



De resultaten van het GENERATION HD1 onderzoek officieel gepubliceerd

Gegevens van GENERATION-HD1, de fase-3 studie waarbij het huntingtine-verlagende middel tominersen werd getest, zijn zojuist gepubliceerd in een wetenschappelijk tijdschrift. Waarom is dit zo'n belangrijke mijlpaal en wat is de volgende stap?

Bewerkt door [Dr Sarah Hernandez](#), [Dr Rachel Harding](#) en [Dr Leora Fox](#)

14 december 2023

Geschreven door [Dr Leora Fox](#), [Dr Rachel Harding](#) en [Dr Sarah Hernandez](#)

Vertaald door [Gabrielle Donné-Op den Kelder](#)

Origineel gepubliceerd op 7 december 2023

De resultaten van het GENERATION-HD1 onderzoek zijn zojuist officieel gepubliceerd in een wetenschappelijk tijdschrift, bijna drie jaar nadat de studie werd stopgezet. In maart 2021 werd de huntingtongemeenschap opgeschrikt door het nieuws dat de GENERATION-HD1 studie van Roche moest stoppen met het toedienen van het huntingtine-verlagende middel tominersen. Vervolgens zijn de gegevens geanalyseerd en de bevindingen gedeeld. Op basis van wat er van GENERATION-HD1 is geleerd, wordt er nu wereldwijd een nieuw onderzoek uitgevoerd genaamd GENERATION-HD2.

De geschiedenis van de ontwikkeling van tominersen werd vandaag opnieuw gekenmerkt door een mijlpaal: de resultaten van de GENERATION-HD1 studie zijn officieel gepubliceerd in een veelgelezen wetenschappelijk tijdschrift. De conclusies blijven hetzelfde, maar collegiale toetsing en publicatie zijn buitengewoon belangrijk voor de vooruitgang van de wetenschap. In dit artikel vatten we de belangrijkste boodschappen samen, geven we de impact aan van onderzoek dat gepubliceerd wordt, en bespreken we de volgende stappen.

Wat hield de GENERATION-HD1 studie in?



Het proces van 'peer review' is van cruciaal belang in de wetenschap.

Foto of beeldvorming: Benis Arapovic

Tominersen is een middel dat wordt getest bij mensen om te zien of het kan helpen om de symptomen van de ziekte van Huntington (ZvH) bij volwassenen te vertragen of te stoppen. Het is een vorm van gentherapie, waarbij gebruik wordt gemaakt van een antisense oligonucleotide, afgekort tot ASO, die via een ruggenprik wordt toegediend. Uit een eerdere studie weten we dat tominersen de hoeveelheid van het huntingtine-eiwit, dat geacht wordt schadelijk te zijn voor de hersenen bij de ziekte van Huntington, kan verlagen. GENERATION-HD1 was een relatief lang durende en grote fase-3 studie, waarin mensen een hoge dosis tominersen om de 8 of om de 16 weken toegediend kregen.

Helaas moest de studie in maart 2021 worden stopgezet (<https://nl.hdbuzz.net/300>) toen een onafhankelijke veiligheidscommissie vaststelde dat de veiligheidsrisico's zwaarder wogen dan mogelijke voordelen. In feite leken, bij bepaalde metingen, de proefpersonen die om de acht weken tominersen kregen, ergere symptomen te vertonen dan degenen die het middel helemaal niet kregen. Nadien heeft Roche de gegevens geanalyseerd en de nieuwe informatie - op het moment dat die beschikbaar kwam - gepresenteerd aan wetenschappers, artsen en de huntingtongemeenschap.

De belangrijkste bevindingen kwamen naar voren uit een achteraf uitgevoerd onderzoek, ook wel een 'post hoc' analyse genoemd. Het leek erop dat jongere proefpersonen met minder ernstige symptomen aan het begin van de studie, mogelijk baat hadden bij tominersen. Om deze reden werd een nieuwe studie voor tominersen opgezet genaamd GENERATION-HD2. Deze trial startte in 2023 en test tominersen bij een jongere populatie met minder ernstige symptomen van de ziekte.

