

## Kein Wendepunkt nötig für PTC-518

PTC Therapeutics teilte 12-Monats-Daten aus der PIVOT-HD-Studie mit, in der das orale HTT-Senkungsmedikament PTC-518 getestet wird. Die Studie wurde zur Bewertung der Sicherheit durchgeführt.



Von Dr Sarah Hernandez

21. Juni 2024

Bearbeitet von Dr Rachel Harding

Übersetzt von Rebecca

**A**m 20. Juni 2024 erhielten wir ein Update von PTC Therapeutics zu ihrer laufenden Studie PIVOT-HD. PIVOT testet PTC-518, ein niedermolekulares Medikament, das als Tablette eingenommen wird und das Huntingtin (HTT) bei Menschen mit der Huntington-Krankheit senkt. Bei der jüngsten Aktualisierung der Studie wurden Daten von Patienten vorgelegt, die das Medikament 12 Monate lang eingenommen hatten. Lesen Sie weiter, um zu erfahren, was die neuen Ergebnisse aussagen!

## HTT-Senkung

Bevor wir auf die Details der Datenveröffentlichung eingehen, sollten wir zunächst einige grundlegenden Informationen darüber geben, warum PTC an der Senkung des HTT-Wertes interessiert ist und was man sich davon verspricht.



*PTC-518 ist ein so genannter Spleißmodulator - er senkt HTT, indem er die genetische Botschaft umstellt. Indem das "Ende" in die Mitte der Geschichte gesetzt wird, ergibt die Nachricht keinen Sinn mehr und die Zelle produziert das HTT-Protein nicht.*

Wir wissen, dass die genetische Ursache der Huntington-Krankheit eine Erweiterung des genetischen Codes innerhalb des HTT-Gens ist. Es gibt einen zusätzlichen Teil der genetischen Botschaft, der die Buchstaben C, A und G öfter wiederholt, als er sollte. Wenn

jemand 40 oder mehr CAG-Wiederholungen in seinem HTT-Gen hat, wird er an Huntington erkranken, es sei denn, die Forscher finden einen Weg, um einzugreifen.

Da es einen so eindeutigen Test gibt, mit dem sich feststellen lässt, ob jemand eine Huntington-Krankheit entwickeln wird, haben sich die Forscher auf das HTT-Gen selbst konzentriert, um mögliche Behandlungen zu entwickeln. Wir haben jetzt die Technologie, um HTT gezielt zu beeinflussen und die Menge des produzierten Proteins zu reduzieren. Man geht davon aus, dass das Fortschreiten der Krankheit verlangsamt oder möglicherweise sogar gestoppt werden kann, wenn weniger von diesem ruchlosen Akteur produziert wird. Die Senkung der HTT-Menge im Labor bei Tiermodellen der Huntington-Krankheit war bereits erfolgreich und wird nun auch bei Menschen getestet.

## Der Ansatz von PTC zur Senkung von HTT

Es gibt mehrere Unternehmen, die die HTT-Senkung in Studien testen, und viele von ihnen verfolgen unterschiedliche Ansätze. Wir haben über laufende Studien zur HTT-Senkung von [Roche](#), [uniQure](#) und [Wave Therapeutics](#) berichtet. Derzeit ist PTC Therapeutics eines von zwei Unternehmen, die in klinischen Studien eine Pille testen, die HTT senken kann. (Das andere ist Skyhawk Therapeutics, das sein HTT-senkendes kleines Molekül SKY-0515 vorantreibt.) Das Medikament von PTC, PTC-518, wirkt, indem es das HTT-Botschaftsmolekül umgestaltet.

Wie Geschichten haben alle genetischen Botschaften einen Anfang, eine Mitte und ein Ende. Das Ende ist der Teil des Codes, der den Molekülen mitteilt, dass die genetische Geschichte zu Ende ist, wie die letzte Seite in einem Märchenbuch, auf der steht: "Das Ende". PTC-518 platziert "Das Ende" in die Mitte der Nachricht. Anstelle einer logischen Geschichte wird die Nachricht also durch "The End" unterbrochen. Die Zelle erkennt, dass die Nachricht keinen Sinn ergibt, und macht sich nicht die Mühe, das Protein herzustellen.

