

Huntington-Krankheit

Eine klinische Studie zum Vergleich verschiedener Dosen von Tominersen mit einem Placebo und zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tominersen bei Personen mit prodromaler und früh manifester Huntington-Krankheit

GENERATION HD2. A Study to Evaluate the Safety, Biomarkers, and Efficacy of Tominersen Compared With Placebo in Participants With Prodromal and Early Manifest Huntington's Disease.

Trial Status Aktiv, keine Rekrutierung	Trial Runs In 15 Countries	Trial Identifier NCT05686551 Other BN42489
--	--------------------------------------	--

Die Informationen stammen direkt von Websites öffentlicher Register wie ClinicalTrials.gov, EuClinicalTrials.eu, ISRCTN.com usw. und wurden nicht modifiziert.

Official Title:

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Dosisfindungsstudie der Phase II zur Untersuchung der Sicherheit, Biomarker und Wirksamkeit von Tominersen bei Personen mit prodromaler und früh manifester Huntington-Krankheit

Trial Summary:

This study will evaluate the safety, biomarkers, and efficacy of tominersen compared with placebo in participants with prodromal and early manifest Huntington's Disease

Hoffmann-La Roche Sponsor	Phase 2 Phase
-------------------------------------	-------------------------

NCT05686551 Other BN42489 Trial Identifiers

Eligibility Criteria:

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

1. Warum ist die klinische Studie GENERATION HD2 erforderlich?

ForPatients

by Roche

Die Huntington-Krankheit (HK) ist eine seltene, erbliche (genetisch bedingte) Krankheit, die die Bewegung, das Denken und das Verhalten einer Person beeinträchtigt. Sie ist eine fortschreitende (progressive) Erkrankung, was bedeutet, dass sie mit der Zeit schlimmer wird. Bisher ist es nicht möglich, das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern, zu verlangsamen oder aufzuhalten. Sehr frühe Symptome der HK (auch als „prodromale“ HK bezeichnet) sind subtile Veränderungen im Denken, der Stimmung und dem Verhalten. Die Diagnose einer HK erfolgt meist, wenn die Symptome eine Person daran hindern, alltägliche Tätigkeiten auszuführen. Ruckartige, unwillkürliche Körperbewegungen können das Gehen und Essen erschweren (auch als „früh manifeste HK“ bezeichnet). Die HK wird durch eine Veränderung (Mutation) in einem einzelnen Huntingtin-Gen (HTT) verursacht. Personen mit diesem Gen bilden eine toxische (mutierte) Version des Huntingtin-Proteins, das sogenannte mHTT. mHTT reichert sich im Gehirn an, was im Laufe der Zeit zu Nervenschädigungen und den Symptomen der HK führt.

In früheren klinischen Studien wurde gezeigt, dass ein Arzneimittel namens Tominersen die Spiegel des toxischen mHTT-Proteins senkt, indem es dessen Produktion hemmt. Es besteht die Hoffnung, dass durch die Senkung der mHTT-Spiegel das Fortschreiten der HK verlangsamt oder gestoppt werden kann. Tominersen ist ein Prüfpräparat, d. h., die Gesundheitsbehörden haben es noch nicht für die Behandlung der HK zugelassen. Ziel der klinischen Studie GENERATION HD2 ist es, die günstigen oder ungünstigen Wirkungen zweier verschiedener Dosen von Tominersen mit denen eines Placebos zu vergleichen, um eine Dosis zu finden, von der Personen mit prodromaler oder früh manifester HK profitieren könnten.

2. Wie funktioniert die klinische Studie GENERATION HD2?

In diese klinische Studie werden Personen aufgenommen, die an der sogenannten Huntington-Krankheit (HK) leiden. Personen können teilnehmen, wenn sie eine prodromale oder früh manifeste HK haben und eine Person zur Verfügung steht, die während der Studie als „Studienbegleiter“ fungieren kann. Personen mit HK, die an dieser klinischen Studie teilnehmen (Teilnehmer), erhalten über mindestens 16 Monate alle vier Monate die klinische Prüfbehandlung Tominersen ODER ein Placebo und werden weiterbehandelt, bis alle Teilnehmer der klinischen Studie die 16-monatige Behandlung abgeschlossen haben. Die klinische Prüfbehandlung wird als Injektion mittels Lumbalpunktion verabreicht. Dabei wird eine Nadel in den unteren Rücken zwischen zwei Lendenwirbeln in einen Bereich (den sogenannten „intrathekalen Raum“) eingeführt, in dem sich die Flüssigkeit befindet, die das Rückenmark und das Gehirn umgibt (Liquor). Die klinische Prüfbehandlung fließt dann in dieser Flüssigkeit bis zum Gehirn. Dies ist ein häufig angewandtes medizinisches Verfahren (eine sogenannte „intrathekale Injektion“), das etwa 15 - 20 Minuten dauert. Im Rahmen der Studie wird der Prüfarzt die Teilnehmer (und deren Studienbegleiter bei einigen Besuchsterminen) bei 6 Besuchsterminen untersuchen. Bei diesen klinischen Besuchsterminen wird geprüft, wie der Teilnehmer auf die Behandlung anspricht und ob Nebenwirkungen (unerwünschte Wirkungen eines Arzneimittels oder einer medizinischen Behandlung) aufgetreten sind.