Het nieuws van vandaag: het onderzoek met tominersen is gepubliceerd

Wanneer je denkt dat dit allemaal oud nieuws is, dan heb je deels gelijk! Het laatste, baanbrekende onderzoek over tominersen is gepresenteerd op conferenties zoals de jaarlijkse CHDI HD Therapeutics conferentie (<https://nl.hdbuzz.net/345>). Deze conferenties

stellen wetenschappers in staat om cruciaal onderzoek zo snel mogelijk naar buiten te brengen. Alle eerdere updates over GENERATION-HD1 zijn ook gepresenteerd tijdens wetenschappelijke conferenties. Het duurt echter wel wat langer om onderzoek gepubliceerd te krijgen. Nadat onderzoek op papier is gezet, doorloopt het een proces van collegiale toetsing, ook wel 'peer review' genoemd, waarbij de gegevens en bevindingen worden gecontroleerd door een externe groep van experts, ook wel referenten genoemd.

Een 'peer review' zorgt ervoor dat wetenschappelijk onderzoek onbevooroordeeld, eerlijk en evenwichtig blijft. Echter, dit proces veroorzaakt ook enige vertraging waardoor de gepubliceerde resultaten van GENERATION-HD1 nu pas naar buiten komen. Een publicatie in het 'New England Journal of Medicine' belicht alle bevindingen van de GENERATION-HD1 studie. De belangrijkste boodschap blijft echter hetzelfde: GENERATION-HD1 heeft zijn primaire doelstellingen niet bereikt; tominersen was niet veilig of effectief bij een hoge, frequente dosering. Echter, tominersen zou een mogelijk positief effect kunnen hebben bij een lagere dosis, bij mensen in een vroeger stadium van de ziekte.

Wat staat er in deze nieuwe publicatie?

Het hoofddeel van het artikel vermeldt de belangrijkste bevindingen, terwijl een uitgebreide bijlage dieper ingaat op de details van de gebruikte methoden en de statistieken. Er wordt gespeculeerd over mogelijke relaties tussen metingen van verschillende stoffen in het bloed, en waargenomen veranderingen in symptomen. Echter, de vroegtijdige stopzetting van de studie en de variatie in de gegevens maken het moeilijk om definitieve conclusies te trekken.

De auteurs van de studie verwachten dat tominersen zelf geen directe schade heeft veroorzaakt of 'het hersenweefsel heeft doen krimpen'. In plaats daarvan veronderstellen ze dat deze bijwerkingen eerder veroorzaakt zouden kunnen zijn door de hoge dosis van tominersen die tot enige ontsteking heeft geleid. Mensen met vroege tekenen van de ziekte zouden mogelijk over 'veerkrachtiger' cellen beschikken, waardoor sommige proefpersonen mogelijk enig voordeel hebben gehad van de effecten van het verlagen van het huntingtine-eiwit door tominersen.

Waarom is een wetenschappelijke publicatie zo belangrijk?

Roche heeft ervoor gekozen om hun bevindingen al voorafgaand aan publicatie openbaar en toegankelijk te maken voor de onderzoeksgemeenschap en families die te maken hebben met de ziekte van Huntington. Roche wil zeker geen oude wonden openrijten door de teleurstelling rondom deze studie weer ter sprake te brengen.

Het publiceren van resultaten van klinische studies in een medisch tijdschrift is van groot belang. Het betekent dat wetenschappers en artsen van buiten Roche en degenen die de studie hebben uitgevoerd, belast werden met het grondig doornemen van de gegevens, het

evalueren van de aanpak en het aanbevelen van manieren om de presentatie van de gegevens te verbeteren.

Dit proces van 'peer review' is cruciaal in de wetenschap: het kan leiden tot nieuwe, betere experimenten, duidelijker uitleg en meer denkkraft gericht op het oplossen van een moeilijk probleem. Wanneer, zoals nu gebeurt, een klinische studie over de ziekte van Huntington verschijnt in een gerenommeerd tijdschrift, dan vergroot dit de zichtbaarheid van de wetenschap en de gemeenschap onder wetenschappers, artsen en in nieuwsuitzendingen.

Wat is de volgende stap voor tominersen?

“De publicatie van dit manuscript biedt de gelegenheid om de bijdragen te erkennen van de bijna 800 deelnemers, die werden gesteund door vrienden en familie en die belangeloos hebben deelgenomen aan de GENERATION-HD1 studie.”

