

Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington. In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers. Voor de hele ZvH gemeenschap.

## Update bevestigt dat klinische studie die gebruik maakt van 'gene silencing' op de goede weg is



Ionis zegt dat alle deelnemers voor de HTTRx studie gerekruteerd zijn en dat een uitbreiding gepland is

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 22 augustus 2017

Vertaald door Gerda De Coster; Bewerkt door Dr Tamara Maiuri

Origineel gepubliceerd op 22 juni 2017

*Ionis Pharmaceuticals lanceerde eind 2015 de eerste test met een huntingtin-verlagend geneesmiddel (gene silencing drug). Met een belangrijke update bericht het bedrijf nu dat het twee belangrijke mijlpalen heeft bereikt: alle vrijwilligers zijn gerekruteerd en een 'open-label extensie' wordt geactiveerd voor alle deelnemers van de aankomende studie. Hoewel dit niets garandeert, voorspelt dit wel veel goeds voor de toekomst van dit belangrijke programma.*

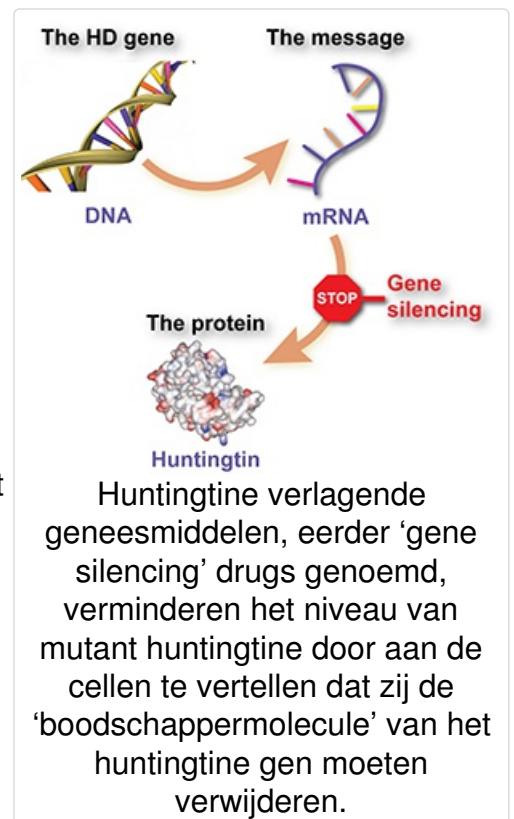
### Huntingtine verlagen: even recapitulieren

Het idee om de oorzaak van de ziekte van Huntington uit te schakelen, was een van de eerste gedachten die opkwamen in de hoofden van de onderzoekers toen het ZvH gen in 1993 werd ontdekt.

De eerste grote vooruitgang om dit te bereiken kwam een tiental jaren geleden, toen meerdere muizenstudies succes melden bij het verminderen van de activiteit van het gen. Hierdoor werden de niveaus verlaagd van het **mutante huntingtine**, het eiwit waarvoor dit gen het recept is. Elke studie gaf aan dat vermindering van huntingtine, de symptomen van de ziekte in de ZvH muizen verminderde.

Deze huntingtine verlagende drugs werken allemaal op een gelijkaardige manier, 'zij schieten op de boodschapper'. Een gen is een recept voor een eiwit, maar tussen het gen en het eiwit wordt een chemische boodschapper gemaakt die in wezen een werkkopie is van het gen. Eliminatie van de boodschapper doorbreekt de productiecyclus waardoor er minder van het eiwit wordt gemaakt.

Huntingtine verlagende geneesmiddelen worden gemaakt van moleculen die lijken op ons DNA, het goedje dat onze genen vorm geeft. Dit soort chemische stoffen gaat aan



elkaar plakken, als de volgorde van genetische ‘letters’ goed overeenkomt. Drugs producenten kunnen designer moleculen zo ontwerpen dat de boodschappermolecule aan het huntingtine gen blijft plakken maar niet aan andere boodschappers.

Wanneer de cel ziet dat er een drugsmolecule aan de boodschappermolecule vast zit, herkent ze dat er iets ongebruikelijks is en reageert door de boodschappermolecule te verwijderen. Uiteindelijk verlaagt dit het niveau van het eiwit.

Er bestaan veel verschillende soorten van deze drugsmoleculen. Sommige zijn gemaakt van RNA (het goedje waar de boodschapper van gemaakt is), terwijl anderen gemaakt zijn van DNA (het goedje waaruit onze genen zijn gemaakt).

