

Roche gibt ein Update zu Tominersen: Wie geht es weiter mit dem Huntingtin-senkenden Medikament?

Roche berichtet über GENERATION HD2, die das HTT-senkende Medikament Tominersen bei Menschen mit der HK testet. Die Studie wird fortgesetzt, aber nur die höhere Dosis wird weiterverfolgt. Was bedeutet dies für die HK-Gemeinschaft und diese Studie?



Von Dr Rachel Harding und Dr Sarah Hernandez

17. April 2025

Bearbeitet von Dr Tamara Maiuri

Übersetzt von Michaela Winkelmann

Diese Woche erhielten wir von Roche einen aktuellen Bericht über die Huntingtin-senkende Therapie, Tominersen, die derzeit in der GENERATION HD2-Studie getestet wird. Ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (iDMC), das regelmäßig alle Daten der Studie überprüft, hat kürzlich seine planmäßige Sitzung abgehalten und eine Empfehlung zur Änderung des Studiendesigns abgegeben. Um es auf den Punkt zu bringen und die Gemüter zu beruhigen: **Die Studie wird fortgesetzt, und es gibt keine größeren Sicherheitsbedenken.** Tominersen scheint nach wie vor gut verträglich zu sein, aber es gibt einige Änderungen in der Studie, die die Dosierung des Medikaments betreffen und über die die Öffentlichkeit Bescheid wissen sollte. Kommen wir zur Sache.

Zusammenfassung - was ist Tominersen und wie wirkt es?

Tominersen ist ein von Roche entwickeltes experimentelles Medikament zur Behandlung der Huntington-Krankheit (HK), das an der Ursache der Krankheit ansetzt: dem Huntingtin-Gen (HTT). Menschen mit der Huntington-Krankheit erben eine Version dieses Gens mit einer Mutation am Anfang, die zur Produktion einer fehlerhaften Version des HTT-Proteins führt. Es wird angenommen, dass die Bildung dieses fehlerhaften Proteins die Gehirnzellen schädigt, was zu den fortschreitenden Symptomen der Huntington-Krankheit führt.



Ein von Roche völlig unabhängiges Sicherheitskomitee trifft sich regelmäßig alle vier bis sechs Monate, um die Daten von GENERATION HD2 zu prüfen, zu denen niemand sonst Zugang hat. Auf der Grundlage dieser Daten geben sie Empfehlungen zur Fortsetzung, Änderung oder Beendigung der Studie ab.

Ein Ansatz, der derzeit in der Klinik zur Behandlung der Huntington-Krankheit getestet wird, ist die HTT-Senkung. Es gibt viele verschiedene HTT-Senkungsansätze, die von verschiedenen Unternehmen erprobt werden und die alle darauf abzielen, die Menge des im Gehirn produzierten HTT-Proteins zu verringern. Die Idee ist einfach: Wenn wir die Menge der schädlichen Form des HTT-Proteins, die bei Menschen mit der Huntington-Krankheit gebildet wird, reduzieren können, können wir möglicherweise das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen oder sogar aufhalten.

Tominersen ist eine Art von Therapie, die als Antisense-Oligonukleotid (ASO) bekