



Updates van PTC Therapeutics en uniQure over hun huntingtine-verlagende studies

Zowel PTC Therapeutics als uniQure deelden updates van hun respectievelijke klinische onderzoeken, waarbij verschillende huntingtine-verlagende benaderingen worden getest. We onderzoeken de gegevens van beide studies en de betekenis voor HD-familie.

Geschreven door [Dr Leora Fox](#) en [Dr Rachel Harding](#) | 26 juni 2023

Bewerkt door [Dr Jeff Carroll](#) | Vertaald door [Gabrielle Donné-Op den Kelder](#)

Origineel gepubliceerd op 21 juni 2023

Op 21 juni 2023 deelden zowel PTC Therapeutics als uniQure gegevens van hun respectievelijke klinische studies; beide bedrijven testten huntingtine-verlaging als een benadering om de ziekte van Huntington te behandelen, maar wel met verschillende soorten therapieën. In dit artikel bespreken we de gegevens die elk bedrijf heeft gepresenteerd, wat deze gegevens betekenen en welke stappen de bedrijven vervolgens willen gaan nemen.

De ziekte van Huntington behandelen door huntingtine-verlaging

Zowel PTC Therapeutics als uniQure benaderen de behandeling van ZvH vanuit de basisprincipes van de achterliggende genetica. De ziekte veroorzaakt een verlengd huntingtine-gen dat leidt tot de vorming van een extra lang eiwit; hiervan wordt gedacht dat het hersencellen beschadigt. Tientallen farmaceutische en biotechbedrijven werken aan therapieën die proberen de hoeveelheid van dat verlengde, defecte huntingtine-eiwit te verminderen, een aanpak die bekend staat als huntingtine-verlaging. PTC en uniQure zijn twee van dergelijke bedrijven met lopende klinische studies die in hun benadering wel heel verschillend zijn.



PTC-518 is een middel dat splicemodulator wordt genoemd en dat via de mond kan worden toegediend

PTC: Kan je het huntingtine-gen bereiken door het slikken van een pil?

De meeste in ontwikkeling zijnde huntingtine-verlagende middelen zijn gericht op een genetische boodschapper, een 'tussenpersoon' tussen het gen en het eiwit; deze genetische boodschapper staat bekend onder de naam RNA. Het middel van PTC, PTC-518, voert een ingewikkelde knip-en-plak actie uit zodat de 'tussenpersoon' daarna een stopteken vasthoudt. De machinerie van de cel ziet het stopteken en besluit niet verder te gaan met het maken van het eiwit.

Een dergelijk middel staat bekend als een zogeheten 'splicemodulator' en heeft het grote voordeel dat het via de mond kan worden ingenomen. Gebaseerd op studies met dieren weten we dat wanneer PTC-518 oraal ingenomen wordt het middel vele delen van de hersenen en het lichaam kan bereiken; hiervoor is geen invasieve procedure zoals een ruggenprik of een hersenoperatie nodig. PTC-518 richt zich zowel op de verlengde als op de normale vorm van het huntingtine-gen zodat de hoeveelheden van zowel het verlengde als het normale eiwit na behandeling met dit middel verlaagd zijn.

uniQure: Een eenmalige behandeling om het huntingtine-eiwit voor altijd te verlagen?

We hebben al eerder geschreven over uniQure's unieke benadering om ZvH te behandelen. Gentherapieën hebben een fundamentele verandering in de genetica van een persoon tot gevolg. Op deze manier proberen zij een ziekte te behandelen of te genezen. Hoewel ook uniQure met hun middel, AMT-130, gericht is op het genetische boodschappermolecuul, het RNA, is de aanpak van uniQure heel anders dan die van PTC.

AMT-130 is een stukje, door de mens gemaakt, genetisch materiaal, verpakt in een leeg, onschadelijk virus, dat afgeleverd wordt in de diepe delen van de hersenen via een hersenoperatie. Het idee is dat via deze eenmalige procedure de therapie zich in vele hersencellen zal verspreiden; hierdoor worden kleine fabriekjes opgezet die nog vele jaren een genetisch 'tegengif' blijven produceren. Dit tegengif moet voorkomen dat het verlengde eiwit wordt gevormd in de cellen waar het AMT-150 binnendringt.

