



Aktuelle Informationen von PTC Therapeutics und uniQure über ihre Huntingtin-Verminderungs-Studien

Sowohl PTC Therapeutics als auch uniQure haben Neues zu Ihren laufenden Huntingtin-Senkungs-Studien veröffentlicht. Wir schauen uns die Daten und deren Bedeutung genauer an.

Von Dr Leora Fox und Dr Rachel Harding | 22. Juni 2023 | Bearbeitet von Dr Jeff Carroll
Übersetzt von Rebecca | Ursprünglich veröffentlicht am 21. Juni 2023

Am 21. Juni haben sowohl PTC Therapeutics als auch uniQure Daten aus ihren jeweiligen klinischen Studien vorgestellt, in denen die Huntingtin-Senkung als Ansatz zur Behandlung der Huntington-Krankheit getestet wird, allerdings mit unterschiedlichen Therapien. In diesem Artikel gehen wir auf die von beiden Unternehmen vorgelegten Daten ein und erläutern, was sie bedeuten und welche nächsten Schritte die Unternehmen unternehmen werden.

Behandlung der Huntington-Krankheit mit Huntingtin-Senkern

Die Ansätze von PTC und uniQure zur Behandlung der Huntington-Krankheit beruhen auf den Grundlagen der Huntington-Genetik. Ein Gen namens Huntingtin expandiert, was zu einem überlangen Protein führt, von dem man annimmt, dass es die Gehirnzellen schädigt. Dutzende von Pharma- und Biotech-Unternehmen arbeiten an Therapien, die versuchen, die Menge dieses langen, fehlerhaften Huntingtin-Proteins zu verringern, ein Ansatz, der als Huntingtin-Senkung bekannt ist. PTC und uniQure sind zwei dieser Unternehmen, die derzeit klinische Studien in diesem Bereich durchführen, obwohl ihre Ansätze recht unterschiedlich sind.



PTC-518 ist ein Medikament, das als Spleißmodulator bezeichnet wird und durch den Mund verabreicht werden kann.

PTC: Gene durch Einnahme einer Pille erreichen?

Die meisten in der Entwicklung befindlichen Huntingtin-senkenden Medikamente zielen auf den Mittelsmann zwischen dem Gen und dem Protein ab, einen genetischen Botenstoff, die so genannte RNA. Das Medikament von PTC, PTC-518, führt einen komplizierten "Cut-and-Paste"-Schritt durch, so dass der Mittelsmann nun ein Stoppschild hält. Die Zellmaschinerie sieht das Stoppschild und beschließt, die Herstellung des Proteins nicht fortzusetzen.

Diese Art von Medikament wird als Spleißmodulator bezeichnet, und ein großer Vorteil dieses Ansatzes ist, dass er über den Mund verabreicht werden kann. Aus Tierversuchen wissen wir, dass PTC-518 bei oraler Einnahme viele Teile des Gehirns und des Körpers erreichen kann, ohne dass invasive Verfahren wie eine Injektion in die Wirbelsäule oder eine Gehirnoperation erforderlich sind. PTC-518 zielt sowohl auf die expandierte als auch auf die reguläre Form von Huntingtin ab, so dass beide Versionen des Proteins nach der Behandlung mit diesem Medikament gesenkt werden.

uniQure: Huntingtin-Senkung mit einer einzigen Spritze - für immer?

Wir haben bereits mehrfach über den einzigartigen Ansatz von uniQure zur Behandlung der Huntington-Krankheit geschrieben - den ersten seiner Art. Gentherapien bewirken eine grundlegende Veränderung der Genetik einer Person, um eine Krankheit zu behandeln oder zu heilen. Obwohl uniQure immer noch auf das Molekül der genetischen Botschaft abzielt, unterscheidet sich der Ansatz von uniQure mit seinem Medikament AMT-130 deutlich von dem von PTC.

AMT-130 ist ein Stück künstlich hergestelltes genetisches Material, das in einem leeren, harmlosen Virus verpackt ist und durch einen chirurgischen Eingriff in die tiefen Regionen des Gehirns gebracht wird. Durch diesen einmaligen Eingriff soll sich die Therapie in vielen Gehirnzellen ausbreiten und kleine Fabriken schaffen, die noch viele Jahre lang ein genetisches "Gegenmittel" produzieren. Dies soll verhindern, dass die Huntingtin-RNA-Botschaft in jeder Gehirnzelle, in die AMT-130 eindringt, so viel Huntingtin-Protein produziert.