Nach ermutigenden Ergebnissen in Tierversuchen hat PTC Therapeutics sein Medikament in die klinische Erprobung gebracht. PIVOT-HD ist eine Phase-2-Studie, in der in erster Linie die Sicherheit und Verträglichkeit von PTC-518 untersucht werden soll. Sie testet zwei Dosierungen (5 mg und 10 mg) über einen Zeitraum von 12 Monaten bei Menschen im Stadium 2 und frühen Stadium 3 der Huntington-Krankheit nach dem HD-ISS. Diese Menschen zeigen erste klinische Anzeichen der Huntington-Krankheit und haben gerade erst begonnen, Schwierigkeiten bei der Bewältigung des Alltags zu zeigen. Nach Ablauf der 12 Monate können alle Teilnehmer das Medikament im Rahmen einer offenen Verlängerung weiter einnehmen.

PIVOT-HD ist eine sehr kleine und relativ kurze Studie mit nur 32 Teilnehmern für die 12-monatige Studie - es sollen nicht zu viele Menschen das Medikament zu lange erhalten, bis man sicher weiß, dass es unbedenklich und gut verträglich ist. Obwohl die Sicherheit eines der Hauptziele der Studie ist, werden auch viele andere Messungen vorgenommen, um zu sehen, wie das Medikament wirkt. Diese Ergebnisse sind sehr aufschlussreich, aber wir

brauchen eine Phase-3-Studie, in der das Medikament an viel mehr Menschen über einen längeren Zeitraum hinweg getestet wird, um festzustellen, ob PTC-518 die Huntington-Krankheit tatsächlich verlangsamt oder aufhält.

**„Diese Ergebnisse zeigen, dass die Einnahme von PTC-518 dem Gehirn offenbar keinen Schaden zufügt und sogar die Schädigung der Gehirnzellen, die bei Huntington auftritt, verlangsamen kann.“**

## Was wir vor einem Jahr erfahren haben

Das letzte Update, das wir zu PTC-518 erhielten, ist genau ein Jahr her. In dieser Aktualisierung wurden 12-Wochen-Daten von Menschen mit Huntington veröffentlicht, die PTC-518 einnahmen. Im Sommer 2023 erfuhren wir, dass PTC-518 die HTT-Werte im Blut zu senken scheint. Dies mag offensichtlich erscheinen, aber es ist wichtig zu prüfen, ob das Medikament wie erwartet wirkt, damit wir wissen, dass wir auf dem richtigen Weg sind.

Wir erfuhren auch, dass PTC-518 insgesamt gut vertragen wurde, dass es im Gehirn ankam und dass die Biomarker-Konzentrationen über den Zeitraum von 12 Wochen stabil zu bleiben schienen. Der spezifische Biomarker, der gemessen wurde, war Neurofilament-Light (NfL), das den Abbau von Gehirnzellen misst und als Maß für die allgemeine Gesundheit des Gehirns verwendet wird. NfL nimmt bei Menschen mit Huntington mit fortschreitender Krankheit stetig zu. NfL entwickelt sich zu einem der zuverlässigsten Biomarker in diesem Bereich. Die im letzten Jahr veröffentlichten Daten deuteten darauf hin, dass PTC-518 auf dem richtigen Weg zu sein schien, also wurde die Studie fortgesetzt.

## 12 Monate später - Biomarker bewegen sich in die richtige Richtung!

Die Teilnehmer der PIVOT-HD-Studie nehmen nun seit 12 Monaten PTC-518 ein. Die wichtigsten Ziele für den 12-Monats-Zeitpunkt sind: 1) zu zeigen, dass das Medikament immer noch ins Gehirn gelangt und die HTT senkt, 2) Krankheits-Biomarker zu untersuchen und 3) etwaige Veränderungen in der Funktionalität der Teilnehmer zu messen. Um es auf den Punkt zu bringen: Es sieht für alle drei 12-Monats-Ziele positiv aus!

