

## Podsumowanie wyników

### GENERATION HD1: 2-letnie badanie oceniające stosowanie tominersenu u dorosłych pacjentów z chorobą Huntingtona

Pełny tytuł badania podano na końcu tego dokumentu.

#### Informacje o Podsumowaniu

Podsumowanie wyników badania klinicznego (zwanego w tym dokumencie „badaniem”) zostało opracowane dla:

- opinii publicznej oraz
- uczestników badania.

Podsumowanie oparto na informacjach, które były dostępne w czasie opracowywania dokumentu.

Badanie rozpoczęło się w lipcu 2019 r., a podawanie badanego leku zakończono wcześniej niż przewidywano, tj. w marcu 2021 r., ponieważ nie działał tak dobrze, jak się spodziewano. Podsumowanie to opracowano po zakończeniu badania.

Jedno badanie nigdy nie powie nam wszystkiego o zagrożeniach i korzyściach związanych ze stosowaniem danego leku. Dopiero udział wielu pacjentów w wielu badaniach pozwala zyskać wszystkie potrzebne informacje. Wyniki tego badania mogą się różnić od wyników innych badań oceniających ten sam lek.

**Oznacza to, że nie należy podejmować decyzji na podstawie tego jednego podsumowania – przed podjęciem jakiegokolwiek decyzji dotyczącej leczenia należy zawsze porozmawiać z lekarzem.**

#### Spis treści

1. Ogólne informacje o badaniu
2. Kto uczestniczył w badaniu?
3. Co działo się w trakcie badania?
4. Jakie są wyniki badania?
5. Jakie działania niepożądane występowały?
6. W jaki sposób badanie przyczyniło się do poszerzenia wiedzy?
7. Czy planuje się inne badania?
8. Gdzie można znaleźć więcej informacji?

#### Uczestnikom badania należą się podziękowania.

Osoby, które wzięły udział w badaniu, pomogły badaczom znaleźć odpowiedzi na ważne pytania dotyczące choroby Huntingtona – dziedzicznej, postępującej choroby mózgu powodującej problemy z myśleniem, nastrojem i poruszaniem. Ponadto badanie pomogło badaczom znaleźć odpowiedzi na ważne pytania dotyczące badanego leku – tominersenu

## Omówienie badania i jego wyników

- Badanie miało na celu ustalenie, czy stosowanie tominersenu (badanego leku) może spowolnić rozwój choroby Huntingtona ([czy jest skuteczny](#)) oraz jakie [działania niepożądane](#) powoduje u dorosłych pacjentów z chorobą Huntingtona.
- Tominersen podawano we wstrzyknięciu w dolną część kręgosłupa ([w nakłuciu lędźwiowym](#) czy [we wstrzyknięciu dooponowym](#)), do płynu otaczającego rdzeń kręgowy i mózg (nazywanego płynem mózgowo-rdzeniowym, PMR). Po podaniu badany lek wraz z tym płynem dociera do mózgu.
- W badaniu uczestniczyło 899 osób, u których zdiagnozowano [chorobę Huntingtona](#), w 18 krajach: Argentynie, Australii, Austrii, Kanadzie, Chile, Danii, Francji, Niemczech, Włoszech, Japonii, Holandii, Nowej Zelandii, Polsce, Rosji, Hiszpanii, Szwajcarii, Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych.
- Na początku do badania włączono 108 pacjentów, którzy przyjmowali tominersen co miesiąc lub co 2 miesiące. Na podstawie nowych informacji uzyskanych w innym badaniu schemat dawkowania tominersenu zmieniono i pacjenci przyjmowali lek co 2 miesiące lub co 4 miesiące; do badania włączano kolejne osoby.
- W zaktualizowanym badaniu, po zmianie schematu dawkowania, 791 pacjentów przyjmowało tominersen co 2 miesiące lub co 4 miesiące oraz [placebo](#) co 2 miesiące. Decyzję o tym, co i jak często będzie przyjmować każdy pacjent podejmowano losowo.
- W marcu 2021 r., na podstawie decyzji [Niezależnej Komisji ds. Monitorowania Danych \(IDMC\)](#), podawanie badanego leku w ramach badania GENERATION HD1 wstrzymano. Zalecenie opierało się na ogólnej ocenie, która polegała na zważeniu korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem tominersenu.
- Ocena skuteczności tominersenu opierała się na zmianach wyników w [złożonej ujednoczonej skali oceny nasilenia choroby Huntingtona \(cUHDRS\)](#) oraz [skali oceny całkowitej sprawności funkcjonalnej \(TFC\)](#). Przedstawione wyniki uzyskano w okresie do 69 tygodni (15 miesięcy).
- Badacze ustalili, że pacjenci przyjmujący tominersen co 2 miesiące uzyskali gorsze wyniki oceny nasilenia choroby niż pacjenci przyjmujący placebo. Grupa, która przyjmowała tominersen co 4 miesiące, uzyskała wyniki podobne jak grupa przyjmująca placebo.
- W przybliżeniu u 1 na 5 pacjentów (48 z 260 pacjentów) w grupie przyjmującej tominersen co 2 miesiące wystąpiły ciężkie działania niepożądane w porównaniu z 1 (w przybliżeniu) na 10 pacjentów (25 z 261 pacjentów) w grupie przyjmującej tominersen co 4 miesiące i w przybliżeniu 1 na 10 pacjentów (34 z 260 pacjentów) w grupie przyjmującej placebo. Oznacza to, że działania niepożądane czy ciężkie działania niepożądane mogły nie być spowodowane przez tominersen.

Złożona [ujednoczona skala oceny nasilenia choroby Huntingtona \(cUHDRS\)](#) to skala, według której ocenia się trzy rzeczy: ruch, zdolność przetwarzania informacji oraz zdolność wykonywania czynności życia codziennego. Można jej też używać do oceny progresji choroby.

[Skuteczność](#) oznacza, jak dobrze lek działa.

Niezależna Komisja ds. Monitorowania Danych ([iDMC](#)) to komisja, w skład której wchodzi neutralni, niezależni eksperci, którzy co 4–6 miesięcy przeglądają uzyskiwane w badaniu dane, żeby dopilnować bezpieczeństwa uczestniczących w nim pacjentów.

Podanie [dooponowe](#) to zabieg polegający na wkłuciu igły w dolną część kręgosłupa i podaniu leku do płynu mózgowo-rdzeniowego.

**Nakłucie łądźwiowe** to zabieg polegający na wkłuciu igły w dolną część kręgosłupa albo w celu podania leku do płynu mózgowo-rdzeniowego (podania dooponowego), albo w celu pobrania próbki płynu mózgowo-rdzeniowego. **Objawowa postać choroby Huntingtona** to etap jej rozwoju, w którym u pacjenta występują wyraźne objawy ruchowe (motoryczne).

Placebo to substancja, która wygląda tak samo jak lek, ale nie zawiera żadnego czynnego składnika. Jest to „pozorny” lek, który nie ma żadnego znanego fizycznego wpływu na organizm.

**Działania niepożądane** to problemy zdrowotne (takie jak zawroty głowy), które mogą się pojawić w trakcie badania. Należą do nich też działania niepożądane, które nie zostały spowodowane przez badany lek.