Neues von PTC

Ein Wendepunkt für PIVOT-HD

HDBuzz hat über den Start und die Aktualisierungen der laufenden Studie zu PTC-518 berichtet, also lassen Sie uns zusammenfassen. An dieser etwa dreimonatigen Studie sollten etwa 160 Teilnehmer an Standorten in den USA, Kanada, Europa und Australien teilnehmen. Die Teilnehmer sollten ein Placebo oder PTC-518 in verschiedenen Dosierungen (5 mg oder 10 mg) erhalten und die Studienzentren besuchen, um die Sicherheit, die Nebenwirkungen, den Huntingtin-Spiegel im Blut sowie Tests zu ihren Bewegungen, ihrer Stimmung und ihrem Denkvermögen zu untersuchen. Diejenigen, die die Studie abgeschlossen haben, haben die Möglichkeit, sich für eine "offene Verlängerung" anzumelden, bei der alle Teilnehmer PTC-518 erhalten und weiterhin in regelmäßigen Abständen an der Studie teilnehmen.

Ein einzigartiger Aspekt dieser Studie ist, dass sie für Menschen mit sehr frühen Anzeichen einer Huntington-Erkrankung konzipiert wurde, möglicherweise sogar bevor sie Symptome von Bewegungsstörungen oder größere Veränderungen in ihren alltäglichen Fähigkeiten erfahren. Auf halbem Weg gab PTC jedoch einige Änderungen bekannt. Es wurde beschlossen, die Studie auf Menschen mit messbaren Bewegungssymptomen und frühen Schwierigkeiten bei der Bewältigung alltäglicher Aufgaben auszuweiten, was auch als "manifeste HD" bezeichnet wird. Außerdem wurde die Dauer der Medikamentenstudie von 3 auf 12 Monate verlängert. Aufgrund dieser Verlängerung kam es zu Verzögerungen bei der Genehmigung der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (Federal Drug Administration), so dass die Rekrutierung für die Studie in den Vereinigten Staaten pausiert wurde, in anderen Ländern jedoch wie geplant fortgesetzt wurde. Wir haben im November 2022 mehr über diese Ankündigungen geschrieben.

Veröffentlichte Daten von PIVOT-HD zeigen, dass PTC-518 Huntingtin-Spiegel senkt

Gleichzeitig mit diesen Änderungen an der Studie kündigte PTC an, dass die Daten des ersten, dreimonatigen Teils der Studie in der ersten Hälfte des Jahres 2023 veröffentlicht werden. Ein nützlicher Hinweis: Wenn ein Unternehmen ankündigt, dass es in einem bestimmten Zeitfenster Neuigkeiten bekannt geben will, ist es in der Regel so, dass sie im letzten Teil dieses Zeitfensters veröffentlicht werden - in diesem Fall Ende Juni 2023.

PTC hielt ein Treffen mit Investoren ab und gab eine Erklärung über die bisherigen Ergebnisse der PIVOT-HD-Studie ab. Eines der wichtigsten Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt war, dass die Huntingtin-Werte bei den Patienten, die PTC-518 erhielten, gesenkt wurden, und dass die Gruppe, die eine höhere Dosis des Medikaments erhielt, eine stärkere Senkung ihrer Huntingtin-Werte verzeichnete. Dies ist eine positive Nachricht, denn sie deutet darauf hin, dass die Wirkung auf den Huntingtin-Spiegel dosisabhängig ist, d. h. je mehr das Medikament verabreicht wird, desto größer ist die Wirkung, so dass dies bei der Festlegung künftiger Dosierungsstrategien helfen wird, falls diese in späteren Phasen der klinischen Prüfung angepasst werden müssen.

„Die Huntingtin-Werte wurden bei Menschen, die PTC-518 erhielten, reduziert“

Im Rahmen der Studie wurden sowohl die Menge der genetischen Botschaft als auch die Menge des Huntingtin-Proteinmoleküls selbst in Blutproben der Teilnehmer gemessen. Es gab eine gute Übereinstimmung zwischen diesen beiden Messwerten, was aufgrund der Wirkungsweise des Medikaments, das auf die genetische Botschaft abzielt, erwartet wurde und ein ermutigendes Ergebnis ist.

