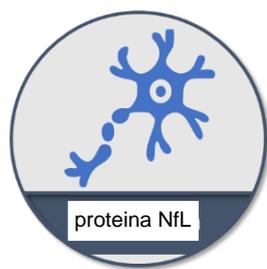


N.B.: le frecce rivolte verso il basso indicano una riduzione dei livelli di proteina mHTT. Le frecce rivolte verso l'alto indicano un aumento dei livelli di proteina mHTT.

Domanda 4: In che modo tominersen determina una variazione dei livelli di proteina NfL nel liquido cefalorachidiano?

L'aumento dei livelli di proteina NfL evidenzia la presenza di una lesione dei neuroni cerebrali, che può riflettere un danno al cervello. I ricercatori desideravano determinare l'effetto di tominersen sulla proteina NfL alla Settimana 69.

- Alla Settimana 69, i livelli di proteina NfL nel liquido cefalorachidiano sono aumentati del 10% nel gruppo trattato con tominersen ogni 2 mesi, si sono ridotti del 3% nel gruppo trattato con tominersen ogni 4 mesi e sono aumentati del 6% nel gruppo placebo.
- Rispetto al gruppo placebo, è stato registrato un aumento del 4% nel gruppo trattato con tominersen ogni 2 mesi e una riduzione del 9% nel gruppo trattato con tominersen ogni 4 mesi.
- Alla Settimana 21, i livelli di proteina NfL nel gruppo trattato con tominersen ogni 2 mesi sono aumentati, ma sono tornati gradualmente a livelli simili a quelli del gruppo placebo.



N.B.: le frecce rivolte verso l'alto indicano un aumento dei livelli di proteina NfL nel liquido cefalorachidiano. Le frecce rivolte verso il basso indicano una riduzione dei livelli di proteina NfL.

Domanda 5: Tominersen ha determinato delle variazioni delle dimensioni dei ventricoli cerebrali?

I ricercatori desideravano stabilire se tominersen determinasse delle variazioni delle dimensioni dei ventricoli cerebrali tra l'inizio dello studio e la Settimana 69 dello studio.

- Alla Settimana 69, il **volume ventricolare** è aumentato del 19% nel gruppo trattato con tominersen ogni 2 mesi, del 13% nel gruppo trattato con tominersen ogni 4 mesi e del 9% nel gruppo placebo.
- Rispetto al gruppo placebo, il volume ventricolare è aumentato dell'11% nel gruppo trattato con tominersen ogni 2 mesi e del 5% nel gruppo trattato con tominersen ogni 4 mesi.
- Non è chiaro da cosa siano causati e quale sia il significato di questi aumenti del volume ventricolare.



N.B.: le frecce rivolte verso l'alto indicano un aumento del volume ventricolare.

Per **volume ventricolare** si intendono le dimensioni dei ventricoli.

5. Quali sono stati gli effetti indesiderati?

Gli effetti indesiderati sono problemi medici (per esempio capogiri) che si verificano durante lo studio. Possono includere effetti indesiderati che potrebbero non essere causati dal farmaco in studio.

- Poiché il medico dello studio non sa se il soggetto stia ricevendo il placebo o il farmaco, eventuali problemi di salute manifestati durante lo studio (per es. mal di testa o caduta) vengono conteggiati come effetti indesiderati, anche se, nel caso del placebo, questi non sarebbero dovuti al farmaco. Tale approccio rappresenta la modalità standard con cui vengono conteggiati gli effetti indesiderati.
- Gli effetti riportati nel riassunto sono quelli segnalati con maggiore frequenza nello studio.
- La maggior parte dei partecipanti dello studio ha manifestato almeno un effetto indesiderato.
- Non tutti i soggetti hanno manifestato tutti gli effetti indesiderati indicati nel riassunto.
- È importante tenere presente che gli effetti indesiderati riportati in questo documento sono relativi solo a questo studio e pertanto potrebbero essere diversi da quelli osservati in altri studi.
- È anche possibile che i soggetti sviluppino più di un effetto indesiderato.

N.B.: la correlazione tra tominersen e la causa di questi effetti indesiderati non è stata ancora stabilita del tutto.

