

## Samenvatting van de resultaten van het klinische onderzoek

### GENERATION HD1: Een 2 jaar durend onderzoek naar tominersen bij volwassenen met de ziekte van Huntington

De volledige titel van het onderzoek vindt u aan het einde van de samenvatting.

#### Over deze samenvatting

Dit is een samenvatting van de resultaten van een klinisch onderzoek (in dit document 'onderzoek' genoemd), geschreven voor:

- het algemeen publiek, en
- personen die aan het onderzoek hebben meegedaan.

Deze samenvatting is gebaseerd op de informatie die op het moment van het schrijven bekend was.

Het onderzoek startte in juli 2019 en de toediening werd vroegtijdig gestopt in maart 2021, omdat het onderzochte geneesmiddel niet zo goed werkte als verwacht. Deze samenvatting werd geschreven nadat het onderzoek beëindigd was.

Geen enkel onderzoek kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel. Er zijn veel personen in veel onderzoeken nodig om alle benodigde informatie te achterhalen. De resultaten van dit onderzoek kunnen heel anders zijn dan de resultaten van andere onderzoeken met hetzelfde geneesmiddel.

**Dit betekent dat niemand beslissingen moet nemen op basis van alleen deze samenvatting. Praat altijd met uw arts voordat u beslissingen neemt over uw behandeling.**

#### Inhoud van de samenvatting

1. Algemene informatie over dit onderzoek
2. Wie nam deel aan dit onderzoek?
3. Wat is er tijdens het onderzoek gebeurd?
4. Wat waren de resultaten van het onderzoek?
5. Wat waren de bijwerkingen?
6. Hoe heeft dit onderzoek de wetenschap geholpen?
7. Zijn er plannen voor andere onderzoeken?
8. Waar kan ik meer informatie vinden?

#### Hartelijk dank aan iedereen die heeft deelgenomen aan dit onderzoek

De mensen die hebben meegedaan hebben onderzoekers geholpen om belangrijke vragen te beantwoorden over de ziekte van Huntington (Huntington's disease, HD), een erfelijke en progressieve hersenziekte die problemen veroorzaakt met denken, stemming en beweging. Daarnaast hielp dit onderzoek onderzoekers ook om belangrijke vragen te beantwoorden over het onderzochte experimentele geneesmiddel - tominersen.

## Overzicht van het onderzoek en de belangrijkste resultaten

- Het onderzoek werd uitgevoerd om uit te zoeken of tominersen (het onderzochte onderzoeksmiddel) de snelheid waarmee HD verergert, kon vertragen (het beoordelen van de [werkzaamheid](#)) en om te zien welke [bijwerkingen](#) er waren bij volwassenen met HD.
- Tominersen werd toegediend via een injectie in de onderrug ('[lumbaalpunctie](#)' of '[intrathecale injectie](#)') om het geneesmiddel af te geven in het vocht rond het ruggenmerg en de hersenen (hersenvocht, 'liquor cerebrospinalis' of 'liquor'). Het onderzoeksmiddel stroomt dan naar de hersenen via dit vocht.
- Aan dit onderzoek namen 899 personen deel met [HD in de manifeste fase](#) in 18 landen: Argentinië, Australië, Oostenrijk, Canada, Chili, Denemarken, Frankrijk, Duitsland, Italië, Japan, Nederland, Nieuw-Zeeland, Polen, de Russische Federatie, Spanje, Zwitserland, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten.
- In het oorspronkelijke onderzoek waren 108 mensen opgenomen en zij kregen elke maand ofwel elke 2 maanden tominersen. Op basis van nieuwe informatie uit een ander onderzoek werd het toedieningsschema van tominersen gewijzigd naar ofwel elke 2 maanden ofwel elke 4 maanden, en werden nieuwe mensen in het onderzoek opgenomen.
- Nadat het dosisschema was gewijzigd, kregen 791 mensen in het aangepaste onderzoek ofwel tominersen eenmaal per 2 maanden ofwel eenmaal per 4 maanden, ofwel een [placebo](#) eenmaal per 2 maanden. Er werd willekeurig bepaald welke behandeling elke persoon zou krijgen, en hoe vaak.
- Na een aanbeveling in maart 2021 van de [onafhankelijke data monitoring committee \(independent data monitoring committee, iDMC\)](#), werd de dosering bij GENERATION HD1 stopgezet. De aanbeveling was gebaseerd op een algemene beoordeling waarbij de voordelen en risico's van behandeling met tominersen werden afgewogen.
- Om de werkzaamheid van tominersen te beoordelen, werden veranderingen in [samengestelde scores op de Unified Huntington's Disease Rating Scale \(cUHDRS\)](#) en het [totale functionele vermogen \(Total Functional Capacity, TFC\)](#) gemeten. De resultaten die hier zijn gemeld, gaan tot week 69 (15 maanden).
- De onderzoekers stelden vast dat de mensen in de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg, slechtere ziekteresultaten hadden dan de mensen in de placebogroep. De groep die elke 4 maanden tominersen kreeg, had resultaten die vergelijkbaar waren met die van de placebogroep.
- Ongeveer 1 op de 5 mensen (48 van de 260 mensen) in de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg, had ernstige bijwerkingen, vergeleken met ongeveer 1 op de 10 mensen (25 van de 261 mensen) in de groep die elke 4 maanden tominersen kreeg en ongeveer 1 op de 10 mensen (34 van de 260 mensen) in de placebogroep. Dit betekent dat bijwerkingen of ernstige bijwerkingen mogelijk niet door tominersen werden veroorzaakt.

---

De [composite Unified Huntington's Disease Rating Scale \(cUHDRS\)](#) is een beoordelingsschaal waarmee drie dingen gemeten worden: beweging, vermogen om informatie te verwerken, en vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren. Deze schaal kan ook gebruikt worden om de progressie van HD te meten.

**Werkzaamheid** betekent hoe goed een geneesmiddel werkt.

Een **onafhankelijke data monitoring committee (iDMC)** is een commissie van neutrale, onafhankelijke deskundigen die om de 4 tot 6 maanden de onderzoeksgegevens beoordelen om de veiligheid van de deelnemers te waarborgen.

Een **intrathecale injectie** is een procedure waarbij een naald in de onderrug wordt ingebracht om een geneesmiddel in het hersenvocht te injecteren.

**Lumbaalpunctie** is een procedure waarbij een naald in de onderrug wordt ingebracht, hetzij om een geneesmiddel in het hersenvocht te injecteren (intrathecale injectie), hetzij om een monster van hersenvocht te nemen.

**HD in de manifeste fase verwijst** naar een stadium van HD waarin een persoon duidelijke motorische (bewegings)symptomen heeft.

Een **placebo** is een stof die er hetzelfde uitziet als een geneesmiddel, maar die geen werkzame stof bevat. Het is een 'nep' behandeling die geen bekend fysiek effect heeft op het lichaam.

**Bijwerkingen** zijn medische problemen (zoals duizeligheid) die zich voordoen tijdens het onderzoek. Dit kunnen ook bijwerkingen zijn die niet door het onderzoeksmiddel veroorzaakt worden.