Um festzustellen, ob PTC-518 den HTT-Wert im Gehirn senkt, wird eine Probe des Liquors entnommen, der das Gehirn umspült. Da keine direkten Proben von Gehirnzellen entnommen werden können, ist dies die nächstbeste Möglichkeit, die HTT-Werte im Gehirn zu messen. PTC berichtet, dass 5 mg PTC-518 den HTT-Spiegel im Liquor um ~20 % und 10 mg um ~40 % senken. Ähnliche Rückgänge wurden auch in Blutproben festgestellt.

Nach 12 Monaten war einer der untersuchten Biomarker der NfL-Spiegel im Blut. Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf, wie Enroll-HD, haben gezeigt, dass der NfL-Spiegel im Blut bei Patienten mit Huntington im Stadium 2 typischerweise um 10-12 % pro Jahr ansteigt.



*Die Veröffentlichung der 12-Monats-Daten von PTC Therapeutics ist eine gute Nachricht! PTC-518 scheint Trends zu folgen, die darauf hindeuten, dass es zu einer Verbesserung der Biomarker für die Gesundheit des Gehirns und der klinischen Messwerte für das tägliche Funktionieren führen könnte. Das sind fantastische Nachrichten für eine Gemeinschaft, die nach einem großen Glas guter Nachrichten dürstet!*

Bei Patienten, die 12 Monate lang PTC-518 einnahmen, schien sich der Anstieg zu verlangsamen und lag bei 3 % bei einer Dosierung von 5 mg PTC-518 und bei 4 % bei Patienten, die 10 mg einnahmen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Einnahme von PTC-518 dem Gehirn offenbar keinen Schaden zufügt und sogar die Schädigung der Gehirnzellen, die bei Huntington auftritt, verlangsamen kann.

## **12 Monate später - verbesserte klinische Ergebnisse**

Um zu ermitteln, wie sich PTC-518 auf die Funktionsfähigkeit von Menschen mit Huntington auswirkt, wurden die klinischen Messwerte Total Motor Score (TMS), Composite Unified Huntington's Disease Rating Scale (cUHDRS) und Total Functional Capacity (TCF) untersucht. Ein ganz schöner Brocken! Schauen wir uns an, was sie herausgefunden haben.

Die TMS-Skala misst die Bewegungssymptome bei Menschen mit Huntington. Bei Menschen, die PTC-518 einnahmen, ging die Progression auf der TMS-Skala um über 70 % zurück! In der Webcast-Aktualisierung wies PTC Therapeutics darauf hin, dass die TMS eine der zuverlässigsten Messgrößen zur Bestimmung des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit Huntington im Stadium 2 ist. Die Verringerung der TMS-Progression ist daher sehr ermutigend, da sie auf eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufs hindeutet.

Die cUHDRS ist eine der umfassendsten klinischen Messungen zur Beurteilung des Fortschreitens der HD. Dabei werden Veränderungen in den Bereichen Bewegung, Denken, Verhalten und Funktionsfähigkeit untersucht. In der Regel schreiten Menschen mit Huntington um 1 Punkt pro Jahr auf dieser Skala voran. Bei Menschen, die PTC-518 einnehmen, scheint sich diese Entwicklung um etwa die Hälfte zu verkürzen.

Der TCF misst die Fähigkeit einer Person, alltägliche Aufgaben zu bewältigen, und prüft die Fähigkeit einer Person, einen Arbeitsplatz zu behalten, ihre eigenen Finanzen zu verwalten und Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen. Bei den Patienten, die PTC-518 einnehmen, scheint sich auch dieser Wert in eine positive Richtung entwickelt zu haben.

Zusammengenommen deuten diese Verbesserungen bei den klinischen Ergebnissen darauf hin, dass die Einnahme von PTC-518 das Fortschreiten der Huntington-Krankheit verlangsamen könnte - eine sehr gute Nachricht!

