ForPatients
by Roche

Pl#sawica Huntingtona

Randomizowane, badanie kliniczne fazy II prowadzone z zastosowaniem podwójnie #lepej próby i kontrolowane placebo, ustalaj#ce dawk# oraz maj#ce na celu ocen# skuteczno#ci, bezpiecze#stwa i okre#lenie biomarkerów stosowania Tominersenu u pacjentów z prodromaln# i wczesnoobjawow# faz# choroby Huntingtona.

Trial Status	Trial Runs In	Trial Identifier
Aktywne, nie rekrutuje	15 Countries	NCT05686551 Other BN42489

Informacje pochodz# bezpo#rednio ze stron internetowych rejestrów publicznych, takich jak ClinicalTrials.gov, EuClinicalTrials.eu, ISRCTN.com itp. i nie by#y edytowane.

Official Title:

Randomizowane, badanie kliniczne fazy II prowadzone z zastosowaniem podwójnie #lepej próby i kontrolowane placebo, ustalaj#ce dawk# oraz maj#ce na celu ocen# skuteczno#ci, bezpiecze#stwa i okre#lenie biomarkerów stosowania Tominersenu u pacjentów z prodromaln# i wczesnoobjawow# faz# choroby Huntingtona.

Trial Summary:

F. Hoffmann#La Roche Ltd
Sponsor

Badanie fazy II
Phase

NCT05686551 Other BN42489
Trial Identifiers

Eligibility Criteria:

Gender	Age	Healthy Volunteers
All	#25 Years & # 50 Years	No

1. Dlaczego badanie kliniczne GENERATION HD2 jest potrzebne?

Choroba Huntingtona (HD) to rzadka choroba dziedziczna (genetyczna), która ma wp#yw na poruszanie si#, my#lenie i zachowanie chorego. Jest to choroba post#puj#ca, co oznacza, #e pogarsza si# z czasem (zachodzi jej progresja). Obecnie nie ma

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

metod zapobiegania, spowolnienia lub zatrzymania progresji tej choroby. Do bardzo wczesnych objawów choroby Huntingtona nale## dyskretne zmiany w my#leniu, nastroju i zachowaniu (prodromalna posta# choroby Huntingtona). HD zazwyczaj rozpoznaje si#, gdy objawy uniemo#liwiaj# choremu wykonywanie codziennych czynno#ci. Gwa#towne, mimowolne ruchy cia#a mog# utrudnia# chodzenie i jedzenie (wczesna posta# objawowa choroby Huntingtona). Przyczyn# choroby Huntingtona jest zmiana (mutacja) w pojedynczym genie koduj#cym huntingtyn# (HTT). U osób b#d#cych nosicielami tego genu wytwarzana jest toksyczna (zmutowana) wersja bia#ka huntingtyny o nazwie mHTT. mHTT gromadzi si# w mózgu, co z czasem powoduje uszkodzenie nerwów i wywo#uje objawy choroby Huntingtona.

We wcze#niejszych badaniach klinicznych wykazano, #e lek o nazwie tominersen obni#a poziom toksycznego bia#ka mHTT, blokuj#c jego wytwarzanie. Istnieje nadzieja, #e dzi#ki zredukowaniu ilo#ci mHTT b#dzie mo#na spowolni# lub zatrzyma# progresj# choroby Huntingtona. Tominersen jest lekiem eksperymentalnym, co oznacza, #e organy ds. zdrowia nie dopu#ci#y go jeszcze do stosowania w leczeniu choroby Huntingtona. Celem badania GENERATION HD2 jest porównanie korzystnych i niekorzystnych dzia#a# dwóch ró#nych dawek tominersenu z dzia#aniami placebo, aby mo#na by#o znale## dawk#, która mo#e przynie## korzy#ci osobom z prodromaln# (bardzo wczesne, dyskretne objawy choroby Huntingtona) lub wczesn# postaci# objawow# choroby Huntingtona.