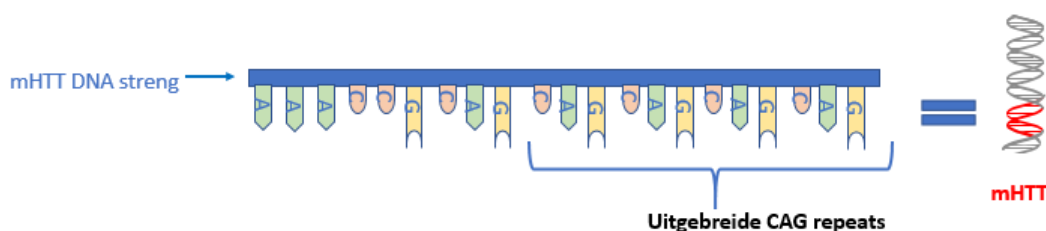
**Total Functional Capacity (TFC)** is een beoordelingsschaal waarmee functioneren met HD gemeten wordt. Deze schaal wordt gebruikt ter beoordeling van het vermogen van een persoon om te werken, financiën te beheren, en huishoudelijke taken en zelfzorgtaken uit te voeren.

## 1. Algemene informatie over dit onderzoek

### Waarom werd dit onderzoek uitgevoerd?

HD is een zeldzame, erfelijke ziekte die zenuwcellen in de hersenen afbreekt en problemen veroorzaakt met denken, stemming en beweging.

Bij mensen die drager zijn van HD, zelfs bij degenen die geen symptomen vertonen, stapelt zich een eiwit op dat mutant huntingtine (mHTT) wordt genoemd en dat HD-symptomen veroorzaakt. mHTT-eiwit is een toxische versie van een natuurlijk voorkomend eiwit dat huntingtine (HTT) wordt genoemd. Dit wordt veroorzaakt door een fout in het desoxyribonucleïnezuur (DNA) van een persoon - de 'eiwithandleiding' van het lichaam. Deze fout betreft een abnormale verlenging van een DNA-segment dat bekend staat als een 'CAG -trinucleotide repeat' (CAG staat voor cytosine, adenine en guanine, drie van de vier bouwstenen van DNA).



mHTT is een toxisch, ongewenst eiwit dat de hersenen belet normaal te werken en dat verlies van hersenvolume kan veroorzaken naarmate de ziekte vordert. Dit veroorzaakt problemen met denken, stemming en beweging. De effecten van HD worden erger in de loop van de tijd, en mensen kunnen uiteindelijk problemen krijgen zoals invaliditeit en een verlies van onafhankelijkheid. Personen met HD kunnen in de latere stadia van de ziekte fulltime verpleegkundige zorg nodig hebben.

HD is een erfelijke ziekte, wat betekent dat deze wordt overgedragen van ouders op kinderen. Elk kind van een ouder met HD heeft 50% kans om de ziekte te krijgen. HD treft mannen en vrouwen in gelijke mate en wordt meestal gediagnosticeerd tegen de tijd dat een persoon tussen de 30 en 50 jaar is, wanneer er problemen met beweging beginnen op te treden, maar dit kan veel eerder of later beginnen. HD leidt gewoonlijk tot de dood ongeveer 15 jaar nadat de bewegingsproblemen beginnen; dit is een gemiddelde schatting, maar elk geval is anders.

Er is momenteel geen genezing voor HD en geen enkele manier om te voorkomen dat het erger wordt. Huidige benaderingen zijn gericht op het verminderen van de symptomen veroorzaakt door mHTT-eiwit, in plaats van zich te richten op de oorzaak van mHTT-eiwit zelf; onderzoekers zijn echter op zoek naar wat HD veroorzaakt om mogelijke behandelingen te vinden die de verergering van de ziekte kunnen vertragen.

Dit onderzoek werd uitgevoerd om te kijken naar een onderzoeksmiddel, tominersen, dat is ontwikkeld om de concentratie HTT-eiwit en ongewenst mHTT-eiwit, dat HD veroorzaakt, in de hersenen te verlagen. Gehoopt wordt dat tominersen de ziekte kan vertragen of kan voorkomen dat de ziekte verergert, en zo levens kan verbeteren.

---

**CAG** staat voor cytosine, adenine en guanine (drie van de vier bouwstenen van DNA). Personen met HD hebben een CAG-sequentie in hun DNA die te vaak wordt herhaald.

## **Wat was het geneesmiddel dat werd onderzocht?**

---

In dit onderzoek lag de focus op een geneesmiddel genaamd 'tominersen'.

- Uitgesproken als 'to-mi-ner-sen'.
- Tominersen is ontwikkeld om de aanmaak van HTT-eiwit, waaronder ook het ongewenste mHTT-eiwit, te verminderen.
- Het wordt onderzocht om te zien of het de verergering van de ziekte kan vertragen.

Tominersen werd vergeleken met een 'placebo'.

- De placebo zag er hetzelfde uit als tominersen maar bevatte geen werkzame stof. Dit betekent dat het geen geneesmiddelengerelateerd effect had op het lichaam.
- Onderzoekers vergeleken tominersen met een placebo, zodat ze konden aantonen welke voordelen of bijwerkingen daadwerkelijk door het geneesmiddel worden veroorzaakt.

## **Wat wilden de onderzoekers achterhalen?**

---

- In een eerder onderzoek werd aangetoond dat tominersen het mHTT-eiwit bij personen met HD kan verlagen, wat aanleiding was voor de opstart van dit onderzoek.

- 
- In dit onderzoek wilden onderzoekers bestuderen hoe werkzaam en veilig tominersen was bij personen met HD in de manifeste fase.
  - Onderzoekers wilden ook uitzoeken of er een verschil was tussen de veiligheid of de werkzaamheid van tominersen wanneer mensen elke 2 maanden tominersen kregen ten opzichte van elke 4 maanden.

### **De hoofdvraag die de onderzoekers wilden beantwoorden, was:**

1. Kan tominersen de snelheid vertragen waarmee symptomen verergeren bij personen met HD, door hun bewegingen, functionele vermogen en denkvermogen te meten met behulp van een gemeenschappelijke algemene HD-beoordelingsschaal (cUHDRS of TFC)?

### **Andere vragen die de onderzoekers wilden beantwoorden waren:**

2. Kan tominersen de snelheid vertragen waarmee HD bij mensen verergert door te kijken naar afzonderlijke metingen van beweging ([Total Motor Score \[TMS\]](#)), denken ([Symbol Digit Modalities Test \[SDMT\]](#), [Stroop Word Reading \[SWR\]](#)) en algemene symptomen ([Clinical Global Impression-Severity \[CGI-S\]](#))?
3. Hoe verandert tominersen de hoeveelheid ongewenst mHTT-eiwit in het hersenvocht?
4. Hoe verandert tominersen de hoeveelheid [neurofilament light \(NfL\)- eiwit](#) in het hersenvocht?
5. Heeft tominersen veranderingen veroorzaakt in de omvang van de [hersenventrikels](#)?

---

[Clinical Global Impression-Severity \(CGI-S\)](#) is een schaal die door artsen wordt gebruikt om de ernst van de symptomen van een persoon in het algemeen te beoordelen.

[Neurofilament light \(NfL\)- eiwit](#) is een type eiwit dat voorkomt in hersencellen en neuronen en dat een hoofdrol speelt in de celstructuur en het verzenden van signalen door het zenuwstelsel.