Even een woordje over de terminologie. Veel mensen, waaronder HDBuzz, hebben hiernaar gerefereerd als ‘gene silencing’ drugs. Dat suggereert ietwat dat we het gen helemaal willen uitschakelen, wat waarschijnlijk niet mogelijk is en zelfs niet wenselijk. In toenemende mate zal je ons dus horen spreken over ‘huntingtine verlagende’ drugs. We zullen de term ‘gene silencing’ nog van tijd tot tijd gebruiken zodat mensen het laatste artikel kunnen vinden als ze de meest bekende Google term gebruiken.

## Het huidige onderzoek

Toen ze 10 jaar geleden met de ZvH aan de slag gingen, werd het bedrijf, gevestigd in Californië, dat het huidige onderzoek doet, Isis Pharmaceuticals genoemd. Er is veel veranderd sindsdien, inclusief de naam van het bedrijf dat sinds 2015 Ionis heet.

Het geneesmiddel van Ionis is een **antisense oligonucleotide** of ASO. Dit is een enkele streng van chemisch gemodificeerd DNA die zodanig ontworpen is dat ze blijft vastplakken aan de boodschappermolecule van het huntingtine gen.

Om het spannend te houden, heeft de drug twee namen. Oorspronkelijk werd het **ISIS-443139** genoemd, maar recentelijk wordt het IONIS-HTTRx of gewoon **HTTRx** genoemd. Het is een combinatie van **HTT**, de afkorting die wetenschappers gebruiken voor het huntingtine gen, en *Rx*, een symbool dat in de farmaceutische industrie wordt gebruikt en dat behandeling of voorschrift betekent.

(Leuk weetje: de oorsprong van ‘Rx’ is onbekend, maar het komt misschien van het Latijnse woord ‘recept’.)

Het onderzoek van Ionis, geleid door prof Sarah Tabrizi van University College London, was het eerste waarbij een gerichte huntingtine verlagende drug bij mensen werd getest. Zoals bij elk eerste onderzoek van een nieuw geneesmiddel is de belangrijkste focus altijd die van **veiligheid**.

“

De open-label uitbreiding zal alleen beschikbaar zijn voor vrijwilligers in de huidige studie.

”

Om de hersenen te bereiken, moeten ASO-geneesmiddelen zoals HTTRx geïnjecteerd worden in het hersenvocht door middel van een dunne naald. Dit heet **intrathecale injectie**. Hoewel het

misschien griezelig klinkt, is dit een veelgebruikte methode om de hersenen te behandelen bij aandoeningen zoals kanker. Een nauw verwante procedure, de ruggenmergpunctie, wordt zeer veel gebruikt en vele honderden vrijwilligers van families met de ziekte van Huntington hebben deze procedure ondergaan om waardevol hersenvocht te doneren om te helpen bij wetenschappelijk onderzoek.

Bij het huidige HTTRx veiligheidsonderzoek zijn patiënten betrokken met vroege symptomen van de ziekte van Huntington. Na uitgebreide klinische evaluatie krijgt elke vrijwilliger vier injecties van het geneesmiddel met maandelijkse intervallen, gevolgd door een laatste punctie om hersenvocht te verzamelen.

Tijdens het onderzoek proces werd een **placebo** arm (injectie procedure) gebruikt om effecten van de drug te kunnen onderscheiden van de effecten van het simpelweg meedoen aan het onderzoek. In het onderzoek werd een **dosis escalatie** gebruikt: eerst werden zeer lage doses gegeven en nadien kregen de vrijwilligers hogere doses.

## Wat is er nieuw?

Het persbericht van Ionis van 22 juni, de eerste officiële update sinds het onderzoek begon, brengt voorzichtig optimistisch nieuws. Het bevat twee belangrijke aankondigingen. Ten eerste: de werving voor het huidige onderzoek is voltooid. Ten tweede: het bedrijf lanceert een **open label uitbreiding** voor het lopende onderzoek.

Afronding van de rekrutering is een belangrijke mijlpaal voor elk onderzoek, maar in dit geval is het bijzonder belangrijk. Het onderzoek kende een aantal primeurs: het eerste ASO geneesmiddel dat werd gegeven aan ZvH patiënten, de eerste keer dat een intrathecale injectie in ZvH wordt gebruikt en elke dosisverhoging bracht zowel de hoop op sterkere voordelen en een groter risico op ongewenste effecten.