ForPatients

by Roche

Zwischen den Klinikbesuchen ruft der Prüfarzt die Teilnehmer insgesamt viermal an, um sie nach ihrem allgemeinen Gesundheitszustand, nach Änderungen ihrer Medikamente und eventuellem Unwohlsein zu fragen.. Die Gesamtdauer der Teilnahme umfasst mindestens 22 Monate (einschließlich der Dauer für Eingangsuntersuchungen zur Bestätigung, dass die Teilnehmer bestimmte Kriterien erfüllen [das „Screening“], und der Nachuntersuchung). Die Teilnehmer können die Prüfbehandlung jederzeit absetzen und aus der klinischen Studie ausscheiden. Nachdem alle Teilnehmer mindestens 16 Monate lang mit Tominersen oder Placebo behandelt wurden, werden die Wissenschaftler die Studienergebnisse überprüfen und entscheiden, ob den Teilnehmern die Möglichkeit gegeben werden sollte, Tominersen in einer Verlängerungsphase der Studie zu erhalten.

3. Was sind die wichtigsten Endpunkte der klinischen Studie GENERATION HD2?

Die wichtigsten Endpunkte der klinischen Studie (die wichtigsten in der Studie erfassten Ergebnisse, um festzustellen, ob das Arzneimittel gewirkt hat) sind:

- Anzahl und Schweregrad etwaiger Nebenwirkungen
- Veränderungen der Laborergebnisse des Liquoruntersuchung, einschließlich der Menge an mHTT-Protein
- Veränderungen der Ergebnisse der magnetresonanztomographischen Untersuchung (MRT-Scan) des Gehirns
- Veränderungen der Funktion (zum Beispiel der Fähigkeit, sich zu bewegen, zu denken und alltägliche Tätigkeiten auszuführen) gemessen anhand von cUHDRS (composite Unified Huntington's Disease Rating Scale)- und TFC (Total Functional Capacity)-Scores

Die anderen Endpunkte der klinischen Studie beinhalten Veränderungen der Menge eines Biomarkers für Nervenschädigungen im Liquor und die Wirkung von Tominersen auf das Immunsystem.

4. Wer kann an dieser klinischen Studie teilnehmen?

Personen können an dieser Studie teilnehmen, wenn sie bestimmte Kriterien erfüllen, darunter:

- Alter zwischen 25 und 50 Jahre (zu Beginn der Studie)
- CAP-Score (eine wissenschaftliche Berechnung auf Basis des Alters und der Anzahl der Wiederholungen des mutierten Bereichs im HK-Gen – der sogenannte CAG-Wert) von 400 bis 500
- Diagnose einer früh manifesten HK oder Träger eines veränderten Huntingtin-Gens, der erste sehr frühe, subtile Anzeichen einer HK zeigt (sogenannte prodromale HK). Dies kann möglicherweise erst bei einer gründlichen ärztlichen Untersuchung festgestellt werden
- Verträglichkeit von Blutentnahme, Lumbalpunktionen und MRT-Scans
- Kann auf eine Person zählen, die während der Studie als „Studienbegleiter“ fungiert

ForPatients

by Roche

Personen können nicht an dieser Studie teilnehmen, wenn Folgendes zutrifft:

- Bestimmte aktuelle oder frühere Behandlungen, darunter solche gegen HK, bei denen die HTT-Spiegel beeinflusst werden können
- Frühere Gentherapie, Zelltransplantation oder Hirnoperation
- Bestimmte andere gesundheitliche Ausschlusskriterien, darunter Ansammlung von Flüssigkeit im Gehirn (Hydrocephalus), chronische Migräne, bestimmte psychische Probleme oder bestimmte Infektionen
- Schwangerschaft oder Stillzeit oder die Absicht, während bzw. kurz nach der klinischen Studie schwanger zu werden

5. Welche Behandlung erhalten die Teilnehmer in dieser klinischen Studie?

Alle Teilnehmer dieser klinischen Studie werden randomisiert (nach dem Zufallsprinzip) in drei Behandlungsgruppen eingeteilt und erhalten:

- **Gruppe 1:** 60 mg Tominersen als Injektion mittels Lumbalpunktion (intrathekale Injektion) einmal alle vier Monate über 16 Monate ODER
- **Gruppe 2:** 100 mg Tominersen als Injektion mittels Lumbalpunktion (intrathekale Injektion) einmal alle vier Monate über 16 Monate ODER
- **Gruppe 3:** die gleiche Menge eines Placebos als Injektion mittels Lumbalpunktion (intrathekale Injektion) einmal alle vier Monate über 16 Monate