Nei seguenti paragrafi vengono riportati gli effetti indesiderati gravi e comuni che si sono manifestati nello studio.

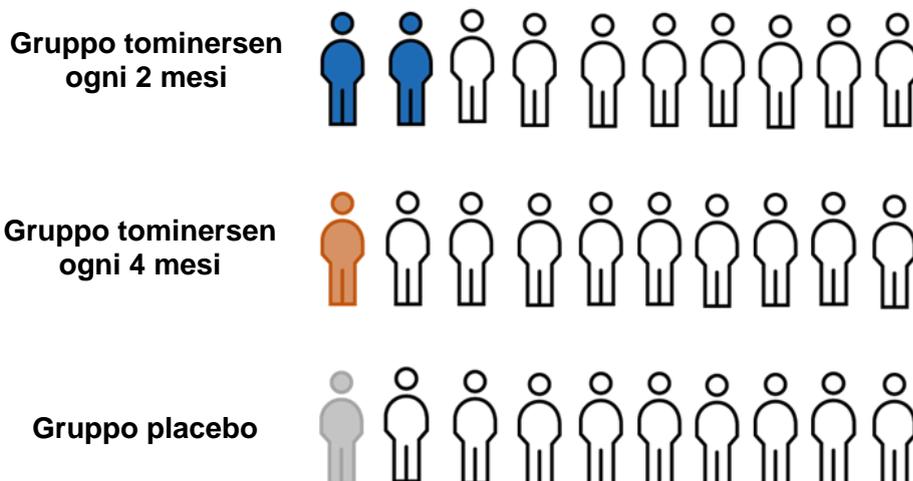
Effetti indesiderati gravi

Un effetto indesiderato è considerato “grave” se è potenzialmente letale, necessita di cure ospedaliere, causa problemi persistenti o il decesso, oppure è ritenuto clinicamente importante. Gli effetti indesiderati gravi possono includere effetti indesiderati che potrebbero non essere causati dal farmaco in studio.

Durante lo studio, il gruppo trattato con tominersen ogni 2 mesi ha registrato un numero di effetti indesiderati gravi più elevato rispetto al gruppo trattato con tominersen ogni 4 mesi e al gruppo placebo. Tra questi vi erano effetti indesiderati che potrebbero non essere stati causati da tominersen. Il numero di soggetti in ciascun gruppo che hanno manifestato effetti indesiderati gravi è stato di:

- 48 soggetti su 260 (19%) nel gruppo trattato con tominersen ogni 2 mesi;
- 25 soggetti su 261 (10%) nel gruppo trattato con tominersen ogni 4 mesi;
- 34 soggetti su 260 (13%) nel gruppo placebo.

Percentuale di soggetti con effetti indesiderati gravi



Nella seguente tabella si riporta una sintesi degli effetti indesiderati gravi.

Effetti indesiderati gravi segnalati nello studio*	Gruppo trattato con tominersen ogni 2 mesi (260 soggetti in totale)	Gruppo trattato con tominersen ogni 4 mesi (261 soggetti in totale)	Gruppo placebo (260 soggetti in totale)
Tentato suicidio	2% (5 su 260)	0,4% (1 su 261)	1% (3 su 260)
Pensieri suicidari	1% (2 su 260)	0,4% (1 su 261)	0,4% (1 su 260)
Sintomi dopo la puntura lombare, come dolore, mal di testa e nausea	1% (3 su 260)	0% (0 su 261)	0,4% (1 su 260)
Caduta	0,4% (1 su 260)	0% (0 su 261)	1% (2 su 260)
Frattura della parte superiore del braccio	0,4% (1 su 260)	0,4% (1 su 261)	0,4% (1 su 260)
Sanguinamento tra il cranio e il cervello (ematoma subdurale)	1% (3 su 260)	0% (0 su 261)	0% (0 su 260)

Frattura della tibia	0,4% (1 su 260)	0% (0 su 261)	1% (2 su 260)
----------------------	--------------------	------------------	------------------

* Se più di due soggetti in qualsiasi gruppo della sperimentazione hanno manifestato l'effetto indesiderato.