Tijdens een onderzoek zoals dit, kijkt een onafhankelijke commissie van deskundigen alle veiligheidsgegevens regelmatig na op tekenen van gevaar of schade. Het nieuws dat het benodigde aantal vrijwilligers is gerekruteerd en dat de laatste patiënten het proces doorlopen, suggereert sterk dat zelfs bij de hoogste doses de veiligheid van het geneesmiddel goed lijkt. Ondanks grondige veiligheidstesten voordat het aan patiënten gegeven wordt, kan elk geneesmiddel ongewenste effecten produceren. Dit is dus echt het beste nieuws dat we in dit stadium zouden kunnen horen.

In de woorden van het persbericht: “Het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van IONIS-HTTRx in de voltooide cohorten van de fase 1/2a studie ondersteunt zijn voortdurende ontwikkeling”. Ook wij duimen hiervoor.

Met een voltooide rekrutering is Ionis nu in staat om een tijdschema op te stellen voor de afronding van het onderzoek en de eerste vrijgave van de resultaten. “Enkele belangrijke resultaten” worden verwacht **rond eind 2017**. Uit ervaring weten we dat de resultaten van een test als deze niet allemaal tegelijk naar buiten komen. De veiligheidsinformatie zal het eerst

bekend zijn, maar een antwoord op de vraag of de behandeling met HTTRx het niveau van huntingtine eiwit in het hersenvocht heeft verminderd (een veel voorspelde 'biomarker' uitkomst) zal iets langer op zich laten wachten.

## Een open-label extensie

Het huidige HTTRx onderzoek heeft een **blinde** opzet: sommige vrijwilligers kregen vier injecties die geen actief medicijn bevatten en geen van de patiënten noch de wetenschappers wisten wie de actieve stof of placebo kreeg.

In een **open-label onderzoek** of **OLE** worden alle vrijwilligers uit de studie uitgenodigd om terug te komen voor verdere doses en elke vrijwilliger krijgt het actieve geneesmiddel, meestal in de hoogste dosis die veilig was in de blinde proef.

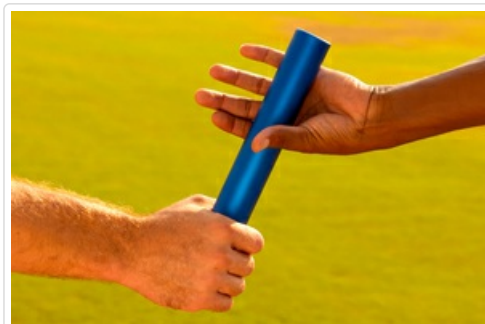
Ionis had eerder gezegd dat een open-label uitbreiding geïmplementeerd **kon** worden als de gegevens uit de veiligheidsproef er goed uit zagen. We willen niet te veel afleiden uit deze korte mededeling, maar het voeren van een OLE is niet goedkoop voor de opdrachtgever van een klinische proef. Deze aankondiging geeft ons dus reden tot optimisme over het hele HTTRx programma.

De uitbreiding tot open-label studie geldt alleen voor de vrijwilligers van de lopende studie. Dat betekent dat het in dezelfde studiecentra van het Verenigd Koninkrijk, Canada en Duitsland zal lopen. De duur en het exacte opzet van de OLE zijn nog niet bekend gemaakt, maar het zal Ionis en haar partner Roche veel informatie bezorgen die ze kunnen gebruiken om hun volgende stappen te plannen.

## Dank aan onze helden

Een belangrijk voordeel van de uitbreiding naar een open-label studie is dat alle vrijwilligers die deelnamen aan de oorspronkelijke studie beloond worden met een gegarandeerde toegang tot het actieve geneesmiddel. We zijn bijzonder tevreden over dit aspect van de aankondiging. De deelnemers aan deze studie waren allen mensen uit Huntingtonfamilies die aanzienlijk veel tijd afgestaan hebben om epidurale injecties van een geneesmiddel te krijgen dat, bij de start van het onderzoek, nog nooit eerder aan mensen was toegediend. Degenen die later registreerden kregen hogere doses dan iemand ooit eerder had toegediend gekregen.

Wat de uitkomst ook is, deze vrijwilligers hebben een persoonlijk risico genomen en in de meeste gevallen zullen anderen hierbij eerder gebaat zijn dan zichzelf. Onze hele gemeenschap is deze helden een dankbetuiging verschuldigd voor hun moed en zelfopoffering. Sluit je a.u.b. bij ons aan om ze te huldigen op sociale media via de hashtag #HDRResearchHeroes] (<https://twitter.com/search?q=%23HDRResearchHeroes>).



Het ontwikkelen van een geneesmiddel is zoals een aflossingskoers. Het gebeurt in fasen en elke fase moet succesvol afgerond zijn vooraleer de volgende kan beginnen. .

