

Roche geeft een update over tominersen: Wat is de volgende stap voor dit huntingtine-verlagende middel?

Roche gaf deze week een update over GENERATION HD2, het onderzoek naar het HTT-verlagende middel tominersen bij mensen met de ziekte van Huntington.



Geschreven door Dr Rachel Harding en Dr Sarah Hernandez

29 april 2025

Bewerkt door Dr Tamara Maiuri

Vertaald door Kasper Veen van der Zwaan

Origineel gepubliceerd op 17 april 2025

Deze week kregen we een update van Roche over hun huntingtine-verlagende therapie, tominersen. Deze therapie wordt op dit moment getest in de GENERATION HD2-studie. Een onafhankelijke groep van experts (de iDMC), die regelmatig alle gegevens van de studie bekijkt, heeft onlangs een geplande bijeenkomst gehouden. Zij hebben toen geadviseerd om het ontwerp van de studie iets aan te passen.

Om maar meteen duidelijkheid te geven: **de studie gaat gewoon door en er zijn geen grote zorgen over de veiligheid.** Tominersen lijkt nog steeds goed te worden verdragen. Wel zijn er wat veranderingen in hoe het medicijn wordt toegediend, en dat is belangrijk voor de gemeenschap om te weten. Laten we dat verder uitleggen.

Terugblik – wat is tominersen en hoe werkt het?



Een volledig onafhankelijke veiligheidscommissie – los van Roche – houdt elke 4 tot 6 maanden geplande bijeenkomsten om de gegevens van het GENERATION HD2-onderzoek te beoordelen. Deze gegevens zijn voor niemand anders toegankelijk. Op basis van wat zij

zien, geven zij advies over het al dan niet doorgaan, aanpassen of stopzetten van het onderzoek.

Tominersen is een experimenteel medicijn dat is ontwikkeld door Roche om de ziekte van Huntington (ZvH) te behandelen. Het medicijn richt zich op de oorzaak van de ziekte: het huntingtine (HTT) gen. Mensen met de ZvH erven een versie van dit gen met een fout aan het begin, waardoor een schadelijke vorm van het HTT-eiwit wordt aangemaakt. Dit eiwit beschadigt hersencellen, wat leidt tot de steeds erger wordende symptomen van de ZvH.

Een behandelmethode die momenteel in onderzoek is, heet "HTT-verlaging". Verschillende bedrijven testen manieren om de hoeveelheid HTT-eiwit in de hersenen te verminderen. Het idee hierachter is simpel: als we er voor zorgen dat minder van het schadelijke HTT-eiwit wordt aangemaakt, kunnen we misschien het verloop van de ziekte vertragen of zelfs stoppen.

Tominersen is een type therapie dat een antisense oligonucleotide (ASO) wordt genoemd. Dat is een klein stukje nagemaakt genetisch materiaal dat zich vasthecht aan de boodschapper-RNA (mRNA), dit zijn de instructies die een cel gebruikt om het HTT-eiwit te maken. Zodra tominersen zich daaraan bindt, wordt de boodschapper vernietigd, waardoor er minder HTT-eiwit wordt geproduceerd. In tegenstelling tot gentherapie verandert een ASO de DNA-structuur niet blijvend. Dat betekent dat de werking na verloop van tijd afneemt, en dat het medicijn opnieuw moet worden toegediend. Het voordeel daarvan is dat de dosering kan worden aangepast wanneer nodig.

Hoe zijn we op dit punt gekomen met tominersen?

Het ontwikkeltraject van tominersen, Roche's medicijn, is tot nu toe een hobbelige weg geweest. De eerste onderzoeken lieten hoopgevende resultaten zien, maar een grote studie, de zogenaamde GENERATION HD1, werd in 2021 voortijdig stopgezet. Een onafhankelijke commissie (iDMC) oordeelde toen dat de risico's voor de deelnemers groter waren dan de mogelijke voordelen.

Toch is er na afloop nog eens goed gekeken naar de gegevens uit die studie, een zogenaamde post-hoc analyse. Daaruit kwam iets opvallends: sommige deelnemers, vooral jongere mensen met een minder gevorderde ziekte en een lager aantal CAG-herhalingen, leken misschien toch baat te hebben bij een lagere of minder frequente dosis van het medicijn.

De beste manier om zeker te weten of dit echt zo is, was door een nieuw onderzoek op te zetten. Dus hoewel de vorige studie teleurstellend was, zorgde deze ontdekking juist voor hernieuwde interesse in tominersen. Zo is uiteindelijk de nieuwe studie, GENERATION HD2, van start gegaan.