[Stroop Word Reading \(SWR\)](#) is een test waarmee wordt gemeten hoeveel tijd een persoon nodig heeft om een bepaald aantal woorden te lezen.

[Symbol Digit Modalities Test \(SDMT\)](#) is een test waarmee het vermogen van een persoon tot concentratie en beslissingname wordt gemeten.

[Total Motor Score \(TMS\)](#) is een test waarmee de bewegingen van een persoon worden gemeten.

[Ventrikels](#) zijn de ruimtes in de hersenen die gevuld zijn met hersenvocht.

### **Wat voor onderzoek was dit?**

---

Dit onderzoek was een [fase 3-onderzoek](#). In dit fase 3-onderzoek kreeg een groter aantal personen met HD ofwel tominersen ofwel een placebo. Dit was om uit te zoeken of tominersen de snelheid kan vertragen waarmee HD verergert, en om meer te weten te komen over de bijwerkingen van tominersen. Er kan dan worden besloten of de behandeling kan worden goedgekeurd voor personen met HD.

Het onderzoek was 'gerandomiseerd'. Dit betekent dat er willekeurig door een computer werd bepaald of mensen elke 2 maanden of elke 4 maanden tominersen kregen. Door willekeurig te kiezen hoe vaak mensen het geneesmiddel gaan krijgen, is de kans groter dat het soort mensen in beide groepen een vergelijkbare mix zal zijn (bijvoorbeeld qua leeftijd of etnische afkomst). Zodra mensen willekeurig waren toegewezen aan een

---

groep, bleven ze in die groep gedurende het hele onderzoek. Afgezien van hoe vaak het geneesmiddel gegeven werd, waren alle andere zorgaspecten hetzelfde voor beide groepen.

---

Bij een **fase 3-onderzoek** wordt gekeken hoe werkzaam en veilig een nieuwe behandeling is bij een groter aantal personen en hoe de behandeling kan worden vergeleken met de behandeling die al beschikbaar is of met een placebo.

---

## Wanneer en waar werd het onderzoek uitgevoerd?

---

Volgens het oorspronkelijke protocol startte het onderzoek in januari 2019, maar vanwege enkele resultaten van een ander onderzoek besloten de onderzoekers het protocol te wijzigen en de opzet van het onderzoek aan te passen met een nieuw toedieningsschema voor tominersen. Volgens het gewijzigde protocol begon dit onderzoek in juli 2019 en duurde het voort tot mei 2022 (laatste bezoek van de laatste patiënt), maar de toediening werd begin maart 2021 stopgezet. Deze samenvatting bevat de resultaten tot maart 2021, toen de toediening vroegtijdig werd gestopt na een aanbeveling van de iDMC. De aanbeveling was gebaseerd op de algehele beoordeling waarbij de voordelen en risico's van behandeling met tominersen tegen elkaar afgewogen werden. Deze samenvatting is geschreven nadat het onderzoek beëindigd was.

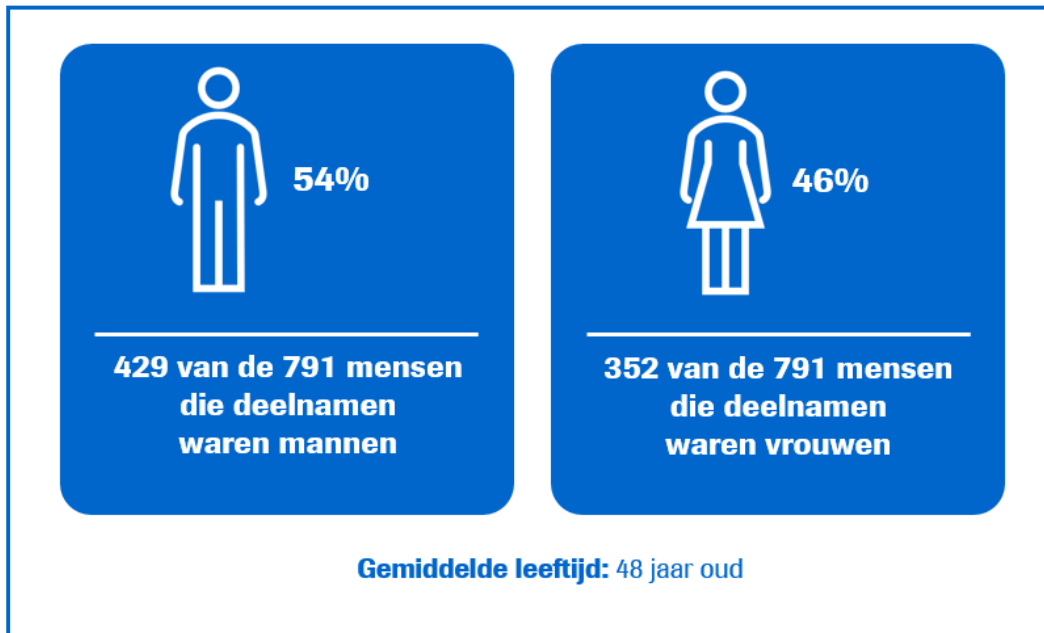
Het onderzoek vond plaats in 97 onderzoekscentra in 18 landen. Op de volgende kaart zijn de landen te zien waar dit onderzoek plaatsvond.










## 2. Wie nam deel aan dit onderzoek?

Volgens het oorspronkelijke protocol namen 108 personen met HD in de manifeste fase deel aan het onderzoek, en volgens het gewijzigde protocol deden 791 personen met HD in de manifeste fase mee. In totaal deden 899 personen met HD in de manifeste fase mee. Tien mensen kregen echter geen behandeling om verschillende redenen.

Meer informatie over de deelnemers vindt u hieronder.



 Mensen konden deelnemen aan de studie als ze:	 Mensen konden niet deelnemen aan de studie als ze:
 HD hadden	 Een ernstige medische aandoening hadden (anders dan HD)
 Tussen de 25 en 65 jaar oud waren	 Een infectie hadden waarvoor antibiotica nodig waren
 In staat waren om te lopen en te lezen	 Ooit de diagnose migraine hadden gekregen
	 Zwanger waren of borstvoeding gaven, of van plan waren om tijdens het onderzoek of binnen 5 maanden na de laatste dosis geneesmiddel zwanger te worden

### 3. Wat is er tijdens het onderzoek gebeurd?

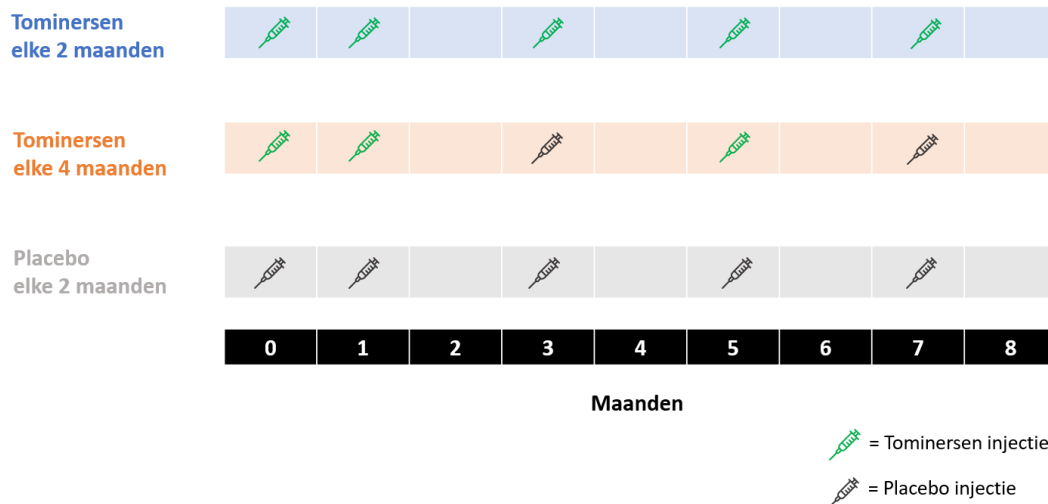
In het oorspronkelijke onderzoek waren 108 mensen opgenomen en zij kregen elke maand of elke 2 maanden tominersen. Op basis van nieuwe informatie uit een ander onderzoek werd het toedieningsschema van tominersen gewijzigd naar ofwel elke 2 maanden ofwel elke 4 maanden, en werden nieuwe mensen in het onderzoek opgenomen.