Deze mededeling is een goed teken dat de volgende fase, een werkzaamheidstest om te zien of HTTRx de ziekte van Huntington vertraagt, voor de deur staat.

## En nu?

De open label uitbreiding begint binnenkort, waarschijnlijk in de komende maanden. Vrijwilligers van de veiligheidsstudie zullen worden gecontacteerd door de onderzoekscentra met informatie over hoe en wanneer ze zich kunnen inschrijven voor de OLE. De deelnemers aan de blinde proef kunnen pas overgaan naar de open-label uitbreiding nadat ze de blinde proef voltooid hebben.

Als je niet deelnam aan de blinde veiligheidsstudie, kan je je niet aanmelden voor de open-label uitbreiding. **Gelieve geen contact op te nemen met de onderzoekscentra, tenzij je aan de oorspronkelijke studie deelnam.**

Tegen eind 2017 kunnen we een officiële aankondiging verwachten over de resultaten van het blinde onderzoek.

Wees niet teleurgesteld als dit in eerste instantie beperkt is tot veiligheidsgegevens. “Is veilig en wordt goed verdragen” zou als muziek in de oren moeten klinken voor ZvH-familieleden na een studie zoals deze!

Later, misschien begin 2018, kan er een aparte aankondiging zijn over enkele van de meer experimentele resultaten van het veiligheidsonderzoek zoals het antwoord op de vraag of HTTRx het huntingtine niveau in het hersenvocht verlaagd heeft.

Het volgende grote nieuws, als alles goed gaat, kan de aankondiging zijn over een studie naar de effectiviteit van HTTRx, getest over een langere termijn, om na te gaan of het de progressie van de ziekte vertraagt. Roche heeft nu het recht om in te stappen, de ontwikkeling van het geneesmiddel over te nemen en zo'n studie te laten uitvoeren op basis van zijn eigen besluitvormingsproces. Met een beetje geluk komen we het te weten in de komende maanden.

Om te benadrukken dat zij met het geneesmiddel verder willen, zegt Ionis in een aparte verklaring rechtstreeks gericht aan de ZvH gemeenschap: “Na de voltooiing van de studie is de volgende stap het onderzoeken of het verminderen van mutant huntingtine-eiwit met IONIS-HTTRx, de progressie van deze vreselijke ziekte kan vertragen.”

Tot nu toe hebben we geen idee wanneer de volgende grote studie begint, onze beste gok is dat het eind 2018 of begin 2019 zou zijn. Het is nog te vroeg om wat te zeggen over wanneer, hoeveel patiënten en waar in welke landen een volgende grote studie plaatsvindt. Maar Ionis zegt: “Toekomstige studies voor dit programma zullen wereldwijd gevoerd worden **en zal zeker Amerikaanse studieplaatsen bevatten**”. Voor de rest kan je er zeker van zijn dat je het eerst op HDBuzz kunt lezen.

“

Ionis zegt: “De volgende stap voor dit programma is het uitvoeren van een studie om te onderzoeken of het verminderen van mutant huntingtine eiwit met IONIS-HTTRx de progressie van deze vreselijke ziekte kan vertragen.”

”

Voor mensen wiens familie te maken heeft met de ZvH kan het niet snel genoeg gaan, maar dit is een moment om even stil te staan en blij te zijn met het goede nieuws tot nu toe over dit belangrijke huntingtine verlagende programma.

---

*Ed Wild is een van de onderzoeker van het Ionis HTTRx-programma en lid van de Wetenschappelijke Adviesraad voor Ionis en Roche. Daarom is dit stuk geschreven door Jeff Carroll. Jeff heeft eerder bij Ionis met ASO's gewerkt, maar niet in deze studie en heeft geen betaalde relatie met Ionis of Roche. Tamara Maiuri heeft geen belangenconflict om te verklaren. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...*

---

## Verklarende woordenlijst

**huntingtine eiwit** eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

**effectiviteit** een maat voor de werkzaamheid van een behandeling.

**open label** onderzoek waarbij patiënt en dokter weten welk medicijn er gebruikt wordt. Open label onderzoeken zijn vatbaar voor vertekening door placebo-effecten.

**placebo** is een namaakmedicijn zonder actieve ingrediënten. Het placebo effect is een psychologisch effect waardoor mensen zich beter gaan voelen, zelfs als zij een pil nemen die niet werkt.

**HTT** afkorting voor het gen dat de ziekte van Huntington veroorzaakt. Wordt ook ZvH gen of IT-15 genoemd.

---

© HDBuzz 2011-2018. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 23 februari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/243>