## FDA-Sperre aufgehoben

**„Zusammengenommen deuten diese Verbesserungen der klinischen Ergebnisse darauf hin, dass die Einnahme von PTC-518 das Fortschreiten der Huntington-Krankheit verlangsamen könnte - eine sehr gute Nachricht! “**

Die aufregendsten Neuigkeiten betrafen die Biomarker und klinischen Ergebnisse (verständlicherweise!), aber PTC hat auch die Sicherheit untersucht. Diese Phase-2-Studie dient letztlich dazu, die Sicherheit und Verträglichkeit von PTC-518 zu testen. Glücklicherweise deuten alle Sicherheitskriterien darauf hin, dass PTC-518 auch diese Kriterien erfüllt. Die am häufigsten berichteten Symptome waren Kopfschmerzen, Stürze und grippeähnliche Symptome, die auch in der Placebogruppe auftraten.

Ein weiterer wichtiger Hinweis, insbesondere für die sehr aufmerksamen Leser, ist, dass die FDA ihre Sperre für PTC-518 aufgehoben hat. Wir hatten bereits berichtet, dass die FDA die klinische Studie zu PTC-518 in den USA pausiert hat. Dies hatte nichts mit der Sicherheit des Medikaments zu tun, sondern mit der Menge der Daten, die bis dahin produziert und der FDA mitgeteilt worden waren. Die Zulassungsbehörde möchte Daten aus Tierversuchen sehen, die über den Zeitraum hinausgehen, der in der Studie an Menschen getestet wird, und PTC hatte zu diesem Zeitpunkt nur Daten bis zu drei Monaten. Erfreulicherweise haben die neuen 12-Monats-Daten die FDA davon überzeugt, ihre bisherige Sperre in den USA aufzuheben.

## Wie geht es mit PTC-518 weiter?

Insgesamt sind das GUTE Nachrichten! Und wir wissen, dass die Huntington-Gemeinschaft im Moment sehr durstig nach einem großen Glas guter Nachrichten ist. Allerdings müssen wir die Erwartungen an diese Neuigkeiten ein wenig dämpfen. Diese Ergebnisse sind zwar ermutigend, aber sie lassen keine endgültige Aussage darüber zu, ob PTC-518 den Krankheitsverlauf der Huntington-Krankheit wirksam verändern kann.

Ziel dieser Phase-2-Studie ist es, herauszufinden, ob PTC-518 sicher genug ist, um in eine größere Phase-3-Studie überzugehen. Die Zahl der Studienteilnehmer ist mit insgesamt 32 sehr gering, so dass alle Schlussfolgerungen zu den Biomarker- und klinischen Daten mit Vorsicht zu genießen sind.

Um endgültig festzustellen, ob PTC-518 bei der Behandlung von Huntington wirksam ist, muss eine Phase-3-Studie durchgeführt werden. Erfreulicherweise gab PTC in seinem Update bekannt, dass es sich mitten in der Planung dieser Phase-3-Studie befindet. In dieser Studie soll speziell untersucht werden, wie gut PTC-518 das Fortschreiten der Huntington-Krankheit verlangsamt oder stoppt. Das Unternehmen hofft, dass diese Studie

dazu dienen wird, die Zulassung für die erste krankheitsmodifizierende Behandlung der Huntington-Krankheit in greifbare Nähe zu rücken - ein Medikament, auf das wir alle sehnsüchtig warten!

---

*Die Autoren haben keine Interessenskonflikte offenzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...*

---

## **GLOSSAR**

**Klinische Studie** Sehr sorgfältig geplante Experimente werden erstellt, um spezifische Fragen darüber zu beantworten, wie ein Medikament sich auf den Menschen auswirkt.

**Biomarker** Irgendeine Art von Test - inklusive Bluttest, Gedächtnistest und Gehirnscan - der das Fortschreiten einer Krankheit wie der Huntington-Krankheit messen oder vorhersagen kann. Biomarker können klinische Studien von neuen Medikamenten schneller und verlässlicher machen.

**ALS** Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

**NfL** Biomarker für die Gesundheit des Gehirns

---

© HDBuzz 2011-2025. 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](https://de.hdbuzz.net)

Erstellt am 21. Februar 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/370>