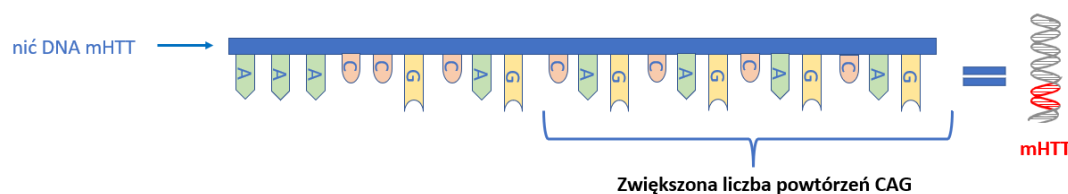
**Skala oceny całkowitej sprawności funkcjonalnej (TFC)** to skala oceny sprawności osoby cierpiącej na chorobę Huntingtona. Używa się jej do oceny zdolności pacjenta do pracowania, zarządzania finansami, wykonywania prac domowych i samoobsługi.

## 1. Ogólne informacje o badaniu

### Dlaczego przeprowadzono to badanie?

Choroba Huntingtona to rzadka choroba dziedziczna, która powoduje rozpad komórek nerwowych w mózgu, co z kolei powoduje problemy z myśleniem, nastrojem i poruszaniem.

U osób, które są nosicielami genu wywołującego chorobę Huntingtona, nawet jeśli nie występują u nich żadne objawy, dochodzi do kumulowania się białka nazywanego zmutowanym białkiem huntingtyna (mHTT). W rezultacie zaczynają się pojawiać objawy choroby Huntingtona. Białko mHTT jest toksyczną wersją naturalnie występującego białka zwanego białkiem huntingtyna (HTT). Do mutacji dochodzi w wyniku błędu w kwasie deoksyrybonukleinowym (DNA) – „instrukcji obsługi białek” organizmu. Błąd taki obejmuje nieprawidłowe wydłużenie segmentu DNA, tj. zwiększenie liczby „powtórzeń trójki nukleotydów CAG” (CAG oznacza cytozynę, adeninę i guaninę [tj. trzy z czterech „cegielek” budujących DNA]).



mHTT to toksyczne, zmutowane białko, które uniemożliwia prawidłowe funkcjonowanie mózgu i – wraz z postępowaniem choroby – może powodować zmniejszanie się objętości mózgu. To z kolei powoduje problemy z myśleniem, nastrojem i poruszaniem. Skutki choroby Huntingtona z czasem nasilają się, a chorzy zaczynają mieć problemy związane z niesprawnością i utratą niezależności. Na późniejszych etapach rozwoju choroby pacjenci mogą wymagać całodobowej opieki.

Choroba Huntingtona jest chorobą dziedziczną, co oznacza, że jest przekazywana dziecku przez rodzica. W przypadku każdego dziecka rodzica, u którego zdiagnozowano chorobę Huntingtona, ryzyko zachorowania wynosi 50%. Choroba Huntingtona występuje tak samo często u mężczyzn i u kobiet. Zwykle diagnozuje się ją między 30 a 50 rokiem życia, gdy u pacjenta pojawiają się problemy z poruszaniem. Choroba może się rozwinąć wcześniej, może też później. Zwykle prowadzi do śmierci w ciągu 15 lat od wystąpienia problemów z poruszaniem się. To najczęstszy scenariusz, ale każdy przypadek jest inny.

Nie ma dziś leku, dzięki któremu można by wyleczyć chorobę Huntingtona lub zatrzymać jej postępowanie. Obecnie działania koncentrują się na redukowaniu objawów wywoływanych przez białko mHTT, a nie na przyczynie powstawania białka mHTT. Badacze pracują jednak nad ustaleniem przyczyn rozwoju choroby Huntingtona, żeby opracować leki, które spowolnią jej postępowanie.

Opisywane badanie miało na celu ocenę badanego leku o nazwie tominersen, który opracowano w celu zmniejszenia stężenia białka HTT i niepożądanego białka mHTT (wywołującego chorobę Huntingtona) w mózgu. Badacze mieli nadzieję, że tominersen spowolni rozwój choroby lub nasilanie się jej objawów, a tym samym poprawi jakość życia pacjentów.

---

**CAG** oznacza cytozynę, adeninę i guaninę (trzy z czterech „cegielek” budujących DNA). U osób cierpiących na chorobę Huntingtona sekwencja CAG w DNA powtarza się zbyt często.

---

## Jaki lek stosowano w badaniu?

W badaniu stosowano przede wszystkim lek o nazwie tominersen.

- Nazwę leku wymawia się tak samo, jak się ją zapisuje.
- Tominersen opracowano, żeby ograniczyć wytwarzanie białka HTT, w tym niepożądanego białka mHTT.
- Jest badany, żeby sprawdzić, czy może spowolnić postępowanie choroby.

Tominersen porównywano z placebo.

- Placebo wyglądało tak samo jak tominersen, ale nie zawierało żadnego aktywnego składnika. Oznacza to, że z medycznego punktu widzenia nie miało żadnego wpływu na organizm.
- Badacze porównywali tominersen z placebo, żeby dowiedzieć się, jakie przynosi korzyści i jakie ma działania niepożądane.

---

## Czego chcieli się dowiedzieć badacze?

- Wcześniejsze badanie pokazało, że tominersen może obniżyć stężenie białka mHTT u osób cierpiących na chorobę Huntingtona i dlatego zdecydowano o przeprowadzeniu tego badania.
- W badaniu tym badacze chcieli sprawdzić, na ile skuteczne i bezpieczne jest stosowanie tominersenu u osób, u których wystąpiły objawy choroby Huntingtona.
- Chcieli też się dowiedzieć, czy będą występować różnice w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności tominersenu przyjmowanego co 2 miesiące w porównaniu z przyjmowaniem co 4 miesiące.

**Główne pytanie, na które chcieli odpowiedzieć badacze:**

1. Czy tominersen spowalnia nasilenie się objawów choroby Huntingtona? Odpowiedzi szukali, mierząc zdolności motoryczne, zdolność funkcjonowania i zdolność rozumowania na podstawie powszechnie stosowanej skali oceny nasilenia choroby Huntingtona (cUHDRS lub TFC).

### Inne pytania, na które chcieli odpowiedzieć badacze:

2. Czy tominersen spowalnia nasilenie się choroby Huntingtona? Odpowiedzi szukano, mierząc osobno zdolności motoryczne (TMS), zdolność rozumowania (SDMT, SWR) i objawy ogólne (CGI-S).
3. W jaki sposób tominersen zmienia stężenie niepożądanego białka mHTT w płynie mózgowo-rdzeniowym?
4. W jaki sposób tominersen zmienia stężenie białka łańcuchów lekkich neurofilamentów (NfL) w płynie mózgowo-rdzeniowym?
5. Czy tominersen spowodował jakiegokolwiek zmiany w objętości komórek mózgu?

---

Skala ogólnej oceny klinicznej – nasilenie objawów (CGI-S) to wykorzystywana przez klinicystów skala ogólnej oceny nasilenia objawów.

Białko łańcuchów lekkich neurofilamentów (NfL) to rodzaj białka, które występuje w komórkach mózgowych i neuronach i odgrywa kluczową rolę w strukturze komórki oraz przesyłaniu sygnałów w układzie nerwowym. Test czytania słów Stroopa (Stroop Word Reading, SWR) to test oceniający czas, w jakim dana osoba przeczyta określoną liczbę słów.

Test łączenia liczb i figur (SDMT) to test oceniający zdolność koncentracji i podejmowania decyzji.

Test funkcji motorycznych (TMS) to test pozwalający ocenić funkcje motoryczne pacjenta.

Komorę to przestrzenie w mózgu wypełnione płynem mózgowo-rdzeniowym.

### Jakiego rodzaju badaniem było to badanie?

---

Było to badanie fazy III. W badaniu fazy III dużej liczbie osób cierpiących na chorobę Huntingtona podawano tominersen lub placebo. Celem było dowiedzieć się, czy tominersen może spowalniać tempo nasilenia się choroby Huntingtona oraz jakie są jego działania niepożądane. Dzięki temu można zdecydować, czy lek można dopuścić do stosowania w leczeniu choroby Huntingtona.