2. Na czym polega badanie kliniczne GENERATION HD2?

W tym badaniu klinicznym prowadzona jest rekrutacja osób ze schorzeniem o nazwie choroba Huntingtona (HD). Pacjenci mog# wzi## udzia# w badaniu, je#eli maj# prodromaln# (bardzo wczesne, dyskretne objawy choroby Huntingtona) lub wczesn# objawow# posta# choroby Huntingtona, a tak#e je#li maj# kogo#, kto mo#e wyst#pi# jako osoba towarzysz#ca uczestnikowi podczas badania. Pacjenci z chorob# Huntingtona bior#cy udzia# w tym badaniu klinicznym (uczestnicy badania) otrzymaj# badany lek tominersen LUB placebo co 4 miesi#ce przez co najmniej 16 miesi#cy oraz b#d# kontynuowa# leczenie do momentu uko#czenia przez wszystkich uczestników badania klinicznego 16-miesi#cznego okresu leczenia. Badany lek b#dzie podawany w postaci wstrzykni#cia metod# nak#ucia l#d#wiowego. Zabieg ten wykonuje si# poprzez wk#ucie ig#y w doln# cz### pleców, pomi#dzy dwiema ko##mi (kr#gami) l#d#wiowymi, w przestrze# (tzw. przestrze# podoponow#), w której znajduje si# p#yn otaczaj#cy rdze# kr#gowy i mózg (p#yn mózgowo-rdzeniowy). Nast#pnie badany lek przep#ywa w p#ynie mózgowo-rdzeniowym do mózgu. Jest to powszechnie wykonywana procedura medyczna (nosi nazw# wstrzykni#cia dooponowego), która trwa oko#o 15–20 minut. Wizyty u lekarza prowadz#cego badanie b#d# odbywa# si# mniej wi#cej co 4 miesi#ce i podczas niektórych wizyt wymagana b#dzie obecno## osoby towarzysz#cej uczestnikowi badania. Te wizyty w o#rodku b#d# obejmowa# ocen# tego, jak uczestnik reaguje na leczenie, a tak#e ocen# pod k#tem ewentualnych dzia#a# niepo##danych (niechcianych efektów leku lub leczenia). W okresie pomi#dzy wizytami w o#rodku lekarz prowadz#cy badanie b#dzie dzwoni# do uczestnika z pytaniami na temat ogólnego stanu zdrowia, zmian stosowanych

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

leków i ewentualnego pogorszenia samopoczucia. Uczestnicy i osoby towarzysz#ce uczestnikom zg#osz# si# tak#e na wizyt# kontroln# do lekarza prowadz#cego badanie 5 miesi#cy po podaniu ostatniej dawki leku. ##czny czas trwania udzia#u w badaniu wyniesie co najmniej 22 miesi#ce (obejmuje to czas na wykonanie wst#pnych bada# diagnostycznych w celu upewnienia si#, #e uczestnicy spe#niaj# okre#lone kryteria, co nosi nazw# bada# przesiewowych, a tak#e czas na wizyt# kontroln#). Uczestnicy mog# w dowolnym momencie przerwa# badane leczenie, a tak#e zrezygnowa# z udzia#u w badaniu. Po uko#czeniu przez wszystkich uczestników co najmniej 16 miesi#cy leczenia tominersenem lub placebo badacze sprawdz# wyniki badania i zadecyduj#, czy uczestnicy powinni mie# mo#liwo## otrzymania tominersenu w fazie kontynuacyjnej badania, czy te# nie.

3. Jakie s# g#ówne punkty ko#cowe w badaniu klinicznym GENERATION HD2?

G#ówne punkty ko#cowe badania klinicznego (g#ówne wyniki mierzone w badaniu, które pozwol# ustali#, czy lek zadzia#a#), to:

liczba i nasilenie ewentualnych dzia#a# niepo##danych;

zmiany w wynikach bada# laboratoryjnych p#ynu mózgowo-rdzeniowego, w tym zmiany ilo#ci bia#ka mHTT;

zmiany w wynikach badania mózgu metod# rezonansu magnetycznego (RM);

zmiany funkcjonowania (na przyk#ad zmiany zdolno#ci do poruszania si#, my#lenia i wykonywania codziennych czynno#ci).

Pozosta#e punkty ko#cowe tego badania klinicznego obejmuj# zmiany ilo#ci wska#nika uszkodzenia nerwów w p#ynie

4. Kto mo#e wzi## udzia# w tym badaniu klinicznym?

Do udzia#u w tym badaniu mog# kwalifikowa# si# osoby, które spe#ni# okre#lone kryteria, takie jak:

wiek 25 do 50 lat (na pocz#tku badania);

wska#nik CAP (obliczony na podstawie wieku i liczby powtórze# zmutowanej cz##ci genu HD, znanej jako liczba CAG) wynosz#cy od 400 do 500;

rozpoznanie wczesnej postaci objawowej choroby Huntingtona lub nosicielstwo nieprawid#owego genu huntingtyny i pojawianie si# bardzo wczesnych, dyskretnych objawów choroby Huntingtona (prodromalna posta# choroby Huntingtona); mo#na to stwierdzi# dopiero podczas szczegó#owego badania przeprowadzonego przez lekarza;

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

pacjent toleruje oddawanie krwi, nak#ucie l#d#wiowe i badania RM;

pacjent ma kogo#, kto mo#e wyst#pi# jako osoba towarzysz#ca uczestnikowi podczas badania.

