

PTC-518 is op de goede weg

PTC Therapeutics deelt gegevens uit de 12 maanden durende PIVOT-HD-studie, waarin het orale middel PTC-518 werd getest. Hoewel primair ontworpen om veiligheid te beoordelen, deelt PTC bemoedigende resultaten voor biomarkers en klinische metingen.



Geschreven door [Dr Sarah Hernandez](#) 26 juni 2024

Bewerkt door [Dr Rachel Harding](#) | Vertaald door [Gabrielle Donné-Op den Kelder](#)
Origineel gepubliceerd op 21 juni 2024

Op 20 juni 2024 ontvingen we een update van PTC Therapeutics over hun lopende PIVOT-HD studie. Deze studie test PTC-518, een klein molecuul dat als pil wordt ingenomen en het huntingtine-eiwit (HTT) verlaagt bij mensen met de ziekte van Huntington (ZvH). In hun meest recente update deelde PTC gegevens van mensen die al 12 maanden het medicijn gebruiken. Wat betekenen deze nieuwe resultaten?

HTT verlaging

Voordat we dieper ingaan op de details van het recente persbericht, willen we eerst uitleggen waarom PTC geïnteresseerd is in het verlagen van het huntingtine-eiwit en wat ze hopen dat het middel zal doen.



PTC-518 is een zogenaamde splicemodulator – PTC-518 verandert het genetische bericht door “Het Einde” van het bericht in het midden te plaatsen. Het bericht wordt hierdoor zinloos en het HTT-eiwit wordt niet langer door de cel gemaakt.

We weten dat de genetische oorzaak van Huntington een uitbreiding is van de genetische code binnen het HTT-gen. Er is een extra stukje genetische boodschap dat de letters C, A en G meer herhaalt dan zou moeten. Wanneer iemand 40 of meer CAG-herhalingen in zijn

HTT-gen heeft, zal hij de ziekte ontwikkelen, tenzij onderzoekers een manier kunnen vinden om in te grijpen.

Met zo'n sluitende test om te kunnen bepalen of iemand Huntington zal ontwikkelen, hebben onderzoekers zich gericht op het HTT-gen zelf om potentiële behandelingen te ontwikkelen. We beschikken nu over de technologie om ons op het HTT-gen te richten en de hoeveelheid van het geproduceerde eiwit te verminderen. De gedachte hierachter is dat door afname van de hoeveelheid van het schadelijke eiwit de voortgang van de ziekte zelf wordt vertraagd of mogelijk gestopt. In laboratoria bleek het verlagen van het huntingtine-eiwit bij diermodellen succesvol te zijn en wordt nu getest bij mensen.

De aanpak van PTC om de hoeveelheid van HTT te verlagen

Momenteel testen verschillende bedrijven HTT-verlaging in klinische studies en hanteren daarbij verschillende benaderingen. We hebben eerder lopende klinische studies beschreven van Roche (<https://en.hdbuzz.net/354>), uniQure (<https://en.hdbuzz.net/355>) en Wave Therapeutics (<https://en.hdbuzz.net/335>). Momenteel is PTC Therapeutics een van de twee bedrijven die een pil testen die in klinische proeven HTT kan verlagen. (Het andere bedrijf is Skyhawk Therapeutics die het kleine molecuul SKY-0515 testen.) De werking van het middel PTC-518 van PTC Therapeutics, is gebaseerd op het bevorderen van de afbraak van het HTT-mRNA-molecuul en de daaropvolgende verlaging van het HTT-eiwitniveau.

Net als verhalen, hebben genetische boodschappen een begin, een midden en een einde. Het einde is het deel van de genetische code dat vertelt dat het genetische verhaal ten einde is. De werking van PTC-518 is erop gebaseerd dat het einde van de code in het midden van de boodschap geplaatst wordt. Het logische 'verhaal', de boodschap, wordt daardoor onderbroken; de cel beseft dat de boodschap zinloos is en maakt het eiwit daarom niet aan.

Na bemoedigende resultaten met PTC-518 in dierstudies is PTC Therapeutics een Fase-2 klinische studie gestart, PIVOT-HD. In deze Fase-2 studie wordt primair de veiligheid en verdraagbaarheid van PTC-518 getest. Het onderzoek test twee verschillende doses (5 mg en 10 mg) gedurende 12 maanden bij mensen in Fase-2 van de ziekte en vroeg in Fase-3 (volgens de HD-ISS classificatie). Mensen in deze fase van Huntington beginnen net symptomen van de ziekte te vertonen en beginnen net moeilijkheden te ervaren bij het dagelijks functioneren. Na een periode van 12 maanden konden alle deelnemers doorgaan met het gebruik van PTC-518 in een open-label extension (OLE) studie.