Badanie było „randomizowane”. Oznacza to, że przydział pacjentów do grupy przyjmującej tominersen co 2 miesiące lub do grupy przyjmującej tominersen co 4 miesiące był losowy, z użyciem komputera. Losowy wybór częstości przyjmowania leku zapewnia większe prawdopodobieństwo, że w obu grupach pacjenci będą podobnie zróżnicowani (np. pod względem wieku czy pochodzenia etnicznego). Po losowym przydziale do grup pacjenci pozostawali w danej grupie do końca badania. Oprócz częstości przyjmowania leku wszystkie inne aspekty opieki we wszystkich grupach były jednakowe.

---

W badaniu fazy III ocenia się, na ile skuteczny i bezpieczny jest nowy lek w większej grupie pacjentów oraz porównuje się go z już dostępnymi lekami lub z placebo.

## Kiedy i gdzie prowadzono badanie?

Zgodnie z pierwotnym protokołem badanie rozpoczęto w styczniu 2019 r., jednak ze względu na wyniki innego badania badacze postanowili zmienić protokół i zaktualizować plan badania o nowy schemat dawkowania tominersenu. Zgodnie z poprawionym protokołem badanie rozpoczęto w lipcu 2019 r. i kontynuowano je do maja 2022 r. (kiedy to odbyła się ostatnia wizyta ostatniego pacjenta), choć podawanie leku przerwano wcześniej, już w marcu 2021 r. W Podsumowaniu przedstawiono wyniki uzyskane do marca 2021 r., kiedy to wstrzymano jego podawanie zgodnie z zaleceniami iDMC. Zalecenie opierało się na ogólnej ocenie, która polegała na zważeniu korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem tominersenu. Podsumowanie to opracowano po zakończeniu badania.

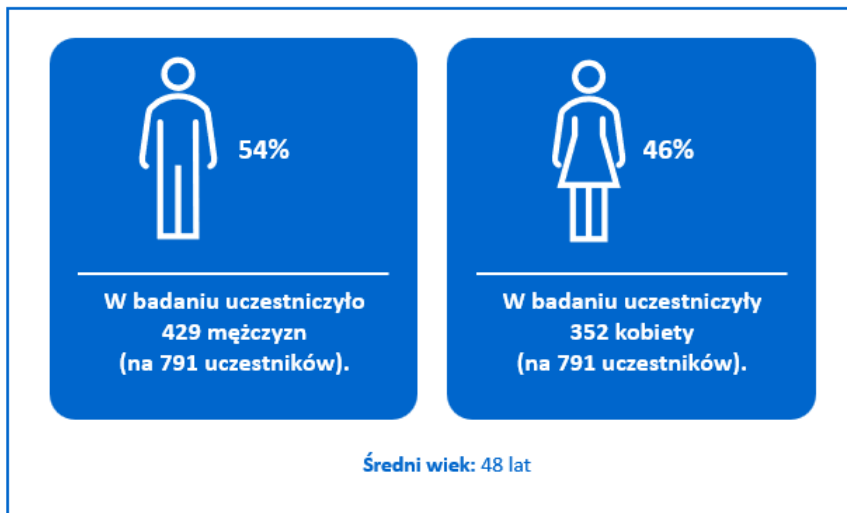
Badanie prowadzono w 97 ośrodkach badawczych w 18 krajach. Na mapie poniżej zaznaczono kraje, w których prowadzono badanie.



## 2. Kto uczestniczył w badaniu?

Zgodnie z pierwotnym protokołem w badaniu wzięło udział 108 pacjentów z jawną postacią choroby Huntingtona, natomiast zgodnie z poprawionym protokołem – 791 pacjentów z jawną postacią tej choroby. W badaniu wzięło udział łącznie 899 osób cierpiących na chorobę Huntingtona. Jednak z różnych powodów 10 osób nie przyjęło żadnego leku.

Więcej informacji na temat uczestników badania podano poniżej.



W badaniu mogły wziąć udział osoby spełniające następujące kryteria:	W badaniu nie mogły wziąć udziału osoby spełniające następujące kryteria:
 zdiagnozowana choroba Huntingtona	 dowolne poważne schorzenie (inne niż choroba Huntingtona)
 wiek 25–65 lat	 dowolne zakażenie wymagające antybiotykoterapii
 zachowana zdolność chodzenia i czytania	 kiedykolwiek rozpoznana migrena
	 ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę w trakcie badania lub w okresie 5 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku

### 3. Co działo się w trakcie badania?

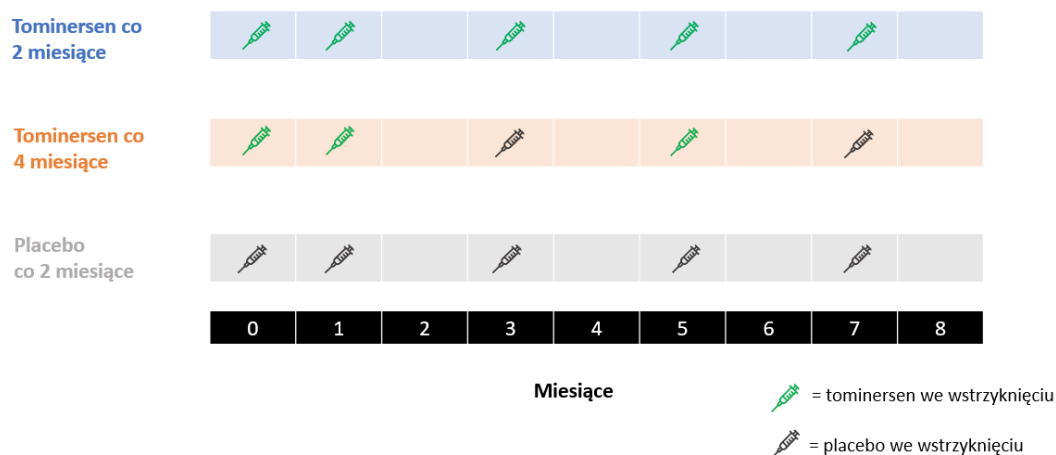
Na początku do badania włączono 108 pacjentów, którzy przyjmowali tominersen co miesiąc lub co 2 miesiące. Na podstawie nowych informacji uzyskanych w innym badaniu schemat dawkowania tominersenu zmieniono i pacjenci przyjmowali lek co 2 miesiące lub co 4 miesiące; do badania włączano kolejne osoby.

W zaktualizowanym badaniu 781 pacjentów przyjmowało tominersen. Pacjentom losowo przypisano przyjmowanie tominersenu co 2 miesiące lub co 4 miesiące.

Utworzono następujące grupy terapeutyczne:

- **tominersen 120 mg co 2 miesiące**
- **tominersen 120 mg co 4 miesiące**
- **placebo co 2 miesiące**

**Uwaga:** Na początku badania pacjenci w obu grupach terapeutycznych przyjmujących tominersen przyjęli pierwszą dawkę, a następnie drugą po upływie miesiąca. Pacjenci, którzy przyjmowali tominersen co 4 miesiące, przyjmowali też placebo we wstrzyknięciu co 2 miesiące.