È anche possibile che i soggetti sviluppino più di un effetto indesiderato e che manifestino effetti indesiderati sia gravi che non gravi.

Alcuni partecipanti dello studio sono deceduti a causa di effetti indesiderati potenzialmente correlati al farmaco in studio, nello specifico:

- 1 soggetto su 260 nel gruppo trattato con tominersen ogni 2 mesi è deceduto per [asfissia](#).
- 2 soggetti su 261 nel gruppo trattato con tominersen ogni 4 mesi sono deceduti per cause sconosciute e per un attacco cardiaco.
- 3 soggetti su 260 nel gruppo placebo sono deceduti a seguito di suicidio assistito, suicidio compiuto e soffocamento.

Durante lo studio, alcuni soggetti hanno deciso di interrompere il trattamento a causa di effetti indesiderati:

- 6 soggetti su 260 nel gruppo trattato con tominersen ogni 2 mesi;
- 4 soggetti su 261 nel gruppo trattato con tominersen ogni 4 mesi;
- 3 soggetti su 260 nel gruppo placebo.

L'[asfissia](#) è una condizione in cui l'organismo non riceve abbastanza ossigeno.

Effetti indesiderati più comuni

Circa 9 soggetti su 10 nei gruppi tominersen e placebo hanno manifestato un effetto indesiderato che non è stato considerato grave.

Nella seguente tabella sono riportati gli effetti indesiderati più comuni segnalati in più del 5% dei soggetti. Si tratta degli effetti indesiderati più comuni osservati in tutti i gruppi di trattamento. Alcuni soggetti hanno manifestato più di un effetto indesiderato e pertanto sono inclusi in più righe della tabella.

Effetti indesiderati più comuni segnalati nello studio*	Gruppo trattato con tominersen ogni 2 mesi (260 soggetti in totale)	Gruppo trattato con tominersen ogni 4 mesi (261 soggetti in totale)	Gruppo placebo (260 soggetti in totale)
Caduta	25% (66 su 260)	23% (61 su 261)	30% (77 su 260)
Mal di testa e malessere dopo la puntura lombare	10% (27 su 260)	7% (18 su 261)	8% (21 su 260)
Dolore dovuto alla procedura	9% (23 su 260)	8% (21 su 261)	9% (22 su 260)
Formazione di un livido (contusione)	5% (14 su 260)	5% (14 su 261)	7% (18 su 260)
Mal di testa	24% (61 su 260)	22% (57 su 261)	23% (59 su 260)
Capogiri	8% (20 su 260)	8% (22 su 261)	7% (17 su 260)
Raffreddore (rinofaringite)	14% (36 su 260)	10% (27 su 261)	17% (44 su 260)
Mal di schiena	21% (55 su 260)	22% (57 su 261)	19% (48 su 260)
Dolore a una o più articolazioni del corpo (artralgia)	7% (18 su 260)	4% (11 su 261)	9% (22 su 260)
Dolore agli arti	7% (19 su 260)	5% (14 su 261)	6% (15 su 260)
Dolore nella sede di puntura	9% (23 su 260)	5% (13 su 261)	9% (24 su 260)
Diarrea	7% (17 su 260)	6% (15 su 261)	7% (19 su 260)
Vomito	5% (14 su 260)	6% (16 su 261)	6% (16 su 260)
Nausea	5% (12 su 260)	5% (13 su 261)	6% (15 su 260)

* Se il 5% (1 su 20) o più soggetti hanno manifestato l'effetto indesiderato.

Altri effetti indesiderati

Per informazioni su altri effetti indesiderati (non riportati nei precedenti paragrafi), consulti i siti web indicati alla fine del riassunto; vedere paragrafo [“Dove posso trovare maggiori informazioni?”](#).

6. In che modo lo studio ha contribuito alla ricerca?

Le informazioni presentate in questo documento sono tratte da un unico studio condotto su 791 soggetti con HD manifesta. Questi risultati hanno aiutato i ricercatori a raccogliere maggiori informazioni sull'efficacia e sulla sicurezza di tominersen nella HD.

