

Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington.

In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers.

Voor de hele ZvH gemeenschap.

[Nieuws Glossarium Over HDBuzz](#)  
[Over HDBuzz](#)

[Personen Veel Gestelde Vragen Legaal Sponsoring Delen Statistieken Onderwerpen Contact](#)

[Volg](#)

[Volg](#)

[Twitter Facebook RSS Feed E-mail](#)

[Zoeken in HDBuzz](#)




 [Nederlands](#)

[Nederlands](#) 

[čeština dansk Deutsch English español français italiano Nederlands norsk polski português svenska русский](#)  [中文](#) 

[Meer informatie.....](#)

 **Bent u op zoek naar ons logo?** U kunt ons logo downloaden en meer informatie over het gebruik van het logo verkrijgen op onze [deelpagina](#).

## Roche kondigt details aan van zijn 'cruciale' huntingtine-verlagende studie

**De GENERATION-HD1 studie zal testen of RG6042 - voorheen Ionis-HTTRx - de progressie van de ziekte van Huntington vertraagt**



Geschreven door [Dr Jeff Carroll](#) 24 oktober 2018 Bewerkt door [Dr Ed Wild](#) Vertaald door [Vik Hendrickx](#) Origineel gepubliceerd op 17 september 2018

Huntingtine verlagende geneesmiddelen die de aanmaak beperken van het [huntingtine-eiwit](#) dat de ZvH veroorzaakt, maken een stormachtige ontwikkeling door. Tijdens de bijeenkomst van het European Huntington's Disease Network (EHDN) afgelopen week heeft Roche concrete details bekendgemaakt van de allereerste *cruciale* studie van een huntingtine-verlagend medicijn - RG6042. Je kent dit misschien beter als Ionis-HTTRx. Dus wat weten we van deze studie?

### Wat is huntingtine-verlaging?

Eerst een korte samenvatting over huntingtine-verlaging als behandeling voor de ZvH. Herinner je dat de schade in de hersenen als gevolg van de ziekte veroorzaakt wordt door een eiwit dat we gemuteerd huntingtine noemen. Het ZvH-gen, soms ook **huntingtine**-gen genoemd, is een recept voor de productie van het [huntingtine-eiwit](#).

Scott Schobel kondigde de GENERATION-HD1 studie aan op de European Huntington's Disease Conferentie in Wenen

Wanneer een cel extra eiwit nodig heeft, bijvoorbeeld het [huntingtine-eiwit](#), maakt het een soort kraslot-kopie van het gen, een boodschappermolecule die is geschreven met behulp van een iets andere chemische stof die we [RNA](#) noemen. Omdat dit [RNA](#) een boodschap bevat noemen wetenschappers het **boodschapper-RNA** of mRNA (messenger [RNA](#)). Als deze keten, van gen tot boodschapper tot eiwit onderbroken wordt, zal de cel dit specifieke eiwit niet meer produceren.

Dit is hoe een **huntingtine-verlagende** aanpak werkt. Het huntingtine mRNA is het doel en aan de cel wordt opgedragen dit mRNA te negeren of te verwijderen. Minder bericht is minder eiwit.

De meeste ZvH-onderzoekers vinden deze aanpak erg boeiend omdat gezond verstand en massa's dieronderzoek suggereren dat als je het gemuteerde [huntingtine-eiwit](#) verlaagt of elimineert, je de ernst van de ZvH-symptomen vermindert.

## ASO's en de ZvH

Een vroege leider op het gebied van huntingtine-verlaging is het biotechbedrijf Ionis Pharmaceuticals, uit Carlsbad, Californië. In de afgelopen decennia hebben ze een aanpak ontwikkeld die **antisense oligonucleotiden** wordt genoemd. Dit zijn sterk gewijzigde DNA-achtige moleculen die geprogrammeerd zijn om slechts één specifiek messenger-RNA dat rondzwerft in een cel, te herkennen.

Wanneer deze [ASO's](#) zich aan hun geprogrammeerd doelwit binden wordt dit door de cellen vernietigd. Daardoor wordt de hoeveelheid van dat ene specifiek boodschapper-RNA drastisch verlaagd. Minder boodschapper betekent minder eiwit, hoewel de genetische code voor het Huntingtine-gen nog steeds aanwezig is in het DNA.

Gebaseerd op succesvolle dierproeven startte Ionis in 2015 een eerste studie met 46 moedige ZvH-patiënten. Deze kleine studie was enkel bedoeld om te zien of een huntingtine-verlagend Ionis medicijn dat **HTTRx** wordt genoemd, veilig was, en of de behandeling met HTTRx de productie verminderde van het [huntingtine-eiwit](#) in het zenuwstelsel. Een hersenweefselstaal kunnen we niet nemen, maar we kunnen wel de hoeveelheid gemuteerd eiwit meten in het ruggenmergvocht dat onze hersenen omringt.