PTC-518 kann vom Blut in das zentrale Nervensystem gelangen

Eine häufige Sorge bei oral eingenommenen Arzneimitteln zur Behandlung von Hirnerkrankungen ist, dass es für diese Moleküle sehr schwierig sein kann, aus dem Blutkreislauf in das zentrale Nervensystem zu gelangen. In den vorgelegten Studiendaten hat PTC die Konzentrationen des Medikaments im Blutkreislauf und in der Rückenmarksflüssigkeit gemessen und gezeigt, dass PTC-518 tatsächlich in die Rückenmarksflüssigkeit gelangt, die das Gehirn umgibt. Das Gleichgewicht der Wirkstoffkonzentrationen im Blut und in der Rückenmarksflüssigkeit war ziemlich ausgeglichen, was eine gute Nachricht ist, auch wenn dies keine Auskunft darüber gibt, ob der Wirkstoff in die für die Huntington-Krankheit wichtigen Hirnregionen wie das Striatum gelangt, auf die PTC abzielen möchte.

Die Behandlung mit PTC-518 scheint gut verträglich zu sein

Nach den enttäuschenden Nachrichten aus der klinischen Studie VIBRANT-HD von Novartis, in der Branaplam, ein ähnliches Medikament wie PTC-518, getestet wurde und die wegen starker Nebenwirkungen abgebrochen wurde, waren alle sehr gespannt, wie die PIVOT-HD-Studie in Bezug auf die Sicherheit abschneiden würde.

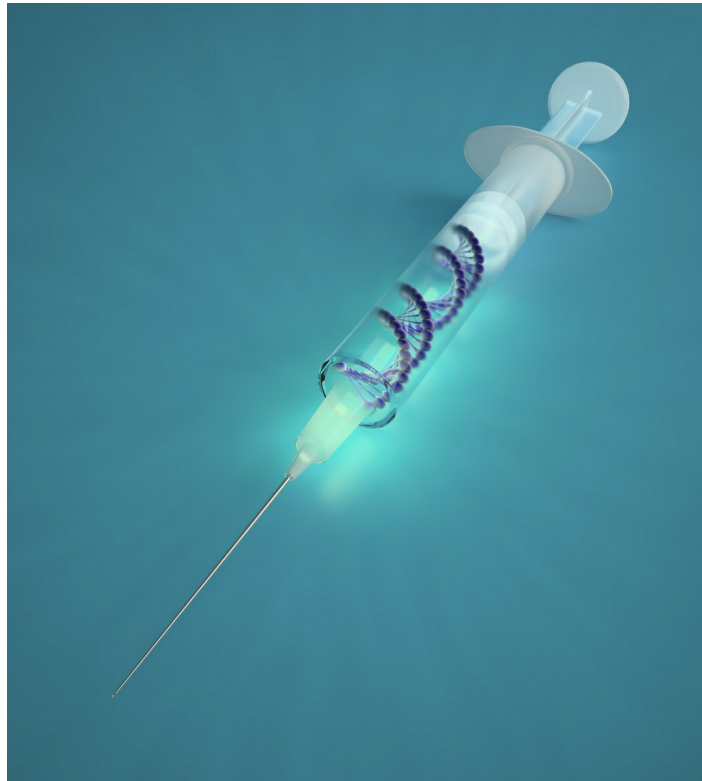
Die Daten, die PTC aus dieser kleinen Studie vorlegte, waren ermutigend: Es traten keine behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf, und alle geringfügigen Nebenwirkungen, die bei den Studienteilnehmern auftraten (z. B. Kopfschmerzen), waren in beiden Behandlungsgruppen und in der Placebogruppe gleich stark ausgeprägt, was darauf hindeutet, dass sie nicht mit dem Medikament selbst zusammenhängen.

Ein weiterer Indikator für die Gesundheit des Gehirns sind die Werte eines Proteins namens NfL. Der NfL-Spiegel steigt an, wenn das Gehirn krank ist, und es ist gut dokumentiert, dass der NfL-Spiegel bei Menschen mit Huntington im Laufe der Zeit ansteigt, wenn ihre Krankheit fortschreitet. PTC hat den NfL-Spiegel in der Rückenmarksflüssigkeit der Studienteilnehmer gemessen und bei den Personen, die mit jeder Dosis des Medikaments behandelt wurden, einen leichten Rückgang im Vergleich zu Placebo festgestellt. Dies ist eine gute Nachricht, denn bei anderen Studien zur Senkung des Huntingtin-Spiegels wurden Spitzenwerte oder erhöhte NfL-Werte festgestellt. Die Daten sind jedoch recht uneinheitlich und stammen nur von einer kurzen Behandlungsdauer, so dass noch nicht klar ist, wie signifikant dieser Rückgang ist, solange nicht mehr Menschen über einen längeren Zeitraum behandelt werden.