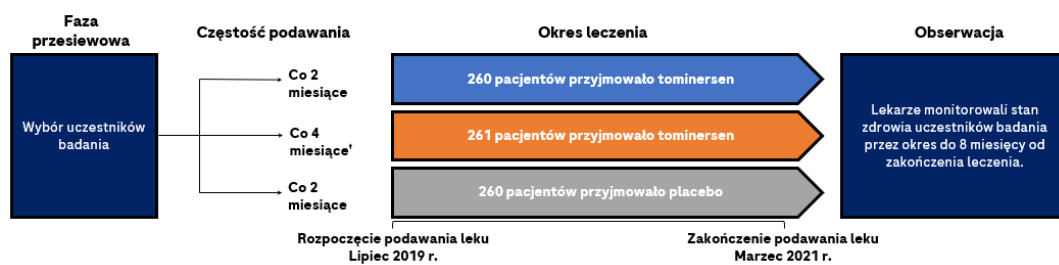
**Uwaga:** Na rycinie przedstawiono tylko pierwszych 8 miesięcy stosowania leku.

We wszystkich grupach przyjmujących tominersen badany lek lub placebo podawano we wstrzyknięciu w dolną część kręgosłupa (w nakłuciu lędźwiowym czy wstrzyknięciu dooponowym), do płynu otaczającego rdzeń kręgowy i mózg (nazywanego płynem mózgowo-rdzeniowym, PMR). Po podaniu lek wraz z płynem mózgowo-rdzeniowym dociera do mózgu.

Pierwotnie planowano, że uczestnicy badania będą przyjmować tominersen lub placebo przez około 26 miesięcy. Ze względu na przedwczesne zakończenie badania około 70% pacjentów przyjmowało tominersen lub placebo średnio przez 69 tygodni (15 miesięcy).



Poniżej przedstawiono więcej informacji dotyczących tego, co działo się w trakcie badania.



\*W tej grupie podawano placebo we wstrzyknięciu co 2 miesiące.

## 4. Jakie są wyniki badania?

W tej części przedstawiono tylko najważniejsze wyniki badania. Pozostałe wyniki badania można znaleźć stronach internetowych podanych na końcu tego dokumentu (patrz „Gdzie można znaleźć więcej informacji?”).

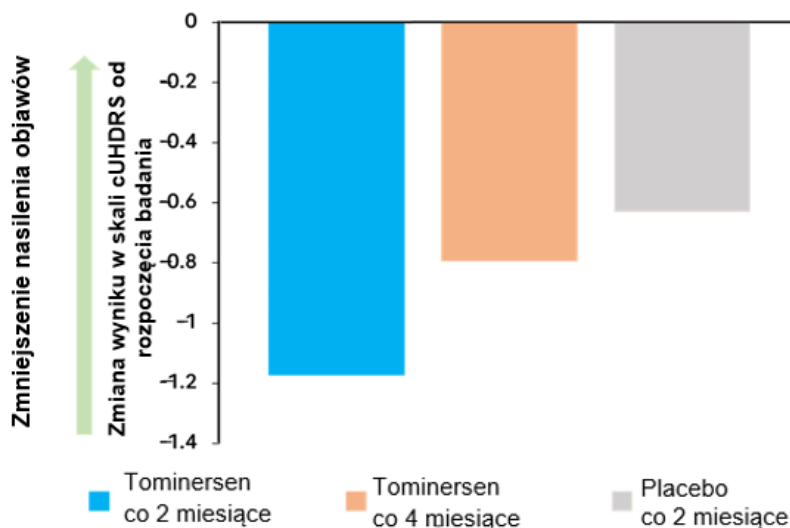
**Pytanie 1:** Czy tominersen spowalnia nasilenie się choroby Huntingtona? Odpowiedzi szukano, mierząc zdolności motoryczne i zdolność rozumowania na podstawie powszechnie stosowanej skali oceny nasilenia choroby Huntingtona (cUHDRS lub TFC).

Badacze chcieli się dowiedzieć, jak tominersen wpływa na wyniki uzyskiwane w skalach cUHDRS lub TFC.

Ustalili przede wszystkim, że po 69 tygodniach grupa przyjmująca tominersen co 2 miesiące nie odniosła żadnych korzyści w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Właściwie wydawało się, że pacjenci ci byli w gorszym stanie niż pacjenci w grupie przyjmującej placebo. Pacjenci, którzy przyjmowali tominersen co 4 miesiące, uzyskali takie same wyniki jak pacjenci, którzy przyjmowali placebo.

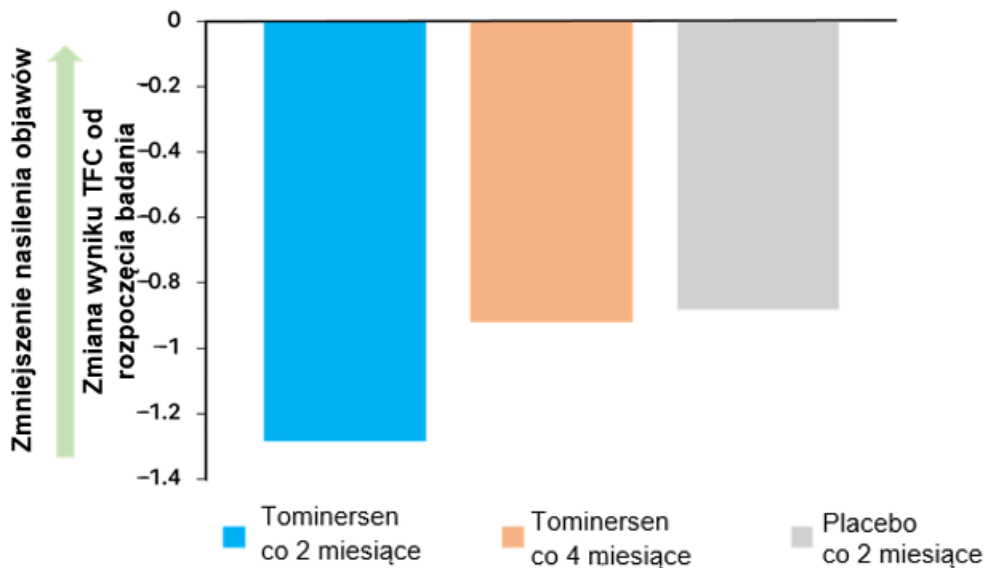
- Po 69 tygodniach wyniki w skalach cUHDRS i TFC w grupie przyjmującej tominersen co 2 miesiące były gorsze niż w grupie przyjmującej placebo.
- Po 69 tygodniach wyniki w skalach cUHDRS i TFC w grupie przyjmującej tominersen co 4 miesiące były podobne jak w grupie przyjmującej placebo.

### Wynik w skali cUHDRS po 69 tygodniach we wszystkich grupach



---

## Wynik w skali TFC po 69 tygodniach we wszystkich grupach



**Pytanie 2:** Czy tominersen spowalnia nasilenie się choroby Huntingtona? Odpowiedzi szukano, mierząc osobno zdolności motoryczne (TMS), zdolność rozumowania (SDMT, SWR) i objawy ogólne (CGI-S).

---

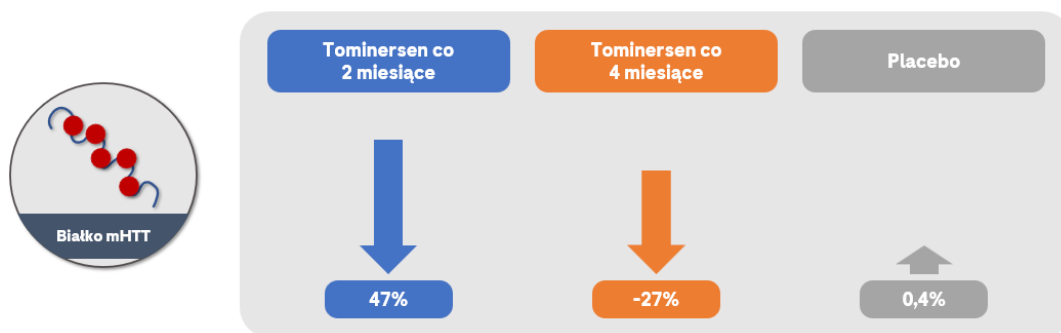
Badacze chcieli się dowiedzieć, jak tominersen wpływa na wyniki uzyskiwane w skalach TMS, SDMT, SWR i CGI-S po 69 tygodniach.