“Tominersen lijkt nog steeds veilig en het onderzoek gaat door.”

Wat is er anders in het nieuwe onderzoek?

De GENERATION HD2-studie heeft nu alle deelnemers gerekruteerd: in totaal doen er 301 mensen mee. Iedereen in dit onderzoek krijgt eens per 16 weken een behandeling, en dat gedurende minstens 16 maanden. De deelnemers zijn verdeeld in drie ongeveer even grote groepen: één groep krijgt een placebo (nepmedicijn), één groep krijgt 60 mg tominersen, en de derde groep krijgt 100 mg tominersen. De toediening gebeurt via een ruggenprik. Dit is een lagere dosis en minder vaak dan in de vorige GENERATION HD1-studie, waar deelnemers 120 mg kregen, elke 8 of 16 weken. Het onderzoek is “gerandomiseerd en dubbelblind”. Dat betekent dat noch de deelnemers, noch de onderzoekers in de kliniek weten wie welk middel krijgt. Dit helpt om het onderzoek zuiverder te laten verlopen. Op die manier kunnen de resultaten van de mensen die tominersen krijgen goed vergeleken worden met de mensen die het placebo krijgen, omdat iedereen dezelfde behandeling en tests ondergaat.

Roche heeft nu een nieuwe update over dit programma gedeeld. Laten we verder kijken naar wat er precies in deze update staat, wat dat betekent voor de ZvH-gemeenschap, en wat de volgende stappen zijn op weg naar een mogelijke behandeling.

Wat heeft Roche gedeeld in de nieuwste update?

De iDMC heeft onlangs een geplande controle afgerond van de gegevens uit het lopende fase 2-onderzoek GENERATION HD2. De iDMC is een onafhankelijke groep die elke 4 tot 6 maanden de gegevens bekijkt om te controleren of alles veilig en zuiver verloopt. Belangrijk om te weten: de onderzoekers van Roche hebben zelf de gegevens nog niet gezien – dit is een volledig onafhankelijke controle om te zorgen dat het onderzoek goed verloopt.

Het goede nieuws? **Tominersen lijkt nog steeds veilig en het onderzoek gaat door.** Volgens de iDMC zijn er tot nu toe geen grote problemen of nieuwe zorgen bij de mensen die het medicijn krijgen. Er zijn ook geen tekenen dat hun klachten verergeren. Dat is positief, zeker als je bedenkt dat een eerdere iDMC-beoordeling in maart 2021 juist leidde tot het stopzetten van het GENERATION HD1-onderzoek.

Het belangrijkste nieuws in deze update van Roche is dat de iDMC, na een vooraf geplande tussentijdse analyse, heeft geadviseerd om te stoppen met de 60 mg-dosis. Vanaf nu gaat het onderzoek alleen verder met de 100 mg-dosis. Die lijkt op basis van de gegevens tot nu toe de meeste kans te hebben om echt effect te hebben.



De aanpassing waarbij alle deelnemers overstappen op de 100 mg-dosis die elke 16 weken wordt toegediend, zal geen vertraging veroorzaken. We verwachten nog steeds dat het GENERATION HD2-onderzoek naar Roche's HTT-verlagende middel tominersen in 2026 wordt afgerond.

Foto of beeldvorming: Andrey Grushnikov

Dat betekent niet dat de 60 mg-dosis niet werkt, of dat de 100 mg-dosis zeker wel werkt. Het betekent alleen dat de hogere dosis er voorlopig iets betere vooruitzichten lijkt te hebben, en dus de moeite waard is om verder te onderzoeken.

Wat zeggen de gegevens?

Op dit moment zijn alleen de leden van de iDMC op de hoogte van de werkelijke onderzoeksgegevens. Roche heeft al gegevens verzameld over onder andere het verloop van de ziekte (zoals de TFC-score), de hersenstructuur (met behulp van volumetrische MRI-scans), en verschillende biomarkers (zoals het eiwit NfL in het bloedplasma). Maar alleen de iDMC weet wat deze gegevens precies laten zien. Zelfs de topwetenschappers die aan tominersen werken bij Roche hebben geen toegang tot deze informatie.

Dat gebeurt expres, om te zorgen dat het onderzoek eerlijk en zonder vooroordelen blijft verlopen tot het helemaal is afgerond. Daarom weet ook niemand precies welke gegevens de iDMC hebben doen besluiten om de dosering aan te passen. Iedereen – ook de

onderzoekers en deelnemers – moet wachten tot de resultaten openbaar worden gemaakt, zodra het geblindeerde onderzoek is afgerond en de gegevens bekendgemaakt mogen worden.