In het bijgewerkte onderzoek kregen 781 mensen tominersen. Mensen werden door het toeval geselecteerd om elke 2 maanden of elke 4 maanden tominersen te krijgen.

De behandelgroepen waren:

- tominersen 120 mg elke 2 maanden
- tominersen 120 mg elke 4 maanden
- placebo elke 2 maanden.

**Opmerking:** Bij aanvang van het onderzoek kregen mensen in beide behandelgroepen met tominersen hun eerste dosis tominersen gevolgd door de tweede dosis na een maand. Mensen die elke 4 maanden tominersen kregen, kregen ook elke 2 maanden een placebo-injectie.



**Let op:** Deze afbeelding betreft alleen de eerste 8 maanden van toediening.

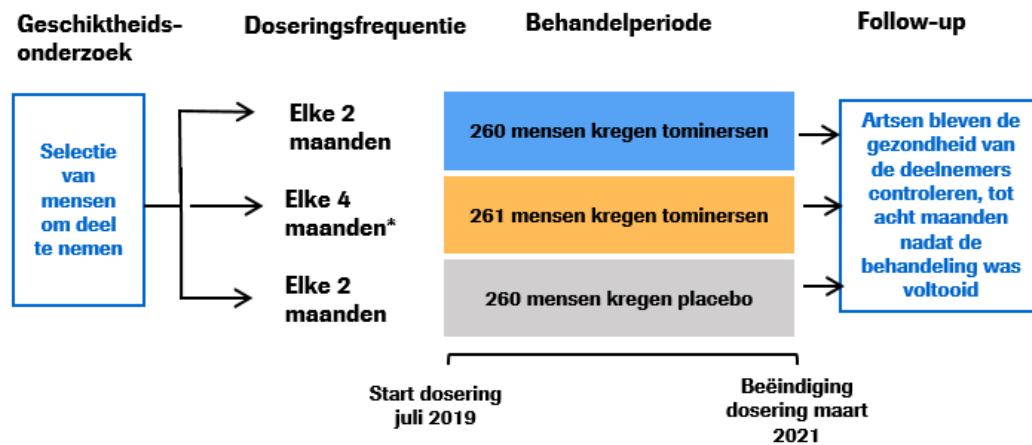
Bij alle groepen die met tominersen werden behandeld, werd tominersen of een placebo gegeven via een injectie in de onderrug ('lumbaalpunctie' of 'intrathecale injectie') om het geneesmiddel in het vocht rond de wervelkolom en de hersenen, ('hersenvocht' of 'liquor' genoemd) af te leveren. Het geneesmiddel stroomt dan naar de hersenen in dit vocht.

Oorspronkelijk was het de bedoeling dat mensen in dit onderzoek gedurende ongeveer 26 maanden tominersen of een placebo zouden krijgen. Omdat het onderzoek



vroegtijdig eindigde, kreeg ongeveer 70% van de mensen gedurende gemiddeld 69 weken (15 maanden) tominersen of een placebo toegediend.

Hieronder vindt u meer informatie over wat er in het onderzoek is gebeurd.



\* Deze behandelgroep kreeg elke 2 maanden een placebo-injectie.

## 4. Wat waren de resultaten van het onderzoek?

In deze rubriek worden alleen de belangrijkste resultaten van het onderzoek weergegeven. U vindt informatie over alle andere resultaten op de websites aan het einde van het onderzoek (zie [“Waar kan ik meer informatie vinden?”](#)).

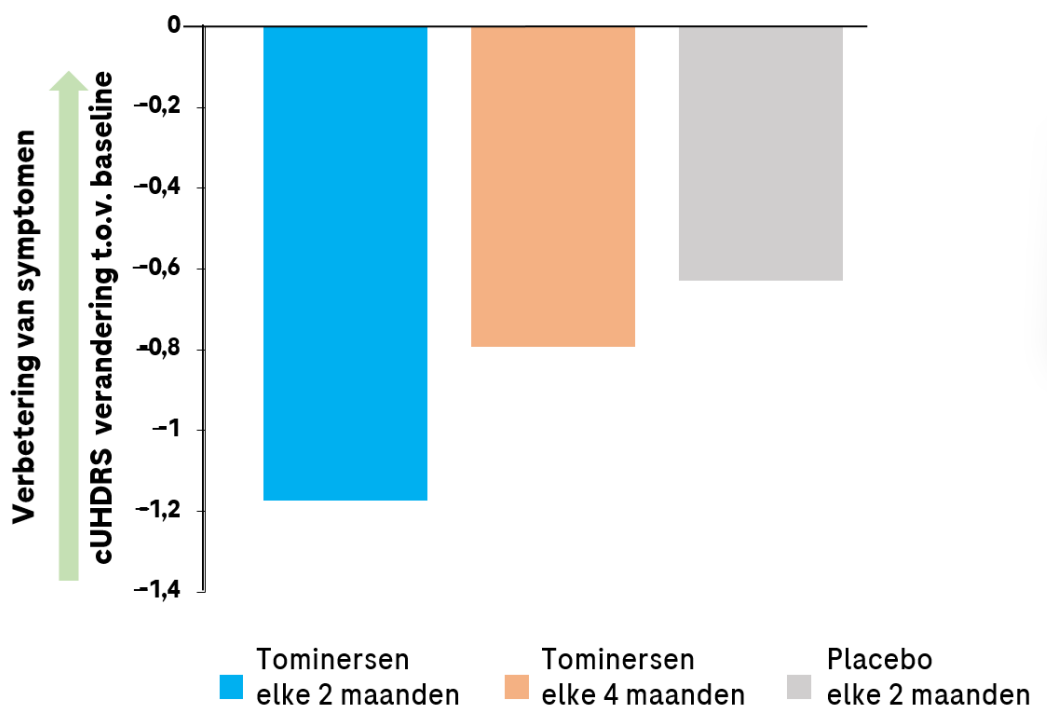
**Vraag 1:** Kan tominersen de snelheid vertragen waarmee HD verergert bij personen met HD, door hun bewegingen, functionele vermogen en denkvermogen te meten met behulp van een gemeenschappelijke algemene HD-beoordelingsschaal (cUHDRS of TFC)?

Onderzoekers wilden weten wat het effect van tominersen was op de cUHDRS- of TFC-scores.