Die Wahrscheinlichkeit, einer der drei Gruppen zugeordnet zu werden, ist gleich hoch. Bei dieser Studie handelt es sich um eine „placebokontrollierte“ klinische Studie, das heißt, eine der Gruppen erhält ein Präparat ohne Wirkstoffe (ein sogenanntes „Placebo“). Das Placebo sieht genauso aus wie das Prüfmedikament, enthält jedoch keinen Wirkstoff. Ein Vergleich der Ergebnisse in den verschiedenen Gruppen hilft den Wissenschaftlern dabei, zu bestimmen, ob beobachtete Veränderungen auf dem Wirkstoff beruhen oder zufällig aufgetreten sind. Dies ist eine doppelblinde Studie, das heißt, dass weder der Teilnehmer noch der Prüfarzt entscheiden oder wissen können, welcher Behandlungsgruppe der Teilnehmer angehört, bis die Studie vorbei ist. Durch diese Vorgehensweise wird eine Verzerrung der Ergebnisse verhindert. Allerdings kann der Prüfarzt des Teilnehmers in Erfahrung bringen, welcher Behandlungsgruppe der Teilnehmer angehört, falls für den Teilnehmer ein Sicherheitsrisiko besteht. Wenn die Verlängerungsphase der Studie beginnt, ist diese „offen“, d. h., dass alle Beteiligten, auch der Teilnehmer und der Prüfarzt, wissen, dass der Teilnehmer Tominersen erhalten hat. Das Medikament wird in einer wirksamen Dosis verabreicht, die in der verblindeten (Tominersen oder Placebo) Phase der Studie begrenzte Nebenwirkungen verursacht hat.

6. Was sind die Risiken oder der Nutzen einer Teilnahme an dieser klinischen Studie?

Die Sicherheit oder Wirksamkeit der Prüfbehandlung ist möglicherweise zum Zeitpunkt der Studie nicht vollständig bekannt. Bei den meisten Studien bestehen gewisse Risiken

ForPatients

by Roche

für die Teilnehmer. Diese Risiken dürften jedoch nicht größer sein als die Risiken in Verbindung mit der medizinischen Standardbehandlung oder dem natürlichen Verlauf der Erkrankung. Die Personen, die an der Studie teilnehmen möchten, werden über alle Risiken und den Nutzen der Teilnahme an der Studie sowie zusätzliche Verfahren, Tests oder Untersuchungen aufgeklärt, denen sie sich unterziehen müssen. Alle diese Verfahren werden in einer Einwilligungserklärung (ein Dokument, in dem die Personen die notwendigen Informationen erhalten, um freiwillig zu entscheiden, ob sie an der klinischen Studie teilnehmen wollen) beschrieben.

Mit dem Prüfpräparat verbundene Risiken

Das im Rahmen dieser klinischen Studie angewendete Arzneimittel kann bei den Teilnehmern zu Nebenwirkungen führen. Die Nebenwirkungen können leicht bis schwer und sogar lebensbedrohlich, sowie von Person zu Person unterschiedlich sein. Die Teilnehmer werden während der klinischen Studie engmaschig überwacht und es werden regelmäßig Beurteilungen der Sicherheit durchgeführt. Personen, die erwägen, an der Studie teilzunehmen, werden auf der Grundlage von Human- und Laborstudien oder Erkenntnissen zu vergleichbaren Präparaten über die bekannten und möglichen Nebenwirkungen von Tominersen aufgeklärt. Sie werden außerdem über die bekannten Nebenwirkungen einer intrathekalen Injektion informiert.

Mit der klinischen Studie verbundener möglicher Nutzen

Der Gesundheitszustand der Teilnehmer kann sich während der Teilnahme an der klinischen Studie verbessern oder auch nicht. Ungeachtet dessen können die gewonnenen Informationen möglicherweise in Zukunft anderen Menschen helfen, die ähnliche Krankheiten haben.

Inhaltlich geprüft: M-DE-00019494

Inclusion Criteria:

- Huntington's disease (HD) gene expansion mutation carrier status with a CAP score of 400-500 inclusive

Either:

- Prodromal HD (defined as DCL 2 to 3, Independence Scale (IS) #70, and #TFC8); or
- Early manifest HD (defined as DCL 4, Independence Scale (IS) #70, and #TFC8);
- Total body weight > 40 kg and a body mass index within the range of 18-32 kg/m²
- Study Companion

Exclusion Criteria:

- Current or previous use of an ASO (including small interfering RNA) or any HTT lowering therapy (including tominersen)

ForPatients

by Roche

- Anti-platelet or anticoagulant therapy within 14 days prior to screening or anticipated use during the study, including, but not limited to, aspirin (unless ≤ 81 mg/day), clopidogrel, dipyridamole, warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and heparin
- History of gene therapy, cell transplantation, or brain surgery
- Hydrocephalus
- Pregnancy or breastfeeding, or intention of becoming pregnant during the study or within 5 months after the final dose of study drug
- History of attempted suicide or suicidal ideation with plan (i.e., active suicidal ideation) that required hospital visit and/or change in level of care within 12 months prior to screening