PIVOT-HD is een zeer kleine en relatief kortdurende studie met slechts 32 deelnemers aan een 12 maanden durende studie – PTC Therapeutics wilde niet te veel mensen het middel te lang geven totdat ze zeker wisten dat het middel veilig is. Hoewel veiligheid een van de belangrijkste doelen van deze Fase-2 studie was, werden er veel andere metingen gedaan

om uit te zoeken hoe het middel werkt. Hoewel deze metingen hoopvolle aanwijzingen geven, is er toch een Fase-3 studie nodig die het middel bij veel meer mensen en voor een langere periode test. Alleen dan is het mogelijk om vast te stellen of PTC-518 de ziekte van Huntington daadwerkelijk vertraagt of stopt.

Wat hebben we een jaar geleden geleerd?

Precies een jaar geleden ontvingen we de laatste update over PTC-518 (<https://en.hdbuzz.net/346>). Die update bevatte gegevens over een periode van 12 weken van mensen met de ziekte van Huntington die PTC-518 innamen. In de zomer van 2023 leerden we dat PTC-518 de HTT-niveaus in het bloed leek te verlagen. Dit lijkt misschien heel logisch, maar het is uiterst belangrijk om te controleren of het middel naar verwachting werkt om er zeker van te zijn dat we op de goede weg zitten.

We leerden ook dat PTC-518 over het algemeen goed werd verdragen, dat het de hersenen bereikte en dat de niveaus van de gemeten biomarkers stabiel leken te blijven gedurende de periode van 12 weken. De biomarker neurofilament light (NfL) werd gemeten. Deze specifieke biomarker meet de afbraak van hersencellen en wordt gebruikt als maatstaf voor de algehele gezondheid van de hersenen. NfL neemt gestaag toe naarmate de ziekte van Huntington vordert en blijkt een van de meest betrouwbare biomarkers te zijn om de progressie van de ziekte te kunnen volgen. De gegevens die vorig jaar werden vrijgegeven, suggereerden dat PTC-518 op de goede weg leek te zijn, dus werd de studie voortgezet.

12 maanden later – de biomarkers gaan de goede kant op!

Deelnemers aan de PIVOT-HD-studie hebben nu al 12 maanden PTC-518 ingenomen. De belangrijkste doelstellingen voor het 12-maandenpunt zijn: 1) aantonen dat het medicijn nog steeds de hersenen bereikt en HTT verlaagt, 2) het onderzoeken van biomarkers, en 3) eventuele veranderingen in de functionaliteit van de deelnemers meten. Om meteen ter zake te komen: voor al deze doelstellingen zien de resultaten er positief uit na een periode van 12 maanden!

“Deze resultaten tonen aan dat het innemen van PTC-518 geen schade lijkt toe te brengen aan de hersenen, en in feite zelfs de schade aan hersencellen die optreedt bij de ziekte van Huntington kan vertragen.”

Om te bepalen of PTC-518 het HTT-eiwit in de hersenen verlaagt, werd een monster genomen van het cerebrospinale vocht (CSF) dat de hersenen omspoelt. Omdat ze niet direct monsters van hersencellen kunnen afnemen, is dit de beste optie om te meten wat er gebeurt met de HTT-niveaus in de hersenen. PTC meldde dat 5 mg PTC-518 de hoeveelheid HTT in het CSF met ongeveer 20% verlaagt en 10 mg PTC-518 met ongeveer 40%. Vergelijkbare afnames werden ook gezien in bloedmonsters.

Na een periode van 12 maanden werden NfL-niveaus in het bloed onderzocht. Studies naar het natuurlijke verloop van de ziekte, zoals Enroll-HD, hebben laten zien dat NfL-niveaus in het bloed doorgaans met ongeveer 10-12% per jaar toenemen bij mensen met de ziekte van Huntington in stadium 2.

Bij mensen die 12 maanden PTC-518 innamen, leek de toename in NfL te vertragen en was deze 3% bij inname van 5 mg PTC-518 en 4% bij mensen die 10 mg innamen. Deze resultaten laten zien dat het innemen van PTC-518 de hersenen blijkbaar geen schade toebrengt en mogelijk zelfs de schade aan hersencellen die optreedt bij de ziekte van Huntington kan vertragen.

12 maanden later - verbeterde klinische scores!

Om te bepalen hoe PTC-518 de functionaliteit van mensen met de ziekte van Huntington beïnvloedt, werden de Total Motor Score (TMS), de Composite Unified Huntington's Disease Rating Scale (cUHDRS), en de Total Functional Capacity (TCF) onderzocht. Wat hebben ze gevonden?

De TMS-schaal meet bewegingssymptomen bij mensen met Huntington. Voor mensen die PTC-518 innamen, was er een verminderde progressie te zien op de TMS-schaal met meer dan 70%! In de webcast-update merkte PTC Therapeutics op dat de TMS een van de meest betrouwbare metingen is om de ziekteprogressie te bepalen bij mensen in Fase-2 van de ziekte van Huntington. Het verminderen van de progressie op de TMS-schaal is dus zeer bemoedigend, omdat het suggereert dat er mogelijk een vertraging is in de ziekteprogressie.