De belangrijkste bevinding was dat de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg na 69 weken geen voordelen had ten opzichte van de placebogroep. Het leek erop dat die mensen het slechter deden dan de mensen in de placebogroep. Personen die elke 4 maanden tominersen kregen, hadden vergelijkbare resultaten met degenen die een placebo kregen.

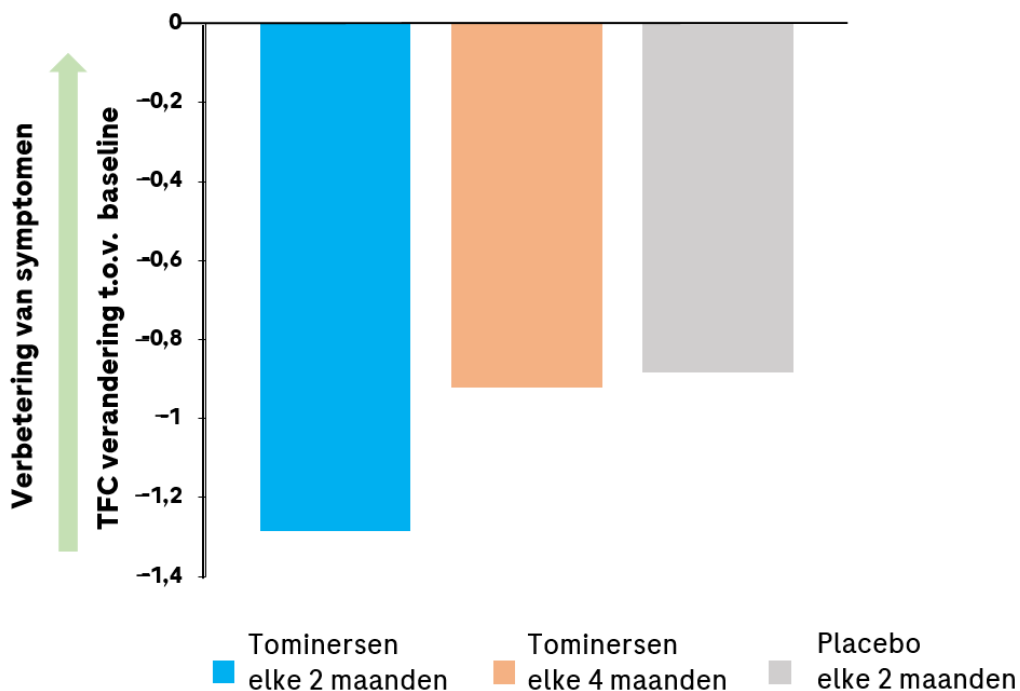
- De cUHDRS- en TFC-scores na 69 weken waren slechter voor de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg dan voor de groep die placebo kreeg.
- De cUHDRS- en TFC-scores voor de groep die elke 4 maanden tominersen kreeg, waren na 69 weken vergelijkbaar met die in de placebogroep.

### cUHDRS-score in week 69 in alle behandelgroepen



---

## TFC-score in week 69 in alle behandelgroepen



### Vraag 2: Kan tominersen de snelheid vertragen waarmee HD verslechtert door te kijken naar afzonderlijke metingen van beweging (TMS), denken (SDMT, SWR) en algehele symptomen (CGI-S)?

Onderzoekers wilden weten welk effect tominersen had op de TMS-, SDMT-, SWR- en CGI-S-scores in week 69.

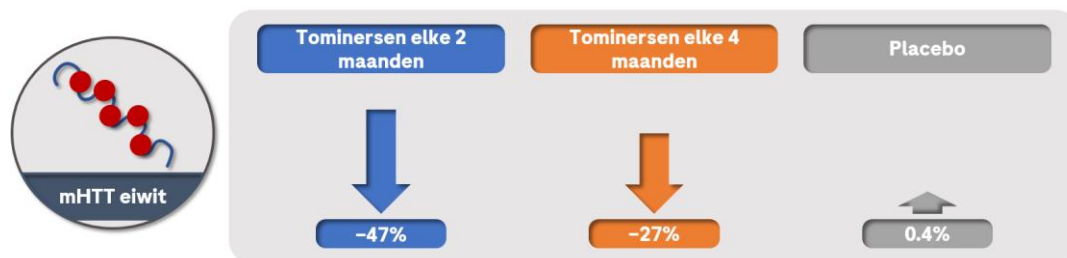
- De SDMT- en SWR-scores voor de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg, waren slechter dan voor de placebogroep. Dit betekent dat de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg gemiddeld slechter presteerde dan de placebogroep op de metingsschalen voor hun denken en hun vermogen om informatie te verwerken.
- De TMS-scores voor de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg, waren vergelijkbaar met de placebogroep. Dit betekent dat de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg vergelijkbare scores had als de placebogroep op de metingsschaal voor hun vermogen om te bewegen.
- De CGI-S-scores voor de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg, waren vergelijkbaar met de placebogroep. Dit betekent dat de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg vergelijkbare scores had als de placebogroep op de metingsschaal voor algehele ziekteprogressie.
- De TMS-, SDMT-, SWR- en CGI-S-scores voor de groep die elke 4 maanden tominersen kreeg, waren vergelijkbaar met de placebogroep. Dit betekent dat de groep die elke 4 maanden tominersen kreeg vergelijkbare scores had als de

placebogroep op de meetschalen voor hun vermogen om te bewegen, na te denken en informatie te verwerken en hun algehele ziekteprogressie.

### Vraag 3: Hoe verandert tominersen de hoeveelheid ongewenst mHTT-eiwit in het hersenvocht?

Tominersen was ontwikkeld om de hoeveelheid mHTT-eiwit die personen met HD aanmaken, te verminderen. De onderzoekers wilden bestuderen hoeveel mHTT-eiwit er na 69 weken aanwezig was in het hersenvocht van personen met HD die elke 2 maanden of elke 4 maanden met tominersen of met een placebo waren behandeld.

- In week 69 was de concentraties mHTT-eiwit gedaald met 47% in de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg en met 27% in de groep die elke 4 maanden tominersen kreeg, en was de concentratie gestegen met 0,4% in de placebogroep.



**Opmerking:** Pijlen die naar beneden wijzen, geven een daling weer in de concentratie mHTT-eiwit. De pijl naar boven wijst op een stijging in de concentratie mHTT-eiwit.

### Vraag 4: Hoe verandert tominersen de hoeveelheid NfL-eiwitten in het hersenvocht?

Verhoogde concentraties NfL-eiwit tonen aan dat er letsel is aan de neuronen van de hersenen, wat kan wijzen op schade aan de hersenen. De onderzoekers wilden weten wat het effect van tominersen op het NfL-eiwit was in week 69.

- In week 69 was de concentratie NfL-eiwit in het hersenvocht gestegen met 10% in de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg, gedaald met 3% in de groep die elke 4 maanden tominersen kreeg en gestegen met 6% in de placebogroep.
- Vergeleken met de placebogroep was er een stijging van 4% in de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg en een daling van 9% in de groep die elke 4 maanden tominersen kreeg.
- In week 21 was de concentratie NfL-eiwit in de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg gestegen, maar daalde geleidelijk weer naar vergelijkbare concentraties met de placebogroep.