De beste manier om te bepalen of tominersen potentieel heeft als behandeling voor de ziekte van Huntington, is uiteindelijk om de theorie die in deze publicatie voorgesteld wordt, te testen. In de GENERATION-HD2 studie wordt deze theorie getest door tominersen in een lagere dosis toe te dienen aan mensen die er waarschijnlijk het meeste baat bij hebben. Het gaat om een relatief klein onderzoek dat ontwikkeld is om uit te zoeken welke hoeveelheid tominersen het veiligst is.

Er zijn enkele verschillen tussen de GENERATION-HD1 en GENERATION-HD2 studie.

- De zogeheten 'oplaaddosis': In GENERATION-HD1 kregen deelnemers vóórafgaand aan de eerste dosis tominersen een hoeveelheid tominersen toegediend om de niveaus van het middel in hun lichaam op te bouwen. In GENERATION-HD2 kregen de deelnemers deze 'oplaaddosis' niet.
- Hoeveelheid tominersen: In GENERATION-HD2 wordt een lagere dosis tominersen getest. Terwijl in GENERATION-HD1 120 mg getest werd, test GENERATION-HD2 een hoge dosis van 100 mg en een lage dosis van 60 mg.
- Frequentie: Tominersen wordt in GENERATION-HD2 minder vaak toegediend dan in GENERATION-HD1. In GENERATION-HD1 werd tominersen om de 8 of 16 weken toegediend; deelnemers aan GENERATION-HD2 krijgen het middel elke 16 weken toegediend.

GENERATION-HD2 werft sinds begin 2023 mensen met vroege symptomen van de ziekte van Huntington, in de leeftijd van 25 tot 50 jaar, op onderzoekslocaties over de hele wereld.

Gestage vooruitgang richting therapieën

voor de ziekte van Huntington wordt mogelijk gemaakt door participatie van de huntingtongemeenschap

Belangrijk is ook dat publicatie van dit manuscript een kans biedt om de bijdragen te erkennen van de bijna 800 deelnemers die werden gesteund door vrienden en familie en die belangeloos deelnamen aan de GENERATION-HD1 studie. Klinisch onderzoek is uiterst complex, zonder gegarandeerde uitkomsten; de bijdragen van alle deelnemers hebben het onderzoek naar de ziekte van Huntington aanzienlijk vooruit geholpen.

De cruciale vooruitgang in huntingtononderzoek is alleen mogelijk geweest dankzij de bijdrage van leden van de huntingtongemeenschap. Het gen, dat deze ziekte veroorzaakt, werd ontdekt dankzij de deelname van huntingtonfamilies uit Venezuela - 18.000 mensen over 10 generaties! De genetische factoren, die bijdragen aan verschillen in de aanvangsleeftijd van de ziekte, werden ontdekt dankzij de 4.000 mensen met huntington in het Gem-HD Consortium onderzoek. Er wordt vooruitgang geboekt in deze eeuw van klinische studies dankzij de bijdrage van vele dappere deelnemers. Het is bemoedigend dat de resultaten van de GENERATION-HD1 studie door de wetenschappelijk publicatie zijn toegevoegd aan de groeiende hoeveelheid van wetenschappelijke literatuur.

Leora Fox werkt bij de Huntington's Disease Society of America, die relaties heeft met farmaceutische bedrijven, waaronder Roche. Sarah Hernandez is een medewerker van de Hereditary Disease Foundation; verschillende auteurs van de wetenschappelijke publicatie die in dit artikel wordt beschreven, maken deel uit van de Wetenschappelijke Adviesraad. [Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...](#)

GLOSSARIUM

klinisch onderzoek Zeer zorgvuldig geplande experimenten, ontworpen om specifieke vragen te beantwoorden omtrent het effect van een onderzoeksmiddel op mensen

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

therapieën behandelingen

ontsteking activatie van het immuunsysteem waarvan gedacht wordt dat het betrokken is bij ziekteproces van de ZvH.

fase-3 De fase in de ontwikkeling van een nieuwe behandeling waar klinische onderzoeken worden uitgevoerd bij veel patiënten, om te bepalen of de behandeling effectief is.

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar hdbuzz.net
Gegenereerd op 6 januari 2024 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/354>