- Wyniki w testach SDMT i SWR w grupie przyjmującej tominersen co 2 miesiące były gorsze niż w grupie przyjmującej placebo. Oznacza to, że grupa przyjmująca tominersen co 2 miesiące uzyskała średnio gorsze wyniki niż grupa przyjmująca placebo w skalach oceniających zdolność rozumowania i przetwarzania informacji.
- Wyniki w skali TMS w grupie przyjmującej tominersen co 2 miesiące były podobne jak w grupie przyjmującej placebo. Oznacza to, że grupa przyjmująca tominersen co 2 miesiące uzyskała podobne wyniki jak grupa przyjmująca placebo w skalach oceniających zdolność poruszania się.
- Wyniki w skali CGI-S w grupie przyjmującej tominersen co 2 miesiące były podobne jak w grupie przyjmującej placebo. Oznacza to, że grupa przyjmująca tominersen co 2 miesiące uzyskała podobne wyniki jak grupa przyjmująca placebo w skali oceniającej ogólną progresję choroby.
- Wyniki w skalach TMS, SDMT i CGI-S w grupie przyjmującej tominersen co 4 miesiące były podobne jak w grupie przyjmującej placebo. Oznacza to, że grupa przyjmująca tominersen co 4 miesiące uzyskała podobne wyniki jak grupa przyjmująca placebo w skalach oceniających zdolność poruszania się, rozumowania i przetwarzania informacji, a także ogólnej progresji choroby.

**Pytanie 3:** W jaki sposób tominersen zmienia stężenie niepożądanego białka mHTT w płynie mózgowo-rdzeniowym?

Tominersen opracowano w celu zmniejszenia ilości białka mHTT wytwarzanego w organizmie osób cierpiących na chorobę Huntingtona. Badacze chcieli sprawdzić, ile białka mHTT będzie pozostawać w płynie mózgowo-rdzeniowym osób cierpiących na chorobę Huntingtona, które przyjmowały tominersen co 2 miesiące lub co 4 miesiące, lub placebo, po 69 tygodniach.

- Po 69 tygodniach stężenie białka mHTT zmniejszyło się o 47% w grupie przyjmującej tominersen co 2 miesiące i o 27% w grupie przyjmującej tominersen co 4 miesiące, a zwiększyło się o 0,4% w grupie przyjmującej placebo.

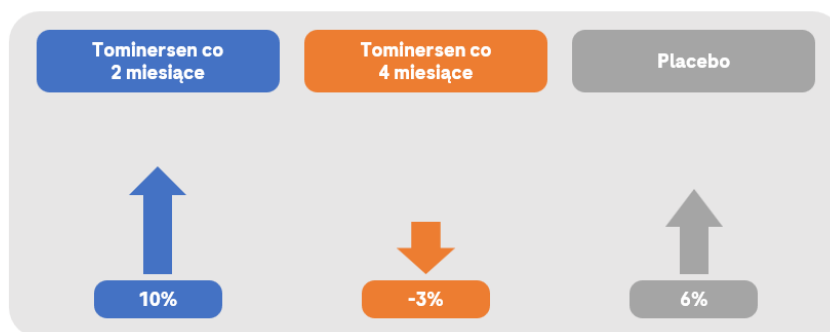


**Uwaga:** Strzałka skierowana w dół oznacza spadek stężenia białka mHTT. Strzałka skierowana w górę oznacza wzrost stężenia białka mHTT.

**Pytanie 4:** W jaki sposób tominersen zmienia stężenie niepożądanego białka NfL w płynie mózgowo-rdzeniowym?

Zwiększone stężenie białka NfL pokazuje, że doszło do uszkodzenia neuronów mózgowych, co może odzwierciedlać uszkodzenie mózgu. Badacze chcieli się dowiedzieć, jak tominersen wpływa na stężenie białka NfL po 69 tygodniach.

- Po 69 tygodniach stężenie białka NfL w płynie mózgowo-rdzeniowym zwiększyło się o 10% w grupie przyjmującej tominersen co 2 miesiące, zmniejszyło się o 3% w grupie przyjmującej tominersen co 4 miesiące i zwiększyło się o 6% w grupie przyjmującej placebo.
- W porównaniu z grupą przyjmującą placebo odnotowano wzrost o 4% w grupie przyjmującej tominersen co 2 miesiące i spadek o 9% w grupie przyjmującej tominersen co 4 miesiące.
- Po 21 tygodniach stężenie białka NfL w grupie przyjmującej tominersen co 2 miesiące zwiększyło się, ale potem stopniowo się zmniejszało, osiągając poziom podobny jak w grupie przyjmującej placebo.

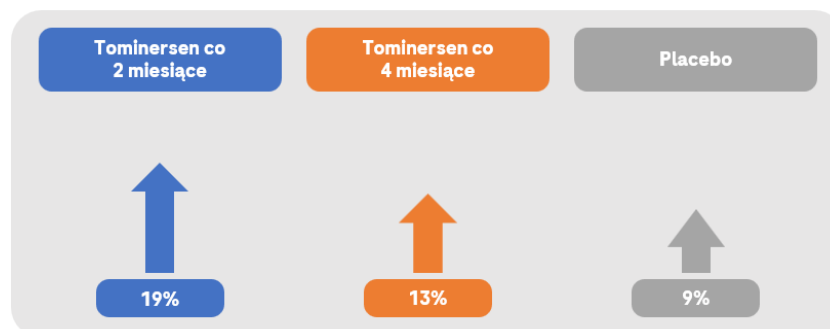


**Uwaga:** Strzałka skierowana w górę oznacza wzrost stężenia białka NfL w płynie mózgowo-rdzeniowym. Strzałka skierowana w dół oznacza spadek stężenia białka NfL.

### Pytanie 5: Czy tominersen powodował jakiegokolwiek zmiany w objętości komór mózgu?

Badacze chcieli się dowiedzieć, czy tominersen będzie powodować jakiegokolwiek zmiany w objętości komór mózgu w okresie od rozpoczęcia badania do końca tygodnia 69.

- Po 69 tygodniach **objętość komór** zwiększyła się o 19% w grupie przyjmującej tominersen co 2 miesiące, 13% w grupie przyjmującej tominersen co 4 miesiące i 9% w grupie przyjmującej placebo.
- W porównaniu z grupą przyjmującą placebo objętość komór zwiększyła się 11% w grupie przyjmującej tominersen co 2 miesiące i o 5% w grupie przyjmującej tominersen co 4 miesiące.
- Nie wiadomo, jaka jest przyczyna wzrostu objętości komór i jakie jest jego znaczenie.



**Uwaga:** Strzałka skierowana w górę oznacza wzrost objętości komór.

**Objętość komór** odnosi się do ich wielkości.

## 5. Jakie działania niepożądane występowały?

Działania niepożądane to problemy zdrowotne (takie jak zawroty głowy), które pojawiają się w trakcie badania. Mogą obejmować działania niepożądane, które nie zostały spowodowane przez badany lek.