Lo studio ha evidenziato che 120 mg di tominersen somministrati ogni 2 o 4 mesi non sono stati efficaci nel rallentare la progressione della malattia in questo gruppo di soggetti con HD. Nell'ambito dello studio, ai soggetti è stato somministrato tominersen ogni 2 mesi o ogni 4 mesi oppure un placebo. Nel complesso, dai risultati è emerso che i soggetti trattati con tominersen ogni 2 mesi hanno registrato esiti peggiori della malattia rispetto a quelli trattati con il placebo. I soggetti trattati con tominersen ogni 4 mesi hanno ottenuto esiti sovrapponibili a quelli dei soggetti trattati con il placebo.

Non sono stati sollevati nuovi dubbi in merito alla sicurezza. Circa 1 soggetto su 5 (48 soggetti su 260) nel gruppo trattato con tominersen ogni 2 mesi ha manifestato effetti indesiderati gravi, contro 1 soggetto su 10 (25 soggetti su 261) nel gruppo trattato con tominersen ogni 4 mesi e circa 1 soggetto su 10 (34 soggetti su 260) nel gruppo placebo.

Gli effetti indesiderati più comuni in tutti i gruppi di trattamento sono stati: caduta, mal di testa e malessere dopo la puntura lombare, dolore dovuto alla procedura di iniezione, formazione di un livido (contusione), mal di testa, capogiri, raffreddore (rinofaringite), mal di schiena, dolore a una o più articolazioni del corpo (artralgia), dolore agli arti, dolore nella sede di puntura, diarrea, vomito e nausea.

Nel complesso, lo studio non ha soddisfatto l'obiettivo di rallentare il peggioramento della HD. Ciononostante, i ricercatori desideravano stabilire se tominersen potesse essere d'aiuto per i soggetti coinvolti nello studio. Per rispondere a questo interrogativo, una volta condotto lo studio, i ricercatori hanno esaminato i dati più approfonditamente, attraverso una cosiddetta analisi “post hoc”. I dati sono stati divisi a metà in base all'età dei soggetti (inferiore o superiore a 48 anni) e al [punteggio CAP \(dall'inglese “CAG-age product”\)](#) (punteggio CAP elevato vs punteggio CAP basso; il punteggio CAP è un parametro usato dai medici e dai ricercatori che tiene conto dell'età e del numero di ripetizioni della sequenza CAG del soggetto; è un modo per stimare l'esposizione del soggetto agli effetti dannosi del gene HD mutante nell'arco della vita). I ricercatori hanno poi suddiviso i dati in quattro gruppi diversi detti “sottogruppi”: età bassa/CAP basso, età bassa/CAP elevato, età elevata/CAP basso ed età elevata/CAP elevato.

I risultati dell'analisi post hoc hanno evidenziato che, tra i soggetti trattati con tominersen ogni 4 mesi, quelli nel **sottogruppo età bassa/CAP basso potrebbero aver ottenuto alcuni benefici dal farmaco**. I loro punteggi cUHDRS e TFC sono risultati lievemente migliori rispetto al gruppo trattato con il placebo.