Updates van PTC

De kern van de PIVOT-HD studie

HDBuzz rapporteerde al eerder over het lopende onderzoek naar de werking van PTC-518 ([start en updates](#)). Hieronder volgt een samenvatting van dit onderzoek. Aan de ruwweg drie maanden durende studie zouden ongeveer 160 personen deelnemen op locaties in de VS, Canada, Europa en Australië. Deelnemers zouden een placebo (een nepmiddel) of PTC-518 via de mond in een dosis van 5 of 10 mg toegediend krijgen. Tijdens bezoeken aan de studielocaties zouden veiligheid, mogelijke bijwerkingen en huntingtine-spiegels in het bloed geëvalueerd worden. Ook zouden beweging, stemming en denkvermogen getest worden. Na voltooiing van het onderzoek zouden de deelnemers zich in kunnen schrijven voor een 'open-label extension'-studie, waarbij iedereen PTC-518 ontvangt en periodiek studielocaties blijft bezoeken.

Uniek aan deze studie was dat deze was ontworpen voor mensen met zeer vroege tekenen van de ziekte van Huntington, mogelijk al voor het moment dat zij bewegingssymptomen of grote veranderingen in hun dagelijkse vaardigheden ondervonden. Echter, halverwege de studie kondigde PTC een paar veranderingen aan. PTC besloot de studie uit te breiden met mensen die al meetbare bewegingssymptomen vertoonden en vroege problemen ondervonden met het uitvoeren van dagelijkse taken, een fase die bekend staat als 'manifest ZvH'. Bovendien verlengden ze de studieperiode van het middel van drie naar twaalf maanden. Hierdoor ontstond vertraging bij het verkrijgen van goedkeuring van de Amerikaanse Federal Drug Administration (FDA) om door te gaan met de studie en werd de werving voor de studie in de Verenigde Staten gepauzeerd; elders werd de werving wel volgens planning voortgezet (lees hierover ook [november 2022](#)).

Data gedeeld vanuit de PIVOT-HD studie toont aan dat PTC-518 huntingtine-niveaus verlaagt

Op hetzelfde moment dat PTC bovenstaande wijzigingen in hun studie meedeelde, kondigde PTC ook aan dat ze gegevens van de eerste drie maanden van de studie in de eerste helft van 2023 zouden delen. Een handig weetje: wanneer een bedrijf aankondigt dat ze van plan zijn om nieuws in een bepaald tijdsvenster te delen, dan doen ze dat meestal in het laatste deel van dat tijdsvenster - in dit geval eind juni 2023.

PTC hield een bijeenkomst voor investeerders en gaf een verklaring uit waarin ze hun bevindingen van de PIVOT-HD studie tot op dat moment deelden. Een van de belangrijkste bevindingen was dat huntingtine-spiegels bij mensen die PTC-518 kregen, waren verlaagd; de groep die een hogere dosis van het middel ontving, vertoonde een grotere verlaging van huntingtine-spiegels. Dit is positief nieuws omdat het suggereert dat het effect op huntingtine-niveaus dosisafhankelijk is, d.w.z. hoe meer van het middel je geeft, des te groter is het effect. Deze observatie zal helpen bij het bepalen van toekomstige doseringsstrategieën ingeval deze in volgende fasen van onderzoek aangepast zouden moeten gaan worden.

In bloedmonsters van de deelnemers werd zowel het niveau van de 'genetische boodschap' als van het huntingtine-eiwitmolecuul gemeten. Er was een goede overeenstemming tussen

beide maten. Dit is ook wat je zou verwachten op basis van hoe het middel werkt, namelijk gericht op de genetische boodschap; ook dit was een bemoedigende bevinding.

PTC-518 kan vanuit de bloedbaan het centrale zenuwstelsel bereiken

Een veel voorkomende zorg bij middelen die zijn ontworpen om hersenaandoeningen te behandelen en die via de mond worden ingenomen, is dat het erg moeilijk kan zijn voor deze moleculen om vanuit de bloedbaan het centrale zenuwstelsel te bereiken.