Pacjenci mog# nie kwalifikowa# si# do udzia#u w tym badaniu, je#eli:

obecnie stosuj# lub stosowali w przesz#o#ci pewne leki, w tym leki w ramach terapii choroby Huntingtona, które mog# wp#ywa# na poziom HTT;

przeszli w przesz#o#ci terapi# genow#, przeszczepienie komórek lub operacj# mózgu;

cierpi# na pewne inne zaburzenia, w tym nagromadzenie p#ynu w mózgu (wodog#owie), przewlek#e migreny, pewne problemy dotycz#ce zdrowia psychicznego lub niektóre zaka#enia, a tak#e je#eli s# w ci##y lub karmi# piersi# b#d# planuj# zaj#cie w ci### w trakcie badania klinicznego lub wkrótce po jego zako#czeniu.

5. Jakie leczenie b#d# otrzymywa# uczestnicy tego badania klinicznego?

Pacjenci w##czeni do tego badania klinicznego zostan# losowo przydzieleni (randomizowani) do jednej z trzech grup i otrzymaj# poni#sze leczenie:

grupa 1: 60 mg tominersenu podawane we wstrzykni#ciu podczas zabiegu nak#ucia l#d#wiowego (wstrzykni#cie dooponowe) co 4 miesi#ce przez 16 miesi#cy LUB

grupa 2: 100 mg tominersenu podawane we wstrzykni#ciu dooponowym co 4 miesi#ce przez 16 miesi#cy LUB

grupa 3: identyczna ilo## placebo, podawana we wstrzykni#ciu dooponowym co 4 miesi#ce przez 16 miesi#cy.

Prawdopodobie#stwo przydzielenia do ka#dej z grup jest takie samo. W tym badaniu w grupie kontrolnej stosuje si# placebo. Oznacza to, #e jedna z grup otrzyma preparat bez substancji czynnych (tak zwane placebo). Placebo wygl#da tak samo jak lek oceniany w badaniu, ale nie zawiera #adnego leku. Porównanie wyników uzyskanych w ró#nych grupach pomaga badaczom okre#li#, czy zaobserwowane u uczestników zmiany s# wynikiem dzia#ania leku czy te# s# przypadkowe. To badanie jest prowadzone z zastosowaniem podwójnie #lepej próby, co oznacza, #e ani uczestnik, ani lekarz prowadz#cy badanie nie mo#e wybra# ani pozna# grupy leczenia, do której uczestnik zosta# przydzielony. Ta informacja jest udost#pniania dopiero po zako#czeniu badania. Takie podej#cie pomaga unikn## stronniczo#ci. Gdyby jednak bezpiecze#stwo uczestnika by#o zagro#one, lekarz prowadz#cy badanie kliniczne mo#e si# dowiedzie#, w której jest on grupie. Je#li zostanie rozpocz#ta faza kontynuacyjna badania, b#dzie ona prowadzona metod# otwartej próby, co oznacza, #e ka#da osoba zaanga#owana w badanie, w tym

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

jego uczestnik i lekarz prowadz#cy badanie, b#dzie wiedzie#, #e uczestnik przyjmuje tominersen. Lek b#dzie podawany w dawce skutecznej, która spowodowa#a ograniczone dzia#ania niepo##dane w fazie za#lepionej (tominersen lub placebo) tego badania.

6. Czy udzia# w tym badaniu klinicznym wi##e si# z jakimi# zagro#eniami lub korzy#ciami?

Bezpiecze#stwo lub efektywno## tego eksperymentalnego leczenia mog# nie by# w pe#ni znane w czasie badania. Wi#kszo## bada# klinicznych wi##e si# z pewnymi zagro#eniami dla uczestnika. Mog# one jednak nie by# wi#ksze ni# ryzyko zwi#zane z rutynow# opiek# medyczn# lub z naturalnym przebiegiem danej choroby. Osoby, które b#d# chcia#y wzi## udzia# w badaniu, zostan# poinformowane o zagro#eniach i korzy#ciach zwi#zanych z tym udzia#em, a tak#e o wszelkich dodatkowych procedurach/zabiegach, badaniach diagnostycznych lub ocenach, które b#d# wymagane w tym badaniu. Wszystkie te kwestie zostan# opisane w dokumencie #wiadomej zgody (jest to dokument zawieraj#cy informacje, które s# niezb#dne do podj#cia decyzji o udziale w badaniu klinicznym).