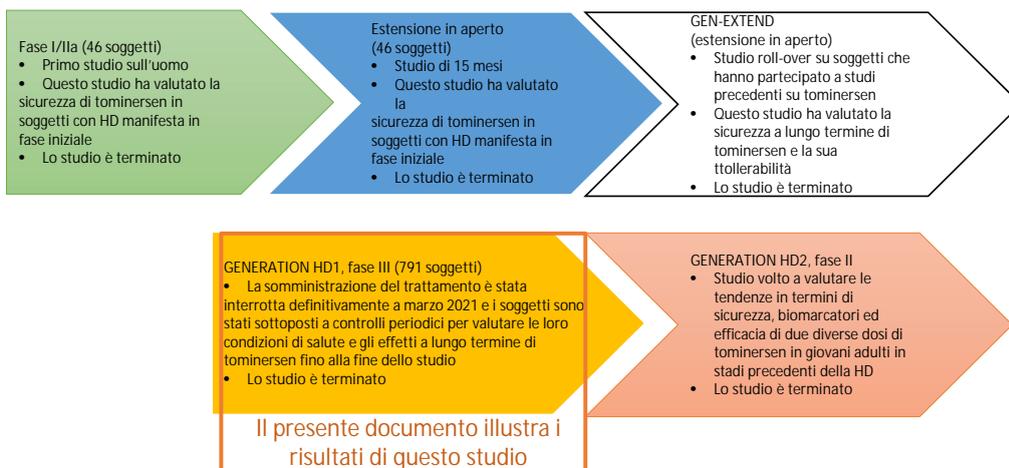
È importante sottolineare che le analisi post hoc vengono condotte dopo aver visionato i dati. Pertanto questi risultati non sono definitivi e devono essere confermati, in quanto potrebbero rappresentare una casualità. I risultati dello studio hanno indotto i ricercatori ad approfondire gli effetti di tominersen su adulti più giovani in stadi precedenti della HD.

Nessuno studio è in grado da solo di fornire informazioni su tutti i rischi e i benefici di un determinato farmaco. Per ottenere le informazioni necessarie servono molte persone partecipanti ad altrettanti studi. I risultati di questa sperimentazione potrebbero essere diversi da quelli di altri studi condotti della lo stesso farmaco.

Pertanto eventuali decisioni non devono basarsi unicamente su questo riassunto; si rivolga sempre al medico prima di prendere qualsiasi decisione in merito al suo trattamento.

7. Sono previsti altri studi?

Anche se questo studio di fase III ha esaminato l'efficacia e la sicurezza di tominersen in soggetti con HD manifesta, **i risultati hanno portato i ricercatori a valutare più approfonditamente tominersen in uno studio di fase II chiamato GENERATION HD2, che intende analizzare dosi inferiori di tominersen in adulti più giovani in stadi precedenti della HD.**



I **biomarcatori** sono segni o sostanze nell'organismo che forniscono informazioni su un processo patologico.

8. Dove posso trovare maggiori informazioni?

Per maggiori informazioni sullo studio, è possibile consultare i siti web indicati di seguito:

- Lo studio in oggetto –
<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>
- Studio di fase I/IIa –
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02519036?term=NCT02519036&rank=1>
- Estensione in aperto dello studio di fase I/IIa –
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03342053?term=NCT03342053&rank=1>
- Studio sulla storia naturale della HD –
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03664804?term=NCT03664804&rank=1>
- GEN-PEAK –
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04000594?term=NCT04000594&rank=1>

Chi posso contattare in caso di domande sullo studio?

In caso di altre domande dopo la lettura del riassunto:

- Visiti la piattaforma “Roche per i pazienti” e compili il modulo di contatto –
<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/hd/a-study-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-intrathe-26435.html>
- Se ha altre domande sul contenuto di questo riassunto della sperimentazione clinica, si rivolga alla divisione Medical Information di Roche nel suo paese tramite il modulo di contatto di cui sopra. Se desidera maggiori informazioni sulla malattia di Huntington e sugli strumenti di supporto che potrebbero essere disponibili nella sua comunità per lei e i suoi familiari, contatti l'organizzazione di pazienti locale.

Se ha partecipato allo studio e ha delle domande sui risultati:

- Si rivolga al medico o al personale dello studio presso l'ospedale o la clinica in cui è stata condotta la sperimentazione.

In caso di domande sul suo trattamento:

- Si rivolga al suo medico curante.

Chi ha organizzato e finanziato lo studio?

Lo studio è stato organizzato e finanziato da F. Hoffmann-La Roche Ltd, con sede a Basilea, in Svizzera.

Titolo completo dello studio e altre informazioni identificative

Il titolo completo dello studio è: “Studio volto a valutare l’efficacia e la sicurezza di RO7234292 (RG6042) somministrato per via intratecale in partecipanti affetti da malattia di Huntington manifesta”.

- Lo studio è noto come “GENERATION-HD1”.
- Il numero di protocollo dello studio è: BN40423.
- Il codice identificativo ClinicalTrials.gov dello studio è: NCT03761849.
- Il numero EudraCT dello studio è: 2018-002987-14.