Zoals besproken in december 2017 (zie <https://nl.hdbuzz.net/249>) hebben Ionis en partner Roche aangekondigd dat de proef succesvol was. Opvallend, maar geen van de 46 patiënten heeft voortijdig de deelname aan de studie onderbroken, ondanks de maandelijkse injecties in het ruggenmergvocht. En nog opmerkelijker was dat de behandeling met HTTRx leidde tot een opvallende daling van de hoeveelheid [Huntingtine-eiwit](#) in dit ruggenmergvocht.

Roche is een zeer groot farmaceutisch bedrijf gevestigd in Zwitserland. De Amerikaanse tak heet Genentech. Naast het goede nieuws van de eerste proef, bevestigde Roche dat het de vervolgstudie van HTTRx zou plannen en leiden. Deze studie krijgt een nieuwe naam: **RG6042**. Onthoudt deze nieuwe naam, RG6042, maar bedenk dat het hetzelfde HTTRx-medicijn is waar we al die tijd al mee bezig waren.

## Een studie om de werkzaamheid te testen

Natuurlijk zijn zowel onderzoekers als de ZvH gemeenschap geïnteresseerd in het vertragen van de progressie van de ZvH, niet in een veranderend meetresultaat in het ruggenmergvocht. De succesvolle veiligheidsstudie van Ionis was het resultaat van een behandeling van slechts drie maanden bij 46 patiënten - dat is te kort en een te klein aantal om te achterhalen of de behandeling enig effect had op de ZvH-symptomen.

We weten nu dat het medicijn van Ionis / Roche het eiwit verlaagt, en veilig lijkt. Daarom hebben we nu een grote studie met een veel grotere groep mensen nodig om te bepalen of RG6042 de voortgang van de ZvH vertraagt.

“GENERATION-HD1 wordt eind 2018 gelanceerd en de eerste patiënten worden begin 2019 ingeschreven. De lancering vindt plaats op ongeveer 80-90 locaties in ongeveer 15 landen. ”

Sinds december kijken we reikhalzend uit naar een aankondiging over deze grotere studie. En sinds 16 september is het zover!

## GENERATION-HD1

Tijdens de bijeenkomst van het European Huntington's Disease Network (EHDN) in 2018, gaf Scott Schobel van Roche het eerste officiële overzicht van de aankomende studie. De proef zal bekend staan als \*\* GENERATION-HD1 \*\*.

De naam GENERATION-HD1 is afkomstig van \* Global EvaluatioN of Efficacy and safety of Roche / genentech AnTIsense OligoNucleotide for Huntington's Disease\*. Waarschijnlijk is het beter om alleen het acroniem te onthouden ...)

## Grootte is belangrijk

GENERATION-HD1 wordt eind 2018 gelanceerd en de eerste patiënten worden begin 2019 ingeschreven. De lancering vindt plaats op ongeveer **80-90** locaties in ongeveer **15 landen**.

Er worden geen specifieke locaties genoemd, wat betekent dat er nog geen publieke informatie is over de vraag of een bepaalde kliniek of land aan de studie zal deelnemen. We verwachten dat deze informatie binnenkort zal bekend worden.

Het wordt een heel grote studie met **660 patiënten** met **duidelijke symptomen** van de ziekte. 'Duidelijke symptomen' betekent eenvoudigweg dat enkel personen die formeel zijn gediagnosticeerd met klinische ZvH-symptomen in aanmerking komen, personen met de mutatie maar zonder duidelijke symptomen (premanifest of prodromaal ZvH) horen daar niet bij.

## Geschiktheid

Er zijn twee belangrijke klinische keuzes of deelname criteria. Ten eerste moeten patiënten 'ambulante' en 'verbaal' zijn - dat wil zeggen in staat zijn om te lopen en te praten. Ten tweede moeten ze 70% of meer scoren op een onafhankelijke test, de

Functional Assessment Test. Dat betekent een niveau van dagelijks functioneren waar men zich kan wassen en 'beperkte' huishoudelijke taken kan uitvoeren, zoals koken en een mes gebruiken.

**Dit zijn veel bredere klinische deelnamecriteria dan voor de vorige fase**. Deze beperkte zich tot patiënten in een zeer vroeg ziektestadium, met een bijna-normaal dagelijks functioneren.

Bij de proef zullen ongeveer 25 injecties in het ruggenmergvocht nodig zijn. Het zal dus voor de vrijwilligers een zware klus worden. Een derde van hen krijgt een placebo-injectie.