PTC presenteerde gegevens van PTC-518-niveaus in de bloedbaan en het ruggenmergvocht van deelnemers die aantoonde dat PTC-518 inderdaad het ruggenmergvocht bereikt dat de hersenen omringt. Goed nieuws is ook dat de balans van PTC-518-niveaus in het bloed en het ruggenmergvocht redelijk gelijk was, maar het geeft ons geen antwoord op de vraag of het middel in staat is om de hersengebieden te bereiken die belangrijk zijn bij de ZvH, zoals het striatum, het target dat PTC hoopt te bereiken.

Behandeling met PTC-518 lijkt goed te worden verdragen

Na het teleurstellende nieuws van de Novartis VIBRANT-HD studie met branaplam, een middel vergelijkbaar met PTC-518 maar waarvan de toediening werd stopgezet vanwege nadelige bijwerkingen, was iedereen erg benieuwd naar de resultaten van de PIVOT-HD-studie in termen van veiligheid.

De gegevens die PTC aan de hand van deze kleine studie toonde, waren bemoedigend; er traden geen ernstige bijwerkingen op die verband houden met de behandeling. Eventuele kleine bijwerkingen, zoals hoofdpijn, werden door alle deelnemers in dezelfde mate ervaren ongeacht of ze het middel of placebo hadden ontvangen. Dit suggereert dat deze kleine bijwerkingen niet gerelateerd zijn aan het middel zelf.

Een andere maat voor de gezondheid van de hersenen wordt weergegeven door de niveaus van een eiwit genaamd NfL. De hoeveelheid NfL neemt toe wanneer hersenen ziek zijn. Het is duidelijk aangetoond dat bij mensen met de ZvH in de loop van de tijd en naarmate de ziekte vordert, de NfL-niveaus toenemen.

PTC heeft de niveaus van NfL in het ruggenmergvocht van deelnemers gemeten en zag kleine dalingen bij mensen die werden behandeld met het middel in vergelijking met placebo en ongeacht de hoeveelheid van het middel. Dit is goed nieuws omdat andere huntingtine-verlagende onderzoeken zelfs pieken of verhoogde niveaus van NfL hebben laten zien. De gegevens kennen echter nog een vrij grote variatie en komen uit een relatief korte studie met een beperkt aantal deelnemers. Het is dus nog niet duidelijk hoe significant deze afname is totdat meer mensen langer worden behandeld.

“Huntingtine-niveaus waren verlaagd bij mensen die PTC-518 toegediend kregen ”

Updates van uniQure

The HD-Gene-TRX studies tot nu toe

Aangezien gentherapie niet eerder is toegepast voor de ziekte van Huntington, bevinden de huidige klinische onderzoeken naar de werking van AMT-130 zich nog in een vroeg stadium en zijn gericht op het waarborgen van veiligheid. In meerdere kleine studies hebben ongeveer 40 mensen met vroege symptomen van ZvH de operatie ondergaan, 26 in de Verenigde Staten en 15 in Europa.

In deze studies wordt een lage en een hoge dosis AMT-130 getest. Er werden in Amerika enkele 'schijnoperaties' uitgevoerd waarbij het middel AMT-130 niet werd toegediend; deze operaties dienden ter vergelijking met operaties waarin het middel AMT-130 wel was toegediend. Na de operatie worden de deelnemers gedurende een paar weken zeer zorgvuldig gevolgd; daarna worden zij nog een jaar lang op de voet gevolgd. Aansluitend volgt een periode met minder frequente bezoeken tot in totaal 5 jaar. Deelnemers bezoeken studielocaties en ondergaan bloed- en neurologisch onderzoek; ook voeren ze denk- en bewegingstesten uit aan de hand waarvan de status van hun ziekte beoordeeld kan worden.

In juni 2022 deelde uniQure enkele vroege gegevens (<https://en.hdbuzz.net/327>) van het eerste cohort van tien mensen die een lage dosis AMT-130 ontvingen. Er werden geen grote veiligheidsproblemen waargenomen en de huntingtine-niveaus, alhoewel alleen meetbaar in een zeer kleine groep, namen af.