**Opmerking:** Pijlen die naar boven wijzen, geven een toename van de concentratie NfL-eiwit in het hersenvocht weer. De pijl naar beneden wijst op een daling in de concentratie NfL-eiwit.

### Vraag 5: Heeft tominersen veranderingen veroorzaakt in de omvang van de hersenventrikels?

Onderzoekers wilden weten of tominersen een verandering in de omvang van de hersenventrikels veroorzaakte tussen het begin van het onderzoek en week 69 van het onderzoek.

- In week 69 nam het **ventrikelvolume** in de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg met 19% toe, in de groep die elke 4 maanden tominersen kreeg met 13% en in de placebogroep met 9%.
- Vergeleken met de placebogroep nam het ventrikelvolume in de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg met 11% toe en in de groep die elke 4 maanden tominersen kreeg met 5%.
- Het is niet duidelijk wat de oorzaak en betekenis van deze toenames in ventrikelvolume zijn.



**Opmerking:** Pijlen die naar boven wijzen, vertegenwoordigen een toename in ventrikelvolume.

**Ventrikelvolume** heeft betrekking op de omvang van de ventrikels.

## 5. Wat waren de bijwerkingen?

Bijwerkingen zijn medische problemen (zoals duizeligheid) die zich voordoen tijdens het onderzoek. Dit kunnen ook bijwerkingen zijn die niet door het onderzoeksmiddel veroorzaakt worden.

- Aangezien de onderzoeksarts niet weet of de persoon de placebo neemt of het geneesmiddel, worden alle mogelijke gezondheidsproblemen (bijv. hoofdpijn of vallen) geteld als bijwerkingen. In het geval van de placebo werden deze bijwerkingen echter niet veroorzaakt door het geneesmiddel. Dit is de normale manier voor het tellen van bijwerkingen.
- Ze worden in deze samenvatting beschreven omdat ze het vaakst werden gemeld in het onderzoek.
- De meeste mensen in dit onderzoek kregen ten minste één bijwerking.
- Niet alle mensen hadden alle bijwerkingen die in deze samenvatting vermeld staan.
- Het is belangrijk om te weten dat de bijwerkingen die we hieronder opnoemen bij dit ene onderzoek horen. Daarom kunnen deze bijwerkingen anders zijn dan de bijwerkingen in andere onderzoeken.
- Mensen kunnen ook meer dan één bijwerkingen krijgen.

**Opmerking:** Het verband tussen tominersen en de oorzaak van deze bijwerkingen is nog niet volledig vastgesteld.

Ernstige en vaak voorkomende bijwerkingen die tijdens het onderzoek optraden, worden in de volgende rubrieken vermeld.

### Ernstige bijwerkingen

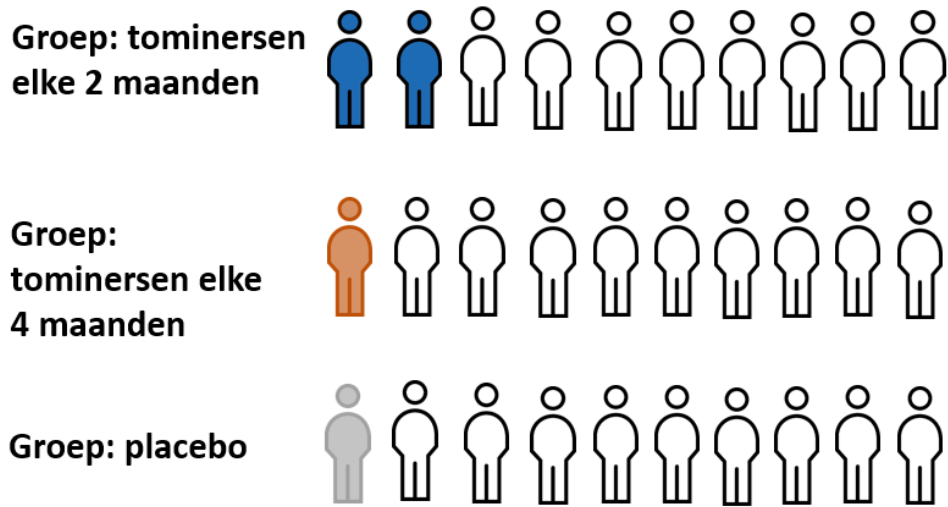
Een bijwerking wordt als 'ernstig' beschouwd als deze levensbedreigend is, als de persoon met de bijwerking hiervoor in het ziekenhuis moet worden behandeld, als de bijwerking langdurige problemen veroorzaakt of tot de dood leidt, of als deze medisch belangrijk wordt geacht. Ernstige bijwerkingen kunnen bijwerkingen zijn die niet door het onderzoeksmiddel veroorzaakt worden.

Tijdens dit onderzoek was het aantal ernstige bijwerkingen in de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg groter dan in de groep die elke 4 maanden tominersen kreeg en dan in de placebogroep. Dit omvatte ook bijwerkingen die mogelijk niet door het tominersen werden veroorzaakt. In elke groep was het aantal mensen bij wie ernstige bijwerkingen optraden:

- 48 van de 260 mensen (19%) in de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg
- 25 van de 261 mensen (10%) in de groep die elke 4 maanden tominersen kreeg
- 34 van de 260 mensen (13%) in de placebogroep.

---

## Percentage mensen met ernstige bijwerkingen



In de tabel hieronder staat een overzicht van de ernstige bijwerkingen. <b>Ernstige bijwerkingen gemeld in dit onderzoek*</b>	<b>Groep die tominersen kreeg elke 2 maanden</b> (260 mensen in totaal)	<b>Groep die tominersen kreeg elke 4 maanden</b> (261 mensen in totaal)	<b>Placebogroep</b> (260 mensen in totaal)
Zelfmoordpoging	2% (5 van de 260)	0,4% (1 van de 261)	1% (3 van de 260)
Zelfmoordgedachten	1% (2 van de 260)	0,4% (1 van de 261)	0,4% (1 van de 260)
Symptomen na de lumbaalpunctie zoals pijn, hoofdpijn en misselijkheid	1% (3 van de 260)	0% (0 van de 261)	0,4% (1 van de 260)
Vallen	0,4% (1 van de 260)	0% (0 van de 261)	1% (2 van de 260)
Bovenarmbreuk	0,4% (1 van de 260)	0,4% (1 van de 261)	0,4% (1 van de 260)
Bloeding tussen de schedel en de hersenen (subduraal hematoom)	1% (3 van de 260)	0% (0 van de 261)	0% (0 van de 260)
Scheenbeenbreuk	0,4% (1 van de 260)	0% (0 van de 261)	1% (2 van de 260)

\* Als die bijwerking was opgetreden bij meer dan twee mensen in een onderzoeksgroep.

Mensen kunnen ook meer dan één bijwerking hebben en ze kunnen zowel ernstige als niet-ernstige bijwerkingen hebben.

Er waren enkele mensen in het onderzoek die overleden door bijwerkingen die mogelijk verband hielden met het onderzoeksmiddel. Dit waren:

- 1 van de 260 mensen in de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg, overleed aan [asfyxie](#).
- 2 van de 261 mensen in de groep die elke 4 maanden tominersen kreeg, overleden door onbekende oorzaak en een hartaanval.



- 3 van de 260 mensen in de placebogroep overleden aan euthanasie, zelfmoord en verstikking.