Neues von uniQure

Die bisherigen HD-Gene-TRX-Studien

Angesichts der Neuheit der HD-Gentherapie befinden sich die derzeitigen klinischen Studien zu AMT-130 noch in einem frühen Stadium und konzentrieren sich auf die Gewährleistung der Sicherheit. In mehreren kleinen Studien in den USA und Europa haben sich bisher nur etwa 40 Menschen mit frühen HD-Symptomen dem Eingriff unterzogen, bis zu 26 in den USA und 15 in Europa.



AMT-130 ist eine einmalige Gentherapie, die durch eine Gehirnoperation verabreicht wird.

In dieser Studie werden eine niedrige und eine hohe Dosis von AMT-130 getestet. Einige von ihnen wurden als Vergleichsgruppe "Schein"-Operationen unterzogen, bei denen kein Medikament verabreicht wurde. Die Teilnehmer werden nach der Operation einige Wochen lang sehr sorgfältig überwacht und dann ein Jahr lang mit weniger häufigen Besuchen bis zu 5 Jahren genau beobachtet. Sie nehmen an Studienbesuchen teil und absolvieren Blutuntersuchungen, neurologische Untersuchungen und Beurteilungen ihrer Hirnleistungsfähigkeit, wie z. B. Denk- und Bewegungstests.

Im vergangenen Juni 2022 hat uniQure einige frühe Daten aus der ersten Kohorte von zehn Personen in der niedrig dosierten Gruppe veröffentlicht - es wurden keine größeren Sicherheitsprobleme beobachtet, und die Huntingtin-Werte, obwohl nur in einer sehr kleinen Gruppe messbar, waren tendenziell rückläufig.

Dann, im August, wurden nach drei Operationen in der Hochdosisgruppe einige gefährliche neurologische Nebenwirkungen gemeldet, was zu einer kurzen Pause führte. Diese wurden für alle Teilnehmer behoben, so dass im November neue Operationen wieder durchgeführt

werden konnten, wobei einige zusätzliche Überwachungsmaßnahmen durchgeführt wurden.

Was wir heute über AMT-130 erfahren haben

Seit November letzten Jahres warten wir auf weitere Daten von uniQure über die laufende Studie zu AMT-130, die für Juni erwartet werden. Diese Veröffentlichung umfasst zwei Jahre Daten aus der ersten, niedrig dosierten Kohorte von zehn und ein Jahr Daten aus der zweiten, hoch dosierten Kohorte von sechzehn US-Teilnehmern.

Die gute Nachricht von uniQure ist, dass sich die NfL-Spitze, die nach dem chirurgischen Eingriff zur Verabreichung des Medikaments auftritt, nach etwa 18 Monaten wieder auf den Ausgangswert zurückzubilden scheint und kein weiterer Anstieg zu beobachten ist. Wie sich die NfL-Werte im Vergleich zu den Kontrollpersonen langfristig verändern, ist allerdings noch nicht ganz klar. Auch beim Gesamthirnvolumen wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet, was positiv ist.

In Bezug auf die Symptome berichtete uniQure über mehrere Messungen, die bei behandelten Patienten durchgeführt wurden. Dazu gehört eine Reihe von Bewertungen, die viele Aspekte der Bewegung einer Person berücksichtigen, der so genannte motorische Gesamtscore. Verglichen mit dem erwarteten Verlauf dieser Bewegungsänderungen schien es den mit AMT-130 behandelten Patienten über 18 Monate hinweg etwas besser zu gehen.

Ein Maß, das als Gesamtfunktionsfähigkeit bezeichnet wird, gibt Aufschluss darüber, wie es den Menschen bei ihren Aufgaben des täglichen Lebens geht. Die mit AMT-130 behandelten Patienten schienen eine Stabilisierung dieser Messung zu zeigen, die Meilensteine wie die Fortsetzung der Arbeit, die Fähigkeit, den Haushalt zu führen, usw. umfasst. In Übereinstimmung damit schienen sich auch formale Tests der Fähigkeit zu flexiblem Denken zu stabilisieren, verglichen mit dem erwarteten Verlauf bei HD-Patienten.

Einige der von uniQure vorgelegten Daten sind jedoch etwas verwirrend, um sie zu verstehen. Bei der Untersuchung der Huntingtin-Konzentration in der Rückenmarksflüssigkeit wurde festgestellt, dass diese in der Kohorte mit niedriger Dosis abnahm, in der Kohorte mit hoher Dosis jedoch anstieg, wenn man die Durchschnittswerte der Kohorte betrachtet. Dies könnte auf einen stark verrauschten Datensatz mit nur einer kleinen Anzahl von Teilnehmern oder auf ein technisches Problem bei der Messung des Huntingtin-Spiegels zurückzuführen sein, aber das ist noch nicht bekannt.