- Ponieważ lekarz prowadzący badanie nie wie, czy dany pacjent przyjmuje placebo czy lek, wszystkie problemy zdrowotne występujące w trakcie badania (np. ból głowy czy upadek) zalicza do działań niepożądanych, choć jeśli pacjent przyjmował placebo wiadomo, że nie zostały spowodowane przez lek. To standardowa praktyka postępowania w przypadku działań niepożądanych.
- Działania niepożądane opisano w tym Podsumowaniu, ponieważ były najczęściej zgłaszane w trakcie badania.
- U większości pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane
- Nie wszystkie działania niepożądane wystąpiły u wszystkich uczestników badania.
- Należy pamiętać, że wymienione tu działania niepożądane dotyczą tylko jednego badania. Dlatego wymienione działania niepożądane mogą się różnić od działań niepożądanych odnotowanych w innych badaniach.
- U niektórych pacjentów wystąpiło więcej niż jedno działanie niepożądane.

**Uwaga:** Nie ustalono jeszcze dokładnie związku między tominersen a przyczyną występowania wymienionych działań niepożądanych.

Ciężkie i częste działania niepożądane występujące w trakcie badania wymieniono w kolejnych punktach.

### Ciężkie działania niepożądane

Działanie niepożądane uznaje się za ciężkie, jeśli zagraża życiu, wymaga leczenia w szpitalu lub powoduje długotrwałe problemy bądź zgon, lub jeśli uznaje się je za istotne. Ciężkie działania niepożądane mogą obejmować działania niepożądane, które nie zostały spowodowane przez badany lek.

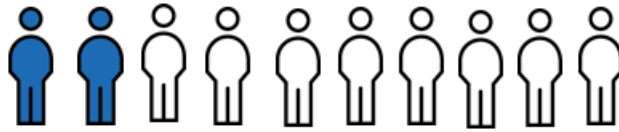
W trakcie badania liczba ciężkich działań niepożądanych była większa w grupie przyjmującej tominersen co 2 miesiące niż w grupie przyjmującej tominersen co 4 miesiące i grupie przyjmującej placebo. Dotyczy to również działań niepożądanych które mogły nie być spowodowane przez tominersen. Liczba pacjentów w każdej grupie, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane:

- 48 z 260 pacjentów (19%) w grupie przyjmującej tominersen co 2 miesiące
- 25 z 261 pacjentów (10%) w grupie przyjmującej tominersen co 4 miesiące
- 34 z 260 pacjentów (13%) w grupie przyjmującej placebo.

---

## Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane

Grupa przyjmująca  
tominersen  
co 2 miesiące



Grupa przyjmująca  
tominersen co 4  
miesiące



Grupa przyjmująca  
placebo



Zestawienie ciężkich działań niepożądanych zawarto w tabeli poniżej.

<b>Ciężkie działania niepożądane zgłaszane w trakcie badania*</b>	<b>Grupa przyjmująca tominersen co 2 miesiące</b> (łącznie 260 pacjentów)	<b>Grupa przyjmująca tominersen co 4 miesiące</b> (łącznie 261 pacjentów)	<b>Grupa przyjmująca placebo</b>  (łącznie 260 pacjentów)
Próba samobójcza	2% (u 5 z 260 pacjentów)	0,4% (u 1 z 261 pacjentów)	1% (u 3 z 260 pacjentów)
Myśli samobójcze	1% (u 2 z 260 pacjentów)	0,4% (u 1 z 261 pacjentów)	0,4% (u 1 z 260 pacjentów)
Objawy po nakłuciu lędźwiowym, takie jak ból, bóle głowy i nudności	1% (u 3 z 260 pacjentów)	0% (u 0 z 261 pacjentów)	0,4% (u 1 z 260 pacjentów)
Upadek	0,4% (u 1 z 260 pacjentów)	0% (u 0 z 261 pacjentów)	1% (u 2 z 260 pacjentów)
Złamanie ramienia	0,4% (u 1 z 260 pacjentów)	0,4% (u 1 z 261 pacjentów)	0,4% (u 1 z 260 pacjentów)
Krwawienie między czaszką a mózgiem (krwawk podtwardówkowy)	1% (u 3 z 260 pacjentów)	0% (u 0 z 261 pacjentów)	0% (u 0 z 260 pacjentów)
Złamanie kości piszczelowej	0,4% (u 1 z 260 pacjentów)	0% (u 0 z 261 pacjentów)	1% (u 2 z 260 pacjentów)

\*Jeśli działanie niepożądane wystąpiło u więcej niż dwóch pacjentów w dowolnej grupie.

U niektórych pacjentów wystąpiło więcej niż jedno działanie niepożądane, mogły też wystąpić zarówno ciężkie, jak i inne niż ciężkie działania niepożądane.

Kilku pacjentów uczestniczących w badaniu zmarło z powodu działań niepożądanych, które mogły być związane z badanym lekiem. Byli to następujący pacjenci:

- 1 z 260 pacjentów w grupie przyjmującej tominersen co 2 miesiące zmarł z powodu [asfiksji \(zamartwicy\)](#)



- 2 z 261 pacjentów w grupie przyjmującej tominersen co 4 miesiące zmarło z nieznannej przyczyny i z powodu zawału serca
- 3 z 260 pacjentów w grupie przyjmującej placebo zmarło w wyniku samobójstwa wspomaganego, samobójstwa i zadławienia.

W trakcie badania niektórzy pacjenci zdecydowali, że nie będą dłużej przyjmować badanego leku z powodu działań niepożądanych:

- 6 z 260 pacjentów w grupie przyjmującej tominersen co 2 miesiące
- 4 z 261 pacjentów w grupie przyjmującej tominersen co 4 miesiące
- 3 z 260 pacjentów w grupie przyjmującej placebo.

---

**Asfiksja (zamartwica)** to stan, w którym organizm nie ma wystarczająco tlenu.

### **Najczęstsze działania niepożądane**

---

U około 9 na 10 pacjentów w grupach przyjmujących tominersen i placebo wystąpiły działania niepożądane, których nie uznano za ciężkie.

Najczęstsze działania niepożądane odnotowane u co najmniej 5% pacjentów podano w tabeli poniżej. To są najczęstsze działania niepożądane występujące we wszystkich grupach. U niektórych pacjentów wystąpiło więcej niż jedno działanie niepożądane. Oznacza to, że zostali oni uwzględnieni w więcej niż jednym wierszu w tabeli.

<b>Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w czasie badania*</b>	<b>Grupa przyjmująca tominersen co 2 miesiące</b> (łącznie 260 pacjentów)	<b>Grupa przyjmująca tominersen co 4 miesiące</b> (łącznie 261 pacjentów)	<b>Grupa przyjmująca placebo</b> (łącznie 260 pacjentów)
Upadek	25% (u 66 z 260 pacjentów)	23% (u 61 z 261 pacjentów)	30% (u 77 z 260 pacjentów)
Ból głowy i złe samopoczucie po nakłuciu lędźwiowym	10% (u 27 z 260 pacjentów)	7% (u 18 z 261 pacjentów)	8% (u 21 z 260 pacjentów)
Ból spowodowany przez zabieg	9% (u 23 z 260 pacjentów)	8% (u 21 z 261 pacjentów)	9% (u 22 z 260 pacjentów)
Zasinienie (stłuczenie)	5% (u 14 z 260 pacjentów)	5% (u 14 z 261 pacjentów)	7% (u 18 z 260 pacjentów)
Ból głowy	24% (u 61 z 260 pacjentów)	22% (u 57 z 261 pacjentów)	23% (u 59 z 260 pacjentów)
Zawroty głowy	8% (u 20 z 260 pacjentów)	8% (u 22 z 261 pacjentów)	7% (u 17 z 260 pacjentów)
Przeziębienie (zapalenie nosa i gardła)	14% (u 36 z 260 pacjentów)	10% (u 27 z 261 pacjentów)	17% (u 44 z 260 pacjentów)
Ból pleców	21% (u 55 z 260 pacjentów)	22% (u 57 z 261 pacjentów)	19% (u 48 z 260 pacjentów)
Ból co najmniej jednego stawu	7% (u 18 z 260 pacjentów)	4% (u 11 z 261 pacjentów)	9% (u 22 z 260 pacjentów)
Ból kończyny	7% (u 19 z 260 pacjentów)	5% (u 14 z 261 pacjentów)	6% (u 15 z 260 pacjentów)
Ból w miejscu nakłucia lędźwiowego	9% (u 23 z 260 pacjentów)	5% (u 13 z 261 pacjentów)	9% (u 24 z 260 pacjentów)
Biegunka	7% (u 17 z 260 pacjentów)	6% (u 15 z 261 pacjentów)	7% (u 19 z 260 pacjentów)
Wymioty	5%	6%	6%