Glossario

- L'**asfissia** è una condizione in cui l'organismo non riceve abbastanza ossigeno.
- I **biomarcatori** sono segni o sostanze nell'organismo che forniscono informazioni su un processo patologico.
- **CAG** sta per citosina, adenina e guanina (tre dei quattro mattoncini che compongono il DNA). I soggetti con HD presentano una sequenza CAG nel DNA che si ripete un numero eccessivo di volte.
- La **Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)** è una scala usata dai medici per valutare la gravità complessiva dei sintomi di un soggetto.
- Il **comitato indipendente di monitoraggio dei dati (iDMC)** è un comitato di esperti indipendenti imparziali che esaminano i dati dello studio ogni 4-6 mesi per garantire la sicurezza dei partecipanti.
- Gli **effetti indesiderati** sono problemi medici (per esempio capogiri) che si verificano durante lo studio. Possono includere effetti indesiderati non causati dal farmaco in studio.
- Per **efficacia** si intende la capacità di un farmaco di produrre l'effetto desiderato.
- Per **HD manifesta** si intende uno stadio della HD in cui il soggetto presenta evidenti sintomi motori (a livello del movimento).
- L'**iniezione intratecale** è una procedura che prevede l'inserimento di un ago nella parte inferiore della schiena per iniettare un farmaco nel liquido cefalorachidiano.
- Il **neurofilamento leggero (NfL)** è un tipo di proteina presente nelle cellule cerebrali e nei neuroni che svolge un ruolo fondamentale nella struttura cellulare e nella trasmissione di segnali a tutto il sistema nervoso.
- Il **placebo** è una sostanza che ha lo stesso aspetto di un farmaco, ma non contiene alcun principio attivo. È un trattamento "fittizio" che non ha effetti fisici noti sull'organismo.
- La **proteina huntingtina mutante (mHTT)** è una proteina tossica indesiderata che causa la morte delle cellule cerebrali, arresta il normale funzionamento del cervello e causa sintomi di HD.
- Il **punteggio CAP (dall'inglese "CAG-age product")** è un parametro usato dai medici e dai ricercatori che tiene conto dell'età e del numero di ripetizioni della sequenza CAG del soggetto. È un modo per stimare l'esposizione del soggetto agli effetti dannosi del gene huntingtina mutante nell'arco della vita.
- La **puntura lombare** o **rachicentesi** è una procedura che prevede l'inserimento di un ago nella parte inferiore della schiena per iniettare un farmaco nel liquido cefalorachidiano (iniezione intratecale) o prelevare un campione di liquido cefalorachidiano.
- Per **randomizzato** si intende che viene deciso in modo casuale da un computer se i partecipanti riceveranno un placebo o il farmaco in studio.
- Il **Stroop Word Reading (SWR)** è un test che permette di valutare il tempo impiegato da un soggetto per leggere un numero definito di parole.

-
- Gli **studi di fase III** valutano l'efficacia e la sicurezza di un nuovo trattamento in un numero più elevato di soggetti e lo confrontano con i trattamenti già disponibili o con un placebo.
 - Il **Symbol Digit Modalities Test (SDMT)** è un test che permette di valutare la capacità di concentrazione e decisionale di un soggetto.
 - La **Total Functional Capacity (TFC)** è una scala di valutazione delle capacità funzionali nella HD. Viene usata per valutare la capacità di un soggetto di lavorare, gestire le proprie finanze, occuparsi delle faccende domestiche e prendersi cura di sé.
 - Il **Total Motor Score (TMS)** è un test che permette di valutare il movimento di un soggetto.
 - La **Unified Huntington's Disease Rating Scale composita (cUHDRS)** è una scala che permette di valutare tre aspetti: il movimento, la capacità di elaborare le informazioni e la capacità di svolgere le attività quotidiane. Può essere usata anche per valutare la progressione della HD.
 - I **ventricoli** sono cavità del cervello contenenti liquido cefalorachidiano.
 - Per **volume ventricolare** si intendono le dimensioni dei ventricoli.