Tijdens het onderzoek heeft een aantal personen beslist om te stoppen met het geneesmiddel vanwege de bijwerkingen:

- 6 van de 260 mensen in de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg
- 4 van de 261 mensen in de groep die elke 4 maanden tominersen kreeg
- 3 van de 260 mensen in de placebogroep.

---

**Asfyxie** is een toestand waarbij het lichaam onvoldoende zuurstof krijgt.

### **Vaakst voorkomende bijwerkingen**

---

Ongeveer 9 op de 10 mensen in de tominersen- en placebogroepen hadden een bijwerking die niet als ernstig werd beschouwd.

De meest voorkomende bijwerkingen die bij meer dan 5% van de mensen werden gemeld, worden in de onderstaande tabel weergegeven. Dit zijn de meest voorkomende bijwerkingen in alle behandelgroepen. Sommige personen hebben meer dan één bijwerking gehad. Dit betekent dat ze in meer dan één rij in de tabel opgenomen zijn.

<b>Vaakst voorkomende bijwerkingen die in dit onderzoek werden gemeld*</b>	<b>Groep die tominersen kreeg elke 2 maanden</b> (260 mensen in totaal)	<b>Groep die tominersen kreeg elke 4 maanden</b> (261 mensen in totaal)	<b>Placebogroep</b> (260 mensen in totaal)
Vallen	25% (66 van de 260)	23% (61 van de 261)	30% (77 van de 260)
Hoofdpijn en zich onwel voelen na de lumbaalpunctie	10% (27 van de 260)	7% (18 van de 261)	8% (21 van de 260)
Pijn van de procedure	9% (23 van de 260)	8% (21 van de 261)	9% (22 van de 260)
Blauwe plekken (bloeduitstorting)	5% (14 van de 260)	5% (14 van de 261)	7% (18 van de 260)
Hoofdpijn	24% (61 van de 260)	22% (57 van de 261)	23% (59 van de 260)
Duizeligheid	8% (20 van de 260)	8% (22 van de 261)	7% (17 van de 260)
Verkoudheid (nasofaryngitis)	14% (36 van de 260)	10% (27 van de 261)	17% (44 van de 260)
Rugpijn	21% (55 van de 260)	22% (57 van de 261)	19% (48 van de 260)
Pijn in een of meer gewrichten van het lichaam (artralgie)	7% (18 van de 260)	4% (11 van de 261)	9% (22 van de 260)
Pijn in de ledematen	7% (19 van de 260)	5% (14 van de 261)	6% (15 van de 260)
Pijn op de prikplaats	9% (23 van de 260)	5% (13 van de 261)	9% (24 van de 260)
Diarree	7% (17 van de 260)	6% (15 van de 261)	7% (19 van de 260)
Braken	5% (14 van de 260)	6% (16 van de 261)	6% (16 van de 260)
Misselijkheid	5% (12 van de 260)	5% (13 van de 261)	6% (15 van de 260)

\* Als 5 % (1 op de 20) of meer mensen deze bijwerking ervaren hebben.

## Andere bijwerkingen

U kunt informatie vinden over andere bijwerkingen (niet getoond in bovenstaande rubrieken) op de websites aan het einde van deze samenvatting. Zie [“Waar kan ik meer informatie vinden?”](#).

## 6. Hoe heeft dit onderzoek de wetenschap geholpen?

De hier gepresenteerde informatie is afkomstig van één onderzoek bij 791 personen met HD in de manifeste fase. Deze resultaten hielpen onderzoekers meer te weten te komen over de werkzaamheid en veiligheid van tominersen bij HD.

Uit dit onderzoek bleek dat 120 mg tominersen elke 2 of elke 4 maanden niet werkzaam was voor het vertragen van de ziekteprogressie in deze groep personen met HD. In dit onderzoek kregen mensen elke 2 maanden of elke 4 maanden tominersen of een placebo. Over het geheel genomen toonden de resultaten aan dat de mensen die elke 2 maanden tominersen kregen, slechtere ziekteresultaten hadden dan degenen die een placebo kregen. Mensen die elke 4 maanden tominersen kregen, hadden resultaten die vergelijkbaar waren met die van de personen die een placebo kregen.

Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld. Ongeveer 1 op de 5 mensen (48 van de 260 mensen) in de groep die elke 2 maanden tominersen kreeg, had ernstige bijwerkingen, vergeleken met ongeveer 1 op de 10 mensen (25 van de 261 mensen) in de groep die elke 4 maanden tominersen kreeg, en ongeveer 1 op de 10 mensen (34 van de 260 mensen) in de placebogroep.

De meest voorkomende bijwerkingen in alle behandelgroepen waren: vallen, hoofdpijn en zich onwel voelen na de lumbaalpunctie; pijn van de injectieprocedure; blauwe plekken (bloeduitstorting), hoofdpijn; duizeligheid; verkoudheid (nasofaryngitis); rugpijn; pijn in een of meer gewrichten in het lichaam (artralgie); pijn in de ledematen; pijn op de prikplaats; diarree; braken; en misselijkheid.

Over het algemeen bereikte dit onderzoek niet het doel van het vertragen van de verergering van HD. Toch wilden de onderzoekers weten of tominersen nut heeft gehad voor mensen die deelnamen aan het onderzoek. Om deze vraag te beantwoorden hebben de onderzoekers na afloop van het onderzoek de gegevens verder bekeken; dit heet een *‘post hoc’* analyse. De onderzoekers splitsen de gegevens precies in twee, gebaseerd op de leeftijd van de mensen (ouder of jonger dan 48 jaar) en de [CAG- age product \(CAP\)-score](#) (hoge CAP-score versus lage CAP-score; CAP-score is een maat die door artsen en wetenschappers wordt gebruikt en die rekening houdt met de leeftijd van een persoon en het aantal CAG-repeats (herhalingen). Het is een manier om de levenslange blootstelling van een persoon te schatten aan de schadelijke effecten van het mutante HD-gen). De onderzoekers verdeelden de gegevens vervolgens in vier verschillende groepen, zogeheten ‘subgroepen’. Dit waren: lage leeftijd/lage CAP, lage leeftijd/hoge CAP, hoge leeftijd/lage CAP en hoge leeftijd/hoge CAP.

Uit de resultaten van de *post-hoc* analyse bleek dat van de personen die elke 4 maanden tominersen kregen, degenen in de subgroep met **lage leeftijd en met lage CAP mogelijk enig voordeel hadden van tominersen**. Hun cUHDRS- en TFC-scores waren iets beter vergeleken met de groep die placebo kreeg.

Belangrijk is dat *post-hoc* analyses worden uitgevoerd nadat gegevens zijn gezien, wat betekent dat deze bevindingen niet definitief zijn en slechts toeval kunnen zijn en daarom bevestigd moeten worden. Resultaten van dit onderzoek hebben de onderzoekers ertoe aangezet om verder te kijken naar de effecten van tominersen bij jongere volwassenen in eerdere stadia van HD.

Geen enkel onderzoek kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel. Er zijn veel personen in veel onderzoeken nodig om alle benodigde informatie te achterhalen. De resultaten uit dit onderzoek kunnen verschillen van die van andere onderzoeken naar hetzelfde geneesmiddel.