Om de opzet van het onderzoek eerlijk te houden, weten deelnemers, onderzoekers én Roche-medewerkers nog steeds niet wie welk middel krijgt. Wel worden alle deelnemers geïnformeerd over de wijziging, los van of ze nu eerder een placebo kregen, 60 mg of 100 mg. Iedereen wordt gevraagd of ze akkoord gaan met het aangepaste plan. Mensen die in de placebogroep zitten, blijven daar. Deelnemers die eerder 60 mg kregen, stappen (zonder dat zij of de onderzoekers weten wanneer precies) over naar de 100 mg-dosis. Dat gebeurt op een zorgvuldige en blinde manier.

Wat betekent dit voor de ZvH-gemeenschap?

Hoewel veranderingen in een onderzoek altijd wat zorgen kunnen oproepen—zeker bij mensen die meedoen aan de studie—is deze update eigenlijk geruststellend én bemoedigend. En belangrijk voor iedereen die betrokken is bij de ziekte van Huntington. Allereerst: het onderzoek gaat gewoon door, en er zijn geen grote veiligheidsproblemen. Dat is een belangrijke mijlpaal in de ontwikkeling van een medicijn, zeker als je bedenkt wat er in het verleden is gebeurd met tominersen in eerdere studies.

“Het belangrijkste nieuws in deze update van Roche is dat de iDMC, na een vooraf geplande tussentijdse analyse, heeft geadviseerd om te stoppen met de 60 mg-dosis. Vanaf nu gaat het onderzoek alleen verder met de 100 mg-dosis. Die lijkt op basis van de gegevens tot nu toe de meeste kans te hebben om echt effect te hebben. ”

Ook geeft het iets van hoop dat de 100 mg-dosis mogelijk meer effect heeft. We weten nog niet zeker wat tominersen precies doet, maar de voorlopige gegevens zijn positief genoeg om verder te gaan met deze dosis.

Een ander belangrijk punt: Roche heeft bewust eerst de betrokken onderzoekers geïnformeerd, voordat deze update breder werd gedeeld met de hele ZvH-gemeenschap. Zo konden artsen en onderzoeksteams hun deelnemers persoonlijk en op tijd op de hoogte stellen van de veranderingen in het onderzoek.

Wat staat er nu te gebeuren met tominersen?

Zoals eerder genoemd, zullen alle deelnemers die nu de lagere dosis (60 mg) kregen, overstappen naar de hogere dosis van 100 mg, die eens per 16 weken wordt toegediend. Iedereen blijft daarbij geblindeerd, wat betekent dat niemand, ook de artsen niet, weet wie

precies welke behandeling krijgt.

Omdat sommige mensen halverwege overstappen op een andere dosis, moet dit bij de eindanalyse van de onderzoeksgegevens worden meegenomen. Gelukkig bestaan er goede, wetenschappelijke methodes om ervoor te zorgen dat de gegevens toch betrouwbaar en bruikbaar blijven. Ondanks deze verandering verwacht Roche nog steeds dat het onderzoek in 2026 wordt afgerond. De overstap naar alleen de 100 mg-dosis zal dus geen vertraging veroorzaken. Roche werkt er hard aan om deze wijziging zo snel mogelijk en zorgvuldig uit te voeren, zodat iedereen op één lijn zit. De iDMC blijft, zoals gepland, elke 4 tot 6 maanden de gegevens van het onderzoek controleren.

Kort samengevat: we weten nog niet zeker of tominersen echt zal werken tegen de ziekte van Huntington, maar het onderzoek gaat door. De hogere dosis lijkt veelbelovend en iedereen – van onderzoekers tot betrokken artsen – doet er alles aan om dit onderzoek op een verantwoorde en open manier verder te brengen.

Heb je naar aanleiding van bovenstaand artikel vragen? Neem dan contact op met jouw onderzoekscentrum.

Tam Maiuri werkt voor de Huntington's Disease Society of America, die relaties en geheimhoudingsovereenkomsten heeft met farmaceutische bedrijven. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

GLOSSARIUM

boodschapper-RNA een boodschapper-molecule, gebaseerd op DNA. Wordt gebruikt door cellen als uiteindelijke instructie om eiwitten te maken

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.

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](https://nl.hdbuzz.net)

Gegenereerd op 9 mei 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/427>