Er is ook nog een specifieke vereiste, iets dat *\*CAP-score\** wordt genoemd. Deze moet boven een bepaalde waarde liggen.

De CAP-score is een eenvoudige wiskundige manier om iemands leeftijd en het CAG-herhalingsgetal - de lengte van het abnormale stukje DNA dat de ZvH veroorzaakt - te combineren. Deze score wordt gebruikt omdat mensen met meer ernstige ZvH-mutaties (langere CAG-herhalingen) op jongere leeftijd de symptomen van ZvH ontwikkelen. Dus als we de progressie van de ZvH-symptomen in de loop van de tijd in een persoon willen volgen, moeten we rekening houden met hun leeftijd en hun CAG-grootte. Door een minimale CAP-score-eis in te stellen, kan de proef worden gericht op mensen die waarschijnlijk het meeste baat hebben bij het medicijn, waardoor de proef zo klein en zo snel mogelijk is.

## Veel lumbaalpuncties

De studie zal een [placebo](#) of dummy-behandelingsgroep omvatten, ongeveer een derde van de deelnemers. Deze groep is absoluut noodzakelijk om het [placebo-effect](#) het hoofd te bieden - het feit dat door deelname aan een studie mensen zich beter voelen en soms beter functioneren, zelfs als het medicijn niet werkt.

De andere twee derden van de deelnemers worden opgesplitst in twee groepen die beiden het actieve medicijn ontvangen. De helft van de behandelde groep ontvangt het medicijn maandelijks, de andere helft elke twee maanden. Dit is boeiend. We zouden minder vaak kunnen toedienen, als dat even effectief blijkt te zijn voor beide doseringen.

Alle deelnemers aan alle groepen moeten echter elke maand gedurende twee jaar injecties in het ruggenmergvocht krijgen. De placebogroep krijgt elke maand een [placebo](#)-injectie. De maandelijkse groep krijgt elke maand het medicijn. En de tweemaandelijks groep wisselt af tussen medicijn- en [placebo](#)-injecties. Dat betekent dat niemand weet aan welke groep hij/zij werd toegewezen.

Kortom: Elke deelnemer moet bereid zijn heel wat ruggenmergvochtafnames en spinale injecties te ondergaan - maar liefst 25 gespreid over twee jaar.

## Evaluatie van het resultaat

Het succes of falen van de test zal in de VS worden bepaald door iets dat de **totale functionele capaciteit**-schaal of kortweg TFC wordt genoemd. Dit is een zeer eenvoudige beoordelingsschaal gebaseerd op het vermogen van een persoon om thuis elementaire taken uit te voeren, te werken en zelfredzaam te zijn.

In Europa zal de proef een iets geavanceerde maatstaf gebruiken, de zogenaamde **samengestelde Unified Huntington's Disease Rating Scale** of cUHDRS. Deze score houdt rekening met een breder scala aan ZvH symptomen, een combinatie van de TFC, een bewegingscore en enkele denktests.

Het is enigszins ongewoon maar niet extreem uitzonderlijk om een studie uit te voeren met verschillende eindpunten in verschillende landen. Maar deze scores meten allemaal hetzelfde onderliggende proces, de evolutie van de ZvH over de tijd. De verschillende regelgevende instanties lijken verschillende meningen te hebben over hoe dit het beste kan worden gemeten. Uiteindelijk zouden we verwachten dat beide scores in dezelfde richting bewegen als het medicijn werkt.

“Het wordt een zeer grote studie met **660 patiënten** met **duidelijke ZvH symptomen**. ”

Niet elke patiënt begint er aan op de eerste dag van de proef. Dus een proef waarbij elke deelnemer 25 maanden betrokken is, duurt ongeveer twee keer zo lang, en mogelijk nog langer.

Roche kondigde ook een andere studie aan: de **Natural History Study**, gericht op het verstrekken van cruciale informatie over de progressie van de ZvH. Maximaal 100 patiënten nemen deel en worden gekoppeld aan deelnemers van de reeds lopende Open-Label Extension-studie RG6042. Deze open-label deelnemers zijn de mensen van de eerste klinische proef, die nu allemaal het medicijn op regelmatige basis krijgen, dus de Natural History Studie zal helpen bij het begrijpen van nieuwe gegevens uit de open-label studie. Als alles volgens plan verloopt, krijgen deelnemers aan de Natural History Studie na 15 maanden deelname ook een open-labelbehandeling, inclusief regelmatige lumbaalpuncties.

## En nog meer!

De EHDN-conferentie bevatte updates over andere opwindende huntingtine-verlagende programma's, waaronder Wave Life Sciences, PTC Therapeutics en Uniqure. We zullen binnenkort updates geven over deze en andere weetjes van EHDN 2018.

## Wat nu?

Naar aanleiding van de eerste studie die korte-termijn veiligheid en succesvolle huntingtine verlaging heeft aangetoond, hebben

we nu solide details over een 'cruciale' studie om te bewijzen dat RG6042 al dan niet werkt, en een zeer duidelijke tijdlijn waarbinnen dat zal gebeuren.

Het is belangrijk om in gedachten te houden dat de deelnemers aan GENERATION-HD1 een lange en uitdagende weg voor zich hebben, en deelnemen wordt hard werken, zowel fysiek als mentaal.

Het is onvermijdelijk dat veel mensen om een of andere reden niet kunnen deelnemen. Hoewel dat enorm teleurstellend kan zijn voor hen, **zal het medicijn door vrijwilligers over de hele wereld worden getest**, en belangrijk om weten: het doel van de proef is om het medicijn te testen voor iedereen, ook voor toekomstige generaties - en niet om het medicijn aan bepaalde personen te geven.

Dat gezegd hebbende, dit is zeer goed nieuws. Na vele jaren werk door honderden mensen hebben we eindelijk een plan van aanpak om te begrijpen of een behandeling met dit huntingtine-verlagend medicijn, RG6042, het onderdrukken van de ZvH-symptomen ten goede kan komen.

Wij zijn echt enthousiast over deze aankondiging, en meer algemeen, over de vooruitgang op gebied van huntingtine-verlagende ontwikkelingen. Wij denken dat de ZvH gemeenschap zich ook zo mag voelen. Blijf op de hoogte via HDBuzz over updates over deze en andere studie ontwikkelingen.

Het laboratorium van Dr. Jeff Carroll werkt samen met Ionis Pharmaceuticals en Wave Life Sciences aan onderzoek op diermodellen. Dr. Carroll heeft geen financieel belang bij het onderzoek van deze bedrijven waar mensen bij betrokken zijn. Dr. Ed Wild nam als onderzoeker deel aan de hier beschreven Roche-studie en de voorafgaande Ionis-studie. Geen van de bedrijven waarvan het werk beschreven wordt, heeft invloed gehad op de beslissing om dit verslag te schrijven of op de inhoud ervan. [Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...](#)



[Leer meer](#)

[Slides van Scott Schobel, gepresenteerd tijdens de EHDN conferentie Community-update van Roche over het RG6042-programma](#)  
[De aankondiging van Ionis Pharmaceuticals](#)

Onderwerpen  
[genuitschakeling huntingtinevermindering](#)  
[Meer...](#)

Gerelateerde artikelen

## [Vooruitgang op vele fronten in de strijd tegen het eiwit dat de ziekte van Huntington veroorzaakt](#)

**7 maart 2019**

## [HDSA's meest gestelde vragen over het Roche/Genentech RG6042 programma](#)

**7 februari 2019**

## [HDSA's vragen & antwoorden over de laatste huntingtine-verlagende update van Ionis en Roche](#)

**3 januari 2019**

[Vorige](#)[Volgende](#)

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

- **ASO's** een soort genuitschakelbehandeling waarin speciaal ontworpen DNA moleculen worden gebruikt om een gen het zwijgen op te leggen
- **RNA** chemische stof die lijkt op DNA en waaruit 'boodschappermoleculen' worden gemaakt. RNA wordt gebruikt als actieve kopie van genen bij de productie van eiwitten
- [Lees meer definities in de verklarende woordenlijst](#)

Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington.

In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers.

Voor de hele ZvH gemeenschap.

## HDBuzz

[Nieuws](#)

[Eerder uitgelicht](#)

[Over HDBuzz](#)

[HDBuzz sponsors](#)

[Websites met inhoud van HDBuzz](#)

[\\*\\*new\\_to\\_research\\*\\*](#)

## Personen

[\\*\\*meet\\_the\\_team\\*\\*](#)

[\\*\\*help\\_us\\_translate\\*\\*](#)

## Volg HDBuzz

Schrijf u in voor onze maandelijkse samenvatting per e-mail door het invoeren van uw e-mailadres hieronder of bekijk meerdere opties op onze [maillijst pagina](#)



© HDBuzz 2011-2019. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de [Creative Commons Licence](#).

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Bekijk onze [Voorwaarden voor het gebruik](#) voor volledige informatie.

© HDBuzz 2011-2019. 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 april 2019 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/263>

Sommige tekst op deze pagina is nog niet vertaald. Het is hieronder weergegeven in de oorspronkelijke taal. We zijn bezig om alle inhoud zo snel mogelijk te vertalen.