	(u 14 z 260 pacjentów)	(u 16 z 261 pacjentów)	(u 16 z 260 pacjentów)
Nudności	5% (u 12 z 260 pacjentów)	5% (u 13 z 261 pacjentów)	6% (u 15 z 260 pacjentów)

\*Jeśli działanie niepożądane wystąpiło co najmniej u 5% (1 na 20) pacjentów.

## Inne działania niepożądane

Więcej informacji na temat innych działań niepożądanych (niewymienionych w punktach powyżej) można znaleźć na stronach internetowych podanych na końcu tego Podsumowania – patrz punkt „[Gdzie można znaleźć więcej informacji?](#)”.

## 6. W jaki sposób badanie przyczyniło się do poszerzenia wiedzy?

Dane przedstawione w tym Podsumowaniu pochodzą z jednego badania, w którym uczestniczyło 791 pacjentów z jawną postacią choroby Huntingtona. Uzyskane wyniki pomogły badaczom uzyskać więcej informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tominersenu w leczeniu choroby Huntingtona.

Badanie pokazało, że podawanie tominersenu w dawce 120 mg co 2 lub co 4 miesiące nie jest skuteczne w spowalnianiu progresji choroby Huntingtona w tej grupie pacjentów. W ramach badania pacjenci przyjmowali tominersen co 2 lub co 4 miesiące lub placebo. Wyniki badania pokazują, że pacjenci przyjmujący tominersen co 2 miesiące uzyskali gorsze wyniki oceny nasilenia choroby w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. Pacjenci, którzy przyjmowali tominersen co 4 miesiące, uzyskali wyniki podobne jak pacjenci, którzy przyjmowali placebo.

Nie odnotowano żadnych nowych zagrożeń dla bezpieczeństwa. W przybliżeniu u 1 na 5 pacjentów (48 z 260 pacjentów) w grupie przyjmującej tominersen co 2 miesiące wystąpiły ciężkie działania niepożądane w porównaniu z 1 (w przybliżeniu) na 10 pacjentów (25 z 261 pacjentów) w grupie przyjmującej tominersen co 4 miesiące i w przybliżeniu 1 na 10 pacjentów (34 z 260 pacjentów) w grupie przyjmującej placebo.

Najczęstsze działania niepożądane występujące we wszystkich grupach: upadek, ból głowy i złe samopoczucie po nakłuciu lędźwiowym; ból spowodowany przez zabieg nakłucia; zasinienie (stłuczenie), ból głowy; zawroty głowy; przeziębienie (zapalenie nosa i gardła); ból pleców; ból co najmniej jednego stawu; ból kończyny; ból w miejscu nakłucia; biegunka; wymioty; oraz nudności.

Zasadniczo w badaniu nie osiągnięto zamierzonego celu, jakim było spowolnienie postępowania choroby Huntingtona. Niemniej badacze chcieli się dowiedzieć, czy tominersen może być pomocny dla uczestników badania. Aby odpowiedzieć na to pytanie po zakończeniu badania badacze przeanalizowali dane, tj. przeprowadzili analizę *post hoc*. Badacze podzielili dane na pół, na podstawie wieku pacjentów (powyżej i poniżej 48 roku życia) oraz iloczynu *liczba powtórzeń CAG x wiek (CAP)* (wysoka lub niska wartość iloczynu CAP; CAP to wykorzystywany przez klinicystów i naukowców wskaźnik uwzględniających wiek pacjenta i liczbę powtórzeń CAG; to jeden ze wskaźników

pozwalających oszacować narażenie pacjenta na szkodliwe skutki obecności zmutowanego genu powodującego chorobę Huntingtona). Następnie podzielili uzyskane dane na cztery grupy określane „podgrupami”: młodszy wiek/niska wartość CAP, młodszy wiek/wysoka wartość CAP, starszy wiek/niska wartość CAP i starszy wiek/wysoka wartość CAP.

Wyniki analizy *post hoc* pokazały, że spośród pacjentów, którzy przyjmowali tominersen co 4 miesiące, ci **w młodszym wieku, z podgrupy z niższym iloczynem CAP, mogli odnieść pewne korzyści ze stosowania tominersenu**. Wskaźniki cUHDRS i TFC u tych pacjentów były nieco lepsze niż w grupie przyjmującej placebo.

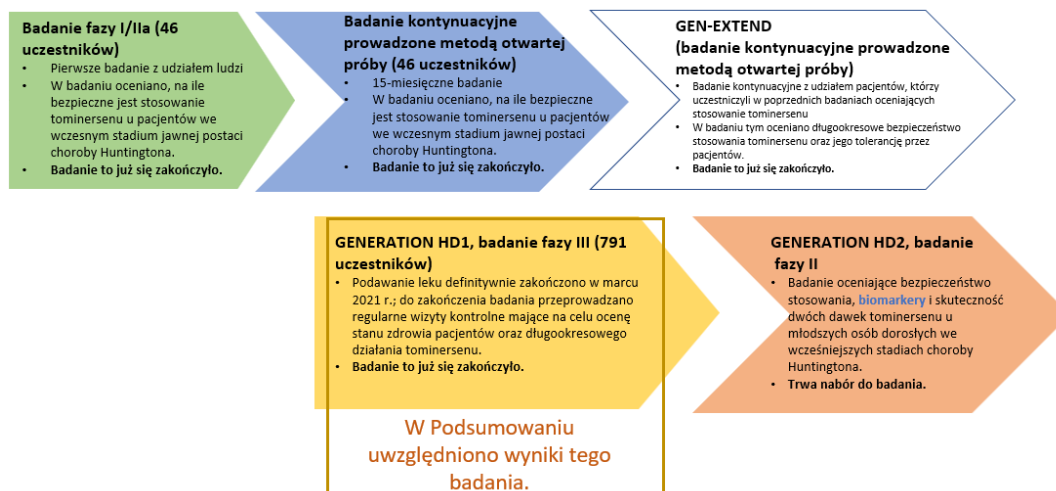
Należy pamiętać, że analizy *post hoc* przeprowadza się po uzyskaniu danych, co oznacza, że dane nie są ostateczne i mogły być przypadkowe, a zatem wymagają potwierdzenia. Wyniki badania skłoniły badaczy do dalszych badań nad działaniem tominersenu u młodszych osób dorosłych we wcześniejszych stadiach choroby Huntingtona.