**Dit betekent dat u geen beslissingen moet nemen op basis van alleen deze samenvatting. Praat altijd met uw arts voordat u beslissingen neemt over uw behandeling.**

## 7. Zijn er plannen voor andere onderzoeken?

Hoewel dit een fase 3-onderzoek was waarin werd gekeken naar hoe werkzaam en veilig tominersen was bij personen met HD in de manifeste fase, **hebben de bevindingen van dit onderzoek ertoe geleid dat de onderzoekers tominersen verder hebben onderzocht in een fase 2-onderzoek met de naam GENERATION HD2, dat tot doel heeft te kijken naar lagere dosissen tominersen bij jongere volwassenen in een eerder stadium van HD.**



**Biomarkers** zijn tekenen of stoffen in het lichaam die ons iets vertellen over een ziekteproces.

## 8. Waar kan ik meer informatie vinden?

Op de onderstaande websites kunt u meer informatie vinden over dit onderzoek:

- Dit onderzoek:

<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>

- Fase 1/2a-onderzoek:

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02519036?term=NCT02519036&rank=1>

- Open-label verlenging van het fase 1/2a-onderzoek:

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03342053?term=NCT03342053&rank=1>

- HD Natural History Study (Onderzoek naar de natuurlijke geschiedenis van HD):

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03664804?term=NCT03664804&rank=1>

- GEN-PEAK:

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04000594?term=NCT04000594&rank=1>

## Met wie kan ik contact opnemen als ik vragen heb over dit onderzoek?

Als u na het lezen van deze samenvatting nog vragen heeft:

- ga naar het ForPatients-platform en vul het contactformulier in:

<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/hd/a-study-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-intrathe-26435.html>

- Heeft u nog vragen over de inhoud van deze samenvatting van het klinisch onderzoek? Neem contact op met de medische informatie van Roche in uw land via het bovenstaande contactformulier. Wilt u meer informatie over de ziekte van Huntington en over ondersteuning die binnen uw gemeenschap voor u en uw familie beschikbaar kan zijn? Neem contact op met uw plaatselijke patiëntenvereniging.

Heeft u aan dit onderzoek deelgenomen en heeft u vragen over de resultaten?

- Praat met de onderzoeksarts of het personeel in het onderzoeksziekenhuis of -centrum.

Heeft u vragen over uw eigen behandeling?

- Praat met de arts die verantwoordelijk is voor uw behandeling.

## Wie heeft dit onderzoek georganiseerd en betaald?

---

Dit onderzoek is georganiseerd en betaald door F. Hoffmann-La Roche Ltd, met hoofdkantoor in Bazel, Zwitserland.

## Volledige titel van het onderzoek en andere identificerende informatie

---

De volledige titel van het onderzoek is: “Een onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van intrathecaal toegediend RO7234292 (RG6042) bij deelnemers met de ziekte van Huntington in de manifeste fase”.

- Dit onderzoek staat bekend als ‘GENERATION HD1’.
- Het protocolnummer voor dit onderzoek is: BN40423.
- De ClinicalTrials.gov identificatie voor dit onderzoek is: NCT03761849.
- Het EudraCT-nummer voor dit onderzoek is: 2018-002987-14.

## Verklarende woordenlijst

---

- **Asfyxie** is een toestand waarbij het lichaam onvoldoende zuurstof krijgt.
- **Biomarkers** zijn tekenen of stoffen in het lichaam die ons iets vertellen over een ziekteproces.
- **CAG** staat voor cytosine, adenine en guanine (drie van de vier bouwstenen van DNA). Personen met HD hebben een CAG-sequentie in hun DNA die te vaak wordt herhaald.
- **CAG-age product (CAP) score** is een meting die klinici en wetenschappers gebruiken, waarbij rekening gehouden wordt met de leeftijd van een persoon en het aantal CAG-repeats (herhalingen). Het is een manier om de levenslange blootstelling van een persoon te schatten aan de schadelijke effecten van het mutante huntingtine-gen.
- **Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)** is een schaal die door artsen wordt gebruikt om de ernst van de symptomen van een persoon in het algemeen te beoordelen.
- **De composite Unified Huntington's Disease Rating Scale (cUHDRS)** is een beoordelingsschaal waarmee drie dingen gemeten worden: beweging, vermogen om informatie te verwerken, en vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren. Deze schaal kan ook gebruikt worden om de progressie van HD te meten.
- **Werkzaamheid** betekent hoe goed een geneesmiddel werkt.
- **Een onafhankelijke data monitoring committee (iDMC)** is een commissie van neutrale, onafhankelijke deskundigen die om de 4 tot 6 maanden de onderzoeksgegevens beoordelen om de veiligheid van de deelnemers te waarborgen.
- **Intrathecale injectie** is een procedure waarbij een naald in de onderrug wordt ingebracht om een geneesmiddel in het hersenvocht te injecteren.
- **Lumbaalpunctie** is een procedure waarbij een naald in de onderrug wordt ingebracht, hetzij om een geneesmiddel in het hersenvocht te injecteren (intrathecale injectie), hetzij om een monster van hersenvocht te nemen.
- **HD in de manifeste** verwijst naar een stadium van HD waarin een persoon duidelijke motorische (bewegings)symptomen heeft.
- **Mutant huntingtine (mHTT) eiwit** is een toxisch, ongewenst eiwit dat hersencellen doet afsterven, de hersenen verhindert om normaal te werken, en dat HD-symptomen veroorzaakt.
- **Neurofilament light (NfL)- eiwit** is een type eiwit dat voorkomt in hersencellen en neuronen en dat een hoofdrol speelt in de celstructuur en het verzenden van signalen door het zenuwstelsel.
- **Bij een fase 3-onderzoek** wordt gekeken hoe werkzaam en veilig een nieuwe behandeling is bij een groter aantal personen en hoe de behandeling kan worden vergeleken met de behandeling die al beschikbaar is of met een placebo.
- **Placebo** is een stof die er hetzelfde uitziet als een geneesmiddel maar geen werkzame stof bevat. Het is een 'nep' behandeling die geen bekend fysiek effect heeft op het lichaam.
- **Gerandomiseerd** betekent dat een computer willekeurig beslist of deelnemers een placebo of het onderzoeksmiddel zullen krijgen.

- **Bijwerkingen** zijn medische problemen (zoals duizeligheid) die zich voordoen tijdens het onderzoek. Dit kunnen ook bijwerkingen zijn die niet door het onderzoeksmiddel veroorzaakt worden.
- **Stroop Word Reading (SWR)** is een test waarmee wordt gemeten hoeveel tijd een persoon nodig heeft om een bepaald aantal woorden te lezen.
- **Symbol Digit Modalities Test (SDMT)** is een test waarmee het vermogen van een persoon tot concentratie en beslissingname wordt gemeten.
- **Total Functional Capacity (TFC) -schaal** is een beoordelingschaal waarmee functioneren met HD gemeten wordt. Deze schaal wordt gebruikt ter beoordeling van het vermogen van een persoon om te werken, financiën te beheren, en huishoudelijke taken en zelfzorgtaken uit te voeren.
- **Total Motor Score (TMS)** is een test waarmee de bewegingen van een persoon worden gemeten.
- **Ventrikels** zijn de ruimtes in de hersenen die gevuld zijn met hersenvocht.
- **Ventrikelvolume** heeft betrekking op de omvang van de ventrikels.