„Patienten, die mit AMT-130 behandelt wurden, schienen eine gewisse Stabilisierung der Gesamtfunktionsfähigkeit zu zeigen“

Es ist zu bedenken, dass insbesondere bei AMT-130 äußerste Vorsicht geboten ist, und wir befinden uns in diesem Bereich in einem schwierigen Spannungsfeld. Einerseits möchten wir eine größere Anzahl von Personen mit AMT-130 behandeln, damit wir robuste Veränderungen bei den Messungen an den Probanden feststellen können. Aber bedenken Sie, dass es sich um eine neuartige Gentherapie mit einem Virus handelt, das sich nicht

abschalten lässt! Daher müssen uniQure und die Aufsichtsbehörden eine Gratwanderung zwischen der Aufnahme einer ausreichenden Zahl von Probanden, um aussagekräftige Daten zu erhalten, und der Sicherheit der Patienten vollziehen.

Das Fazit und die nächsten Schritte

Nach den vielen enttäuschenden Studienergebnissen anderer Unternehmen, die Huntingtin-senkende Therapien in der Klinik testen, ist es ermutigend, Fortschritte bei zwei verschiedenen Ansätzen zu sehen.

Die von PTC vorgelegten Daten sind im Großen und Ganzen ermutigend und zeigen, dass das Medikament den Huntingtin-Spiegel wie beabsichtigt und mit minimalen Nebenwirkungen zu senken scheint. Es ist wichtig zu beachten, dass diese Studie derzeit sehr klein ist - in dieser speziellen Aktualisierung wurden Daten von insgesamt nur 22 Personen berichtet. Es bleibt abzuwarten, wie sich diese Ergebnisse in einer Studie mit einer größeren Kohorte verändern würden. Wir wissen auch noch nicht, ob die beobachtete Senkung des Huntingtin-Spiegels zu einem Stillstand oder einer Verlangsamung der Symptome bei Menschen mit Huntington führen wird. PTC erklärte in dieser Aktualisierung, dass es die in dieser Aktualisierung vorgestellten Daten nutzen wird, um sich bei der FDA dafür einzusetzen, dass die Rekrutierung für die Studie an den US-Standorten, an denen sie zuvor pausiert wurde, wieder aufgenommen wird. Auch an den europäischen Standorten wird die Rekrutierung nun fortgesetzt.

Die Daten von uniQure sind zwar nicht unbedingt entmutigend, aber sie sind auch nicht eindeutig. Dies ist häufig bei kleinen Studien der Fall, bei denen die Variabilität zwischen den Teilnehmern hoch ist, so dass es schwierig sein kann, herauszufinden, ob ein Medikament die gewünschte Wirkung hat. uniQure plant, die Rekrutierung für die Studie sowohl in den USA als auch in Europa fortzusetzen, wobei in der ersten Studie auch die gleichzeitige Behandlung mit AMT-130 und Steroiden untersucht werden soll, um hoffentlich einige der Nebenwirkungen, die bei diesem Medikament beobachtet wurden, zu reduzieren.

Wir werden Sie über die weitere Entwicklung an allen Fronten auf dem Laufenden halten.

Leora Fox arbeitet bei der Huntington's Disease Society of America, die Beziehungen und Geheimhaltungsvereinbarungen mit pharmazeutischen Unternehmen, darunter uniQure und PTC, unterhält. Rachel Harding und Jeff Carroll haben keine Interessenkonflikte zu melden. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...](#)

GLOSSAR

Huntingtin-Protein Das Protein, das durch das Huntington-Gen hergestellt wird.

Therapie Behandlungen

Placebo Ein Placebo ist ein Scheinmedikament, das keine Wirkstoffe enthält. Der

Placeboeffekt ist ein psychologischer Effekt, der verursacht, dass sich Menschen besser fühlen, auch wenn sie eine Tablette einnehmen, die nicht wirkt.

Kohorte eine Gruppe von Teilnehmern in einer klinischen Forschungsstudie

RNA Die Chemikalie ähnlich der DNA, die die "Nachrichten"-Moleküle herstellt, die die Zellen als Arbeitskopien von Genen bei der Herstellung von Proteinen nutzen.

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2024. Die Inhalte von HDBuzz können unter der Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License frei verbreitet werden.

HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe hdbuzz.net

Erstellt am 12. Januar 2024 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/346>