Jedno badanie nigdy nie powie nam wszystkiego o zagrożeniach i korzyściach związanych ze stosowaniem danego leku. Dopiero udział wielu pacjentów w wielu badaniach pozwala nam uzyskać potrzebne informacje. Wyniki omawianego badania mogą różnić się od wyników uzyskanych w innych badaniach oceniających ten sam lek.

**Oznacza to, że nie należy podejmować decyzji na podstawie tego jednego podsumowania – przed podjęciem jakiegokolwiek decyzji dotyczącej leczenia należy zawsze porozmawiać z lekarzem.**

## 7. Czy planuje się inne badania?

Chociaż było to badanie fazy III, w którym oceniano, na ile skuteczne i bezpieczne jest stosowanie tominersenu u pacjentów z jawną postacią choroby Huntingtona, **jego wyniki skłoniły badaczy do dalszych prac nad tominersenem w badaniu fazy II GENERATION HD2, które miało na celu ocenę stosowania niższych dawek tominersenu u młodszych osób dorosłych we wczesnym stadium choroby Huntingtona.**



---

**Biomarkery** to objawy lub obecne w organizmie substancje, które dostarczają nam informacji na temat procesu chorobowego.

## 8. Gdzie można znaleźć więcej informacji?

Więcej informacji na temat badania można znaleźć na następujących stronach internetowych:

- To badanie:

<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-intratathe-26435.html>

- Badanie fazy I/IIa:

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

- Badanie kontynuacyjne prowadzone metodą otwartej próby po badaniu fazy I/IIa:

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

- Badanie oceniające naturalny przebieg choroby Huntingtona –

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

- GEN-PEAK:

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

## Z kim mogę się kontaktować w razie pytań dotyczących tego badania?

W razie jakichkolwiek pytań, które mogą się nasunąć po przeczytaniu Podsumowania wyników:

- prosimy wejść na platformę ForPatients i wypełnić formularz kontaktowy:

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

- W razie pytań dotyczących treści Podsumowania wyników badania klinicznego prosimy skontaktować z Działem Informacji Medycznych firmy Roche w swoim kraju, wypełniając formularz po kliknięciu podanego wyżej linku. Jeśli chce Pan/Pani uzyskać więcej informacji na temat choroby Huntingtona i dostępnego wsparcia dla pacjentów i ich rodzin, prosimy zwrócić się do organizacji pacjentów.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących wyników badania uczestnicy badania mogą:

- porozmawiać z lekarzem prowadzącym badanie bądź personelem szpitala lub ośrodka, w którym prowadzono badanie.

W razie pytań dotyczących zastosowanego w badaniu leku:

- należy zwrócić się do swojego lekarza prowadzącego.

## **Kto zorganizował i sfinansował to badanie?**

---

Badanie zostało zorganizowane i sfinansowane przez firmę F. Hoffmann-La Roche Ltd z siedzibą w Bazylei w Szwajcarii.

## **Pełny tytuł badania i inne informacje konieczne do jego identyfikacji**

---

Pełny tytuł badania: „Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dooportunego podawania preparatu RO7234292 (RG6042) u pacjentów z jawną postacią choroby Huntingtona”.

- Badanie to jest znane jako badanie GENERATION HD1.
- Numer protokołu badania: BN40423.
- Numer identyfikacyjny badania podany na stronie ClinicalTrials.gov: NCT03761849.
- Numer EudraCT badania: 2018-002987-14.

## Słowniczek

---

- **Asfiksja (zamartwica)** to stan, w którym organizm nie ma wystarczająco tlenu.
- **Biomarkery** to objawy lub obecne w organizmie substancje, które dostarczają nam informacji na temat procesu chorobowego.
- **CAG** oznacza cytozynę, adeninę i guaninę (trzy z czterech „cegielek” budujących DNA). U osób cierpiących na chorobę Huntingtona sekwencja CAG w DNA powtarza się zbyt często.
- **Iloczyn liczba powtórzeń CAG x wiek (CAP)** to wykorzystywany przez klinicystów i naukowców wskaźnik uwzględniających wiek pacjenta i liczbę powtórzeń CAG. To jeden ze wskaźników pozwalających oszacować narażenie pacjenta na szkodliwe skutki obecności zmutowanego genu huntingtyna na przestrzeni całego życia.
- **Skala ogólnej oceny klinicznej – nasilenie objawów (CGI-S)** to wykorzystywana przez klinicystów skala ogólnej oceny nasilenia objawów.
- **Złożona ujednolicona skala oceny nasilenia choroby Huntingtona (cUHDRS)** to skala, według której ocenia się trzy rzeczy: ruch, zdolność przetwarzania informacji oraz zdolność wykonywania czynności życia codziennego. Można jej też używać do oceny progresji choroby.
- **Skuteczność** oznacza, jak dobrze lek działa.
- **Niezależna Komisja ds. Monitorowania Danych (iDMC)** to komisja, w skład której wchodzi neutralni, niezależni eksperci, którzy co 4–6 miesięcy przeglądają uzyskiwane w badaniu dane, żeby dopilnować bezpieczeństwa uczestniczących w nim pacjentów.
- **Podanie dooponowe** to zabieg polegający na wkłuciu igły w dolną część kręgosłupa i podaniu leku do płynu mózgowo-rdzeniowego.
- **Nakłucie lędźwiowe** to zabieg polegający na wkłuciu igły w dolną część kręgosłupa albo w celu podania leku do płynu mózgowo-rdzeniowego (podania dooponowego), albo w celu pobrania próbki płynu mózgowo-rdzeniowego.
- **Objawowa postać choroby Huntingtona** to etap jej rozwoju, w którym u pacjenta występują wyraźne objawy ruchowe (motoryczne).
- **Zmutowane białko huntingtyna (mHTT)** to toksyczne, zmutowane białko, które uniemożliwia prawidłowe funkcjonowanie mózgu i – wraz z postępowaniem choroby – może powodować zmniejszanie się objętości mózgu.
- **Białko łańcuchów lekkich neurofilamentów (NfL)** to rodzaj białka, które występuje w komórkach mózgowych i neuronach i odgrywa kluczową rolę w strukturze komórki i przesyłaniu sygnałów w układzie nerwowym.
- **W badaniu fazy III** ocenia się, na ile skuteczny i bezpieczny jest nowy lek w większej grupie pacjentów oraz porównuje się go z już dostępnymi lekami lub z placebo.
- **Placebo** to substancja, która wygląda tak samo jak lek, ale nie zawiera żadnego czynnego składnika. Jest to „pozorny” lek, który nie ma żadnego znanego fizycznego wpływu na organizm.
- **Randomizowane** oznacza, że komputer losowo przypisuje pacjentów do przyjmowania placebo lub badanego leku.



- **Działania niepożądane** to problemy zdrowotne (takie jak zawroty głowy), które mogą się pojawić w trakcie badania. Mogą obejmować działania niepożądane, które nie zostały spowodowane przez badany lek.
- **Test czytania słów Stroopa (Stroop Word Reading, SWR)** to test oceniający czas, w jakim dana osoba przeczyta określoną liczbę słów.
- **Test łączenia liczb i figur (SDMT)** to test oceniający zdolność koncentracji i podejmowania decyzji.
- **Skala oceny całkowitej sprawności funkcjonalnej (TFC)** to skala oceny sprawności osoby cierpiącej na chorobę Huntingtona. Używa się jej do oceny zdolności pacjenta do pracowania, zarządzania finansami, wykonywania prac domowych i samoobsługi.
- **Test funkcji motorycznych (TMS)** to test pozwalający ocenić funkcje motoryczne pacjenta.
- **Komory** to przestrzenie w mózgu wypełnione płynem mózgowo-rdzeniowym.
- **Objętość komór** odnosi się do ich wielkości.