De cUHDRS is een van de meest uitgebreide klinische metingen om de progressie van de ziekte van Huntington te kunnen beoordelen. Het kijkt naar veranderingen in beweging, denken, gedrag en functioneren. Normaal gesproken gaan mensen met de ziekte van Huntington met ongeveer 1 punt per jaar op deze schaal achteruit. Bij mensen die PTC-518 innamen, lijkt deze achteruitgang ongeveer gehalveerd te zijn.

TCF meet het vermogen van een persoon om dagelijkse taken uit te voeren en kijkt naar iemands vermogen om een baan te behouden, financiën te beheren en dagelijkse activiteiten uit te voeren. Bij mensen die PTC-518 innamen, lijkt er ook sprake te zijn van een positieve ontwikkeling. Deze verbeteringen in klinische scores suggereren dat het innemen van PTC-518 mogelijk de progressie van de ziekte van Huntington kan vertragen – dit is groot nieuws!

De FDA heeft het verbod opgeheven.

Hoewel de meest opwindende updates van PTC begrijpelijkerwijs gerelateerd waren aan metingen van biomarkers en klinische scores, heeft de farmaceut ook gekeken naar veiligheid. Uiteindelijk is deze Fase-2 studie ontworpen om de veiligheid en verdraagbaarheid van PTC-518 te testen. Gelukkig suggereren alle veiligheidsmetingen dat PTC-518 ook op dit vlak goed presteert. De meest voorkomende symptomen die werden gemeld waren hoofdpijn, vallen en griepachtige symptomen die ook werden gemeld in de placebogroep.

Een ander belangrijk punt, vooral voor de zeer opmerkzame lezer, is dat de FDA de stopzetting van PTC-518 heeft opgeheven. Eerder hadden we gemeld dat de regelgevende instantie FDA de klinische studie met PTC-518 in de Amerika had gepauzeerd. Dit had geen verband met de veiligheid van het middel, maar eerder met de hoeveelheid gegevens die tot op dat moment waren geproduceerd en gedeeld met de FDA. Deze instantie ziet graag resultaten uit dierstudies die verder reiken dan de duur van de studie in mensen; PTC had destijds alleen gegevens over een periode van 3 maanden. De nieuwe data over een periode van 12 maanden heeft de FDA overtuigd om hun eerdere stopzetting in de Amerika op te heffen.

Wat staat er nu op de planning voor PTC-518?



Deze update van PTC Therapeutics na 12 maanden is GOED nieuws! PTC-518 laat resultaten zien die suggereren dat het kan leiden tot verbeteringen in hersengezondheid en het uitvoeren van dagelijkse functies. Dit is groot nieuws voor een gemeenschap die snakt naar een groot glas met goed nieuws!

Over het algemeen is er sprake van GOED nieuws! We realiseren ons dat de Huntingtongemeenschap een sterke behoefte heeft aan goed nieuws. Echter, we moeten de verwachtingen nog wel enigszins temperen. Hoewel deze resultaten zeker bemoedigend zijn, kunnen ze niet worden gebruikt om nu al met volle zekerheid te zeggen dat PTC-518 erin zal slagen om het verloop van de ziekte van Huntington te wijzigen.

Het uiteindelijke doel van deze Fase-2 studie was om uit te zoeken of PTC-518 veilig genoeg is om door te gaan naar een grotere Fase-3 studie. Het aantal mensen in de Fase-2 studie was erg klein, met in totaal 32 deelnemers; dus alle conclusies die worden getrokken uit de biomarker en klinische gegevens moeten met enige voorzichtigheid worden bekeken.

Om definitief vast te stellen of PTC-518 effectief is bij de behandeling van de ziekte van Huntington, zal een Fase-3 studie moeten worden uitgevoerd. Gelukkig kondigde PTC in hun update aan dat ze bezig zijn met de planning van die Fase-3 studie. Deze studie zal specifiek worden ontworpen om te testen hoe goed PTC-518 werkt bij het vertragen of stoppen van de progressie van de ziekte van Huntington. Ze hopen dat deze studie hen dichterbij goedkeuring door de FDA zal brengen voor wat mogelijk de eerste behandeling ooit is voor de ziekte van Huntington - een medicijn waar we allemaal reikhalzend naar uitkijken.

“Deze verbeteringen in klinische scores suggereren dat het innemen van PTC-518 de progressie van de ziekte van Huntington mogelijk zou kunnen vertragen – Dit is heel groot nieuws!”

De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

GLOSSARIUM

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

biomarker Elke test van welke aard dan ook - inclusief bloedtesten, denktesten en hersenscans - die de progressie van een ziekte zoals de ZvH kan meten of voorspellen. Biomarkers kunnen klinische onderzoeken met nieuwe medicijnen sneller en betrouwbaarder maken.

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.

CSF Heldere vloeistof geproduceerd door de hersenen die de hersenen en het ruggenmerg omringt en ondersteunt .

HTT Afkorting voor het gen dat de ziekte van Huntington veroorzaakt. Hetzelfde gen wordt ook wel ZvH-gen of IT-15 genoemd.

NfL biomarker van gezondheid van hersencellen

© HDBuzz 2011-2025. 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 13 maart 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/370>