Echter, in augustus 2022 werden na drie operaties met een hoge dosis enkele gevaarlijke neurologische bijwerkingen gemeld; dit leidde tot een korte pauze (<https://en.hdbuzz.net/329>). Nadat de bijwerkingen bij alle deelnemers waren verdwenen, werden in november 2022 nieuwe operaties uitgevoerd onder verhoogde monitoring (<https://en.hdbuzz.net/337>).

Wat hebben we tot de dag van vandaag van AMT-130 geleerd?

Sinds november 2022 hebben we gewacht op de release van 21 juni 2023. Tijdens deze release bracht uniQure gegevens naar buiten over een studie van twee jaar met het eerste, lage-dosis cohort bestaande uit tien Amerikaanse deelnemers, en een studie van een jaar met het tweede, hoge-dosis cohort van zestien Amerikaanse deelnemers.

Het goede nieuws van uniQure is dat de piek in NfL-niveaus, die direct na de operatie optreedt, na ongeveer 18 maanden terugkeert tot dicht bij de basislijn en dat er geen verdere verhogingen worden waargenomen. Er is echter nog onduidelijkheid over veranderingen in NfL-niveaus ten opzichte van controlemetingen op de langere termijn. Positief is dat er geen significante veranderingen werden waargenomen in het totale hersenvolume.

Wat betreft symptomen presenteerde uniQure uitslagen van verschillende metingen bij behandelde patiënten. Metingen hadden betrekking op de vele aspecten van beweging, de totale motor score genoemd. Vergeleken met de verwachte veranderingen in bewegingen, leken de met AMT-130 behandelde patiënten het over een periode van 18 maanden iets beter te doen.

Een maat, die de totale functionele capaciteit (TFC) wordt genoemd, beschrijft hoe mensen presteren op het terrein van het uitvoeren van dagelijkse bezigheden. Patiënten, die met AMT-130 werden behandeld, vertoonden een stabilisatie van het vermogen om te kunnen blijven werken, financiën te kunnen beheren, et cetera. In overeenstemming daarmee leek in formele tests het vermogen van mensen om flexibel te kunnen denken ook te stabiliseren wanneer dit vergeleken werd met het verwachte traject voor ZvH-patiënten.

Echter, sommige, door uniQure gedeelde gegevens, zijn moeilijker te begrijpen. Toen ze de huntingtine-niveaus in het ruggenmergvocht bekeken, bleken deze te zijn afgenomen in het cohort met lage dosis; echter in het cohort met hoge dosis namen de waarden toe wanneer naar de cohortgemiddelden werd gekeken. Dit kan te wijten zijn aan een zeer hoge ruis (onzekerheid) op de metingen vanwege het kleine aantal deelnemers; ook kan het een technisch probleem zijn met het meten van huntingtine-niveaus; maar dat is nog onbekend.