Zagro#enia zwi#zane z lekiem stosowanym w badaniu klinicznym

U uczestników badania mog# wyst#pi# dzia#ania niepo##dane wywo#ane przez lek stosowany w tym badaniu klinicznym. Dzia#ania niepo##dane mog# mie# nasilenie od #agodnego do ci##kiego, a nawet mog# zagra#a# #yciu, i ró#ni# si# u poszczególnych osób. W trakcie badania klinicznego uczestnicy b#d# #ci#le monitorowani i poddawani regularnym ocenom bezpiecze#stwa. Osoby rozwa#aj#ce udzia# w tym badaniu zostan# poinformowane o znanych dzia#aniach niepo##danych tominersenu, a tak#e o jego potencjalnych dzia#aniach niepo##danych okre#lonych na podstawie bada# u ludzi, bada# laboratoryjnych lub informacji na temat podobnych leków. Zostan# tak#e poinformowane o wszystkich znanych dzia#aniach niepo##danych zwi#zanych ze wstrzykni#ciem dooponowym.

Potencjalne korzy#ci zwi#zane z badaniem klinicznym

Stan zdrowia uczestników mo#e, cho# nie musi, ulec poprawie wskutek udzia#u w tym badaniu klinicznym. Zgromadzone informacje mog# jednak pomóc innym osobom z podobnymi chorobami w przysz#o#ci.

Inclusion Criteria:

- Podpisanie formularza #wiadomej zgody przez pacjenta oraz podpisany formularz zgody osoby towarzysz#cej na badanie. Wszyscy uczestnicy musz# mie# osob# towarzysz#c#.
- Wiek 25–50 lat w##cznie w momencie podpisywania formularza #wiadomej zgody.

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

- Potwierdzone w bezpo#rednich badaniach DNA nosicielstwo mutacji ekspansji genu HD. Wska#nik CAP wynosz#cy 400–500 w##cznie, przy czym wska#nik CAP oblicza si# w nast#puj#cy sposób:
- Wiek x (d#ugo## powtórze# sekwencji CAG – 33,66)
- Posta# prodromalna HD, zdefiniowana jako DCL 2 lub 3, wynik w skali oceny ca#kowitej sprawno#ci ruchowej (TMS) >6, wynik w skali niezale#no#ci (IS) = 100 (co jest zasadniczo równowa#ne stopniowi 2 w skali HD-ISS), b#d# wczesna objawowa HD, zdefiniowana jako DCL 4, TMS >6, 100 > IS #70 oraz TFC #8 (co jest zasadniczo równowa#ne stopniowi 3 w skali HD-ISS).
- Ca#kowita masa cia#a >40 kg i wska#nik masy cia#a w zakresie od 18–32 kg/m2.

Exclusion Criteria:

- Próba samobójcza w wywiadzie lub my#li i plany samobójcze (tj. aktywne my#li samobójcze) wymagaj#ce wizyty w szpitalu i/lub zmiany poziomu opieki w ci#gu 12 miesi#cy przed ocen# przesiewow#.
- Stosowanie obecnie lub w przesz#o#ci leku ASO (w tym ma#e interferuj#ce RNA) lub dowolnych terapii obni#aj#cych poziom HTT (w tym tominersenu).
- Terapia przeciwp#ytkowa lub przeciwzakrzepowa w okresie 14 dni przed ocen# przesiewow# b#d# przewidywana konieczno## wdro#enia takiej terapii podczas badania; do terapii takich nale## mi#dzy innymi: kwas acetylosalicylowy (chyba #e podawany w dawce #81 mg na dob#), klopidogrel, dipirydamol, warfaryna, dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i heparyna.
- Dodatni wywiad w kierunku stosowania terapii genowej, przeszczepienia komórek lub operacji mózgu.
- Ci##a lub karmienie piersi# b#d# zamiar zaj#cia w ci### w trakcie badania lub w okresie 5 miesi#cy po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku.

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd