

Verdrietig nieuws van Roche en Ionis - ASO-studie voortijdig stopgezet

Teleurstellend nieuws van Roche en Ionis: fase III-onderzoek tominersen voortijdig stopgezet



Geschreven door [Dr Jeff Carroll](#) en [Dr Rachel Harding](#) 6 april 2021

Vertaald door [Gerda De Coster](#) | Bewerkt door [Dr Leora Fox](#)
Origineel gepubliceerd op 23 maart 2021

Vandaag werd zeer verdrietig nieuws aangekondigd door Roche en Ionis: de grote ASO-studie die ze uitvoeren bij patiënten met de ZvH is voortijdig stopgezet. Belangrijk is dat tot dusverre geen specifieke nieuwe veiligheidsproblemen zijn gerezen, maar desalniettemin is de proef voortijdig stopgezet. Wat betekent dit en waar gaan we heen vanaf hier?

Achtergrond - wat doet dit proces?

Roche en Ionis hebben tominersen ontwikkeld, een soort medicijn dat een antisense-oligonucleotide wordt genoemd, maar het staat beter bekend als een ASO. ASO-therapieën zijn in staat om de niveaus van specifieke eiwitmoleculen te verlagen door te interfereren met de genetische boodschap die de cellen van ons lichaam de opdracht geven om dat eiwit te maken. In het geval van tominersen verstoort dit ASO-medicijn de genetische boodschap van het huntingtine-eiwit. Behandeling met tominersen verlaagt de niveaus van zowel de gewone als de huntingtonversie van het huntingtine-eiwit .

Dit is niet de eerste klinische studie met tominersen. Voordat tominersen naar deze fase III-studie ging, werd het eerst getest in een fase I/II-studie. Daar werd het beoordeeld op veiligheid en werd aangetoond dat het de niveaus van huntingtine-eiwit bij huntingtonpatiënten verlaagt. Het doel van de huidige fase III-studie, ook wel GENERATION-HD1-studie genoemd, was om uit te zoeken of tominersen effectief was, bij het verlagen van huntingtine-eiwit bij een grotere groep patiënten, maar ook of het helpt bij het verbeteren van symptomen van de ziekte bij patiënten die al symptomen vertoonden.

Wat is er gebeurd?

Op 22 maart 2021 onthulde een persbericht van Roche dat de fase III-studie van tominersen was stopgezet op advies van het Independent Data Monitoring Committee (iDMC). Dit comité bestaat uit een groep van onafhankelijke deskundigen die de gegevens van het lopende onderzoek vanaf het begin hebben gevolgd.

Deze comités voor datamonitoring spelen een zeer belangrijke rol in klinische onderzoeken. Het is hun taak om als neutrale partij te kijken naar de gegevens die uit het onderzoek voortkomen, zonder belangstelling te hebben voor de uitkomst van het onderzoek. Deze comités zijn dus per definitie volledig gescheiden van de patiënten, artsen en farmaceutische bedrijven die bij het onderzoek betrokken zijn. Hun enige taak is om het onderzoek periodiek te controleren om te bepalen of het al dan niet moet worden voortgezet.

Over het algemeen stellen zij twee soorten vragen: ten eerste, zijn er onverwachte veiligheidsproblemen? Als, bijvoorbeeld, alle mensen die een medicijn kregen een heel vreemd symptoom begonnen te krijgen, zou dit comité dat zien en opdracht geven tot stopzetting van het proces. Ten tweede kunnen zij vaststellen dat de kans op enig voordeel voor de deelnemende patiënt uiterst onwaarschijnlijk lijkt.

Eerdere huntingtononderzoeken met verschillende geneesmiddelen zijn bijvoorbeeld al stopgezet door dit soort vroege analyse omdat de gegevens suggereren dat het uiterst onwaarschijnlijk is dat patiënten baat zouden hebben bij het medicijn. Als de huntingtonsymptomen van mensen duidelijk niet beter worden, dan verandert de risico-batenanalyse voor het geven van experimentele medicijnen en is het misschien niet langer de moeite waard om door te gaan met het onderzoek.

Wat weten we?

Wat we weten is zeer beperkt en dat is belangrijk om te onthouden voor de komende weken en maanden. Alle belangrijke feiten die we uit het persbericht weten, komen uit deze paar zinnen:

“De beslissing is gebaseerd op de resultaten van een vooraf geplande evaluatie van de gegevens van de fase III-studie, uitgevoerd door een Independent Data Monitoring Committee (iDMC) dat toegang had tot de niet geblindeerde gegevens. De iDMC deed zijn aanbeveling op basis van het potentiële risico-batenprofiel van de onderzochte behandeling voor de deelnemers aan de studie. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen voor tominersen geïdentificeerd bij de beoordeling van de gegevens van dit onderzoek.”

Dat laat ons een paar dingen weten. Ten eerste dat er geen nieuwe *veiligheidssignalen* zijn - wat betekent dat er geen nieuwe slechte medische resultaten zijn voor de deelnemers aan het onderzoek. Als er bijvoorbeeld plotselinge hartaanvallen waren geweest bij patiënten die het medicijn kregen, (die waren er niet !!) zou dit persbericht ons dat moeten vertellen. Dus, gelukkig voor de deelnemende families, zijn er momenteel geen tekenen van enge nieuwe symptomen die zich voordeden.

Ten tweede zegt het persbericht dat ze besloten hebben het onderzoek stop te zetten vanwege het potentiële risico-batenprofiel van de onderzochte therapie voor de deelnemers. Dus hoe kan het risico-batenprofiel zijn veranderd als er geen enge nieuwe symptomen naar voren zijn gekomen? Kort gezegd, dat weten we nog niet. Hypothetisch gezien kan het echter zijn dat de medicijnen de huntingtonsymptomen verergeren. Of, hypothetisch gezien, kan het zijn dat het medicijn de huntingtonsymptomen gewoon niet verbetert, op een manier die duidelijk is voor iemand die toegang heeft tot alle gegevens. En is het dus het risico niet waard om mensen aan een nieuw medicijn bloot te stellen omdat de voordelen niet duidelijk zijn.

Belangrijk is dat zelfs de onderzoekers van Roche en Ionis op dit moment het antwoord op die hypothetische vragen niet weten. Als dit soort dingen gebeuren, moeten de onafhankelijke comités hun beslissingen nemen en iedereen onmiddellijk op de hoogte stellen. Dus, totdat je een ander HDBuzz-verhaal hierover ziet, zet je alle geluiden die je hoort over deze resultaten weg - er is een enorme hoeveelheid informatie die we gewoon nog niet weten.

Wat weten we niet, en wanneer zullen we het weten?

Waarom hebben we dit cryptische persbericht gekregen voor zoiets belangrijks? Helaas, zo werkt het als onderzoeken op deze manier worden stopgezet. Er wordt een eerste persbericht vrijgegeven zodra de bedrijven het nieuws vernemen. Hierdoor wordt de patiëntengemeenschap geïnformeerd en wordt bedrog door mensen, die als gevolg van dit nieuws aandelen verkopen of andere ongepaste dingen doen, voorkomen.

Na het nieuws van vandaag daalde het aandeel van Ionis bijvoorbeeld met bijna 19%, wat neerkomt op meer dan een miljard dollar aan waardeverlies. In verkeerde handen kan vroege toegang tot deze informatie worden misbruikt.

Wanneer we dit soort slecht nieuws horen, is er voor de patiëntengemeenschap altijd een verbijsterende kloof tussen deze eerste waarschuwing dat er iets niet goed is gegaan en het leren van de details van wat er precies is gebeurd. Dit is ongelooflijk frustrerend, maar zo gaat het als we dit soort dingen horen.

Is het verlagen van HTT een slecht idee?

We zullen waarschijnlijk veel discussies zien - en terecht - over de vraag of het verlagen van het huntingtine-eiwit een slecht idee is. Op basis van alle wetenschap die we destijds hadden, waren we van mening dat het goed idee was om deze studie uit te voeren. En we hebben dit ongelooflijke nieuwe vertrekpunt, namelijk dat we weten dat we het huntingtine-eiwit bij huntingtonpatiënten kunnen verlagen. Dus wanneer we de volgende onderzoeken

plannen - en er zullen meer onderzoeken zijn - gaan we niet terug naar af, maar is het uitgangspunt eerder dat we weten dat het verlagen van huntingtine bij patiënten mogelijk is.

Wat volgt?

Totdat we de gegevens zien, kunnen we niet voorspellen wat er daarna zal gebeuren. Maar hier zijn enkele ideeën die zeker zullen worden besproken: ten eerste, moeten we proberen huntingtonpatiënten eerder te behandelen, zelfs voordat ze vergevorderde symptomen hebben? Ten tweede, moeten we proberen om alleen het mutante huntingtine-eiwit te verlagen (zoals Wave Life Sciences momenteel probeert te doen in hun lopende studie)? Ten derde, moeten we proberen om het huntingtine meer of minder te verlagen dan in deze studie? Je kunt er zeker van zijn dat mensen bij Ionis en Roche het hier nu over hebben, net als andere huntingtonwetenschappers over de hele wereld.

Alhoewel de toediening in de GENERATION-HD1 studie dus voorgoed is stopgezet, is Roche van plan de deelnemers te blijven volgen om zo de langetermijneffecten en de effecten van tominersen na te gaan.

Dankbaarheid voor patiënten, artsen en bedrijven

Deze studie was een enorme onderneming. De huntingtonpatiënten die vrijwillig deelnamen aan deze vroege onderzoeken zijn voor altijd huntingtonhelden die voor zichzelf een aanzienlijk risico namen namens de hele huntingtongemeenschap. Onderzoekers in fundamentele wetenschappelijke laboratoria, zowel bij Ionis als bij Roche, werkten onvermoeibaar om het best mogelijke medicijn voor testen te ontwerpen. En iedereen die in klinieken over de hele wereld werkte om het medicijn te testen, werkte continu om te zien of het medicijn werkte. Alle betrokkenen, families, wetenschappers en artsen, wilden een andere uitkomst, maar we kregen het deze keer gewoon niet.

Voorwaarts

Er bestaat geen twijfel over, dit is een trieste dag voor de huntingtongemeenschap. HDBuzz voelt zich samen met jou verdrietig en teleurgesteld. Maar deze studie werd uitgevoerd op een manier die ons zal helpen om beter te begrijpen hoe we de volgende studie moeten ontwerpen. Wat we leren van deze tegenslag zal ongelooflijk informatief zijn voor de ZvH-onderzoeksgemeenschap wereldwijd. En deze gemeenschap, zowel families als wetenschappers, hebben bewezen dat ze samen moeilijke dingen kunnen doen, dus we laten dit achter ons en doen het nog een keer. En we zullen het blijven doen totdat de ZvH niet langer een bedreiging vormt voor onszelf en onze dierbaren.

Dr. Leora Fox werkt bij de Huntington's Disease Society of America, die relaties en

geheimhoudingsovereenkomsten heeft met farmaceutische bedrijven, waaronder Roche. Dr. Rachel Harding en Dr. Jeff Carroll hebben geen conflicten te verklaren. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

GLOSSARIUM

huntingtine-eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen
therapieën behandelingen

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

© HDBuzz 2011-2021. 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

Gegenereerd op 27 oktober 2021 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/300>