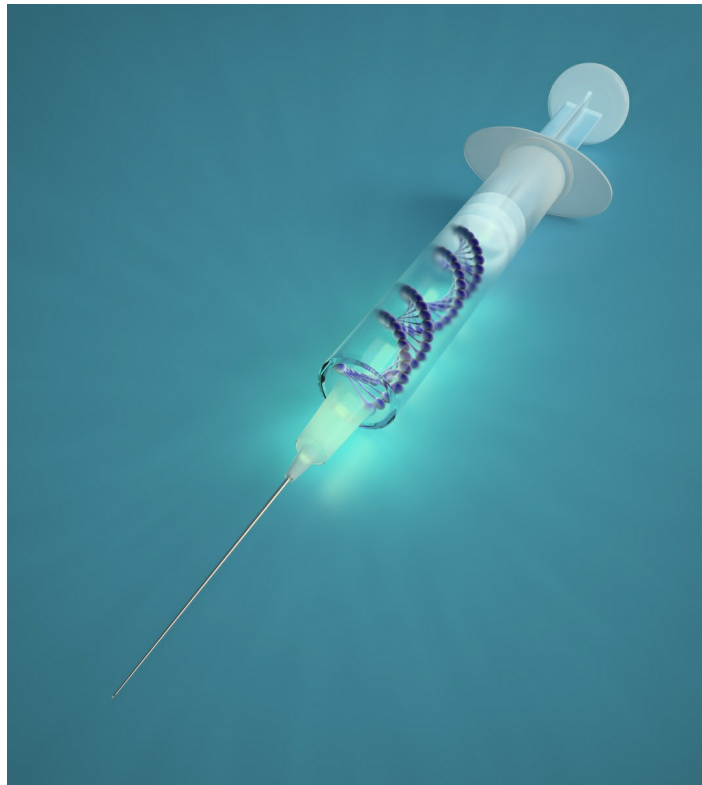
We moeten ons wel realiseren dat we ingeval van AMT-130 extreme voorzichtigheid moeten betrachten. Aan de ene kant willen we een groter aantal mensen met AMT-130 laten behandelen zodat we robuuste veranderingen kunnen zien in de metingen aan de proefpersonen. Maar vergeet aan de andere kant niet dat dit een zeer nieuwe gentherapie is die niet kan worden uitgeschakeld! En dus moeten uniQure en toezichthouders een balans zien te vinden tussen het aan de ene kant inschrijven van voldoende mensen om robuuste gegevens te kunnen verzamelen en het aan de andere kant verkrijgen van voldoende patiëntveiligheid.

De eindconclusie en wat wordt de volgende stap?

Na vele teleurstellende onderzoeksresultaten van andere bedrijven die huntingtine-verlagende therapieën in de kliniek testten, is het bemoedigend om vooruitgang te zien vanuit twee verschillende benaderingen, van PTC Therapeutics enerzijds en uniQure anderzijds.

De gegevens, gepresenteerd door PTC, zijn over het algemeen bemoedigend en tonen aan dat het middel, zoals bedoeld, de huntingtine-niveaus met minimale bijwerkingen verlaagt. Het is belangrijk om op te merken dat de huidige studie erg klein is - de gegevens van in totaal slechts 22 deelnemers werden in deze specifieke update gemeld. Of de bevindingen in een studie met een groter cohort zullen veranderen, valt nog te bezien. We weten ook nog niet of de waargenomen huntingtine-verlaging zal leiden tot een stopzetting of een vertraging van de symptomen bij mensen met de ZvH. PTC verklaarde dat ze de in deze

update gepresenteerde gegevens, zullen gebruiken om bij de FDA te pleiten voor het hervatten van de inschrijving van deelnemers op de Amerikaanse locaties waar deze studie eerder werd gepauzeerd. PTC zal ook de inschrijving op Europese sites voortzetten.



AMT-130 is een eenmalige gentherapie uitgevoerd via hersenchirurgie

Hoewel de resultaten van uniQure niet noodzakelijkerwijs ontmoedigend zijn, zijn ze eerlijk gezegd ook niet duidelijk. Dit is vaak het geval bij kleine onderzoeken waarbij de verschillen tussen de deelnemers groot zijn; het kan dan een grote uitdaging zijn om uit te zoeken of een middel een gewenst effect heeft. uniQure is van plan om door te gaan met werving voor hun studies zowel in de VS als in Europa; in de eerste studies zal ook de behandeling van AMT-130 tegelijkertijd met steroïden worden onderzocht om hopelijk enkele van de geziene bijwerkingen te verminderen.

We houden u op de hoogte van nieuwe ontwikkelingen.

“Patiënten behandeld met AMT-130 bleken enige stabilisatie te vertonen in de totale functionele capaciteit ”

Leora Fox werkt bij de Huntington's Disease Society of America, die relaties en geheimhoudingsovereenkomsten heeft met farmaceutische bedrijven, waaronder uniQure en PTC. Rachel Harding en Jeff Carroll hebben geen belangenconflicten te melden. [Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...](#)

GLOSSARIUM

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

therapieën behandelingen

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

RNA De chemische stof die lijkt op DNA en waaruit 'boodschappermoleculen' worden gemaakt. RNA wordt gebruikt als actieve kopie van genen bij de productie van eiwitten.

© HDBuzz 2011-2024. 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 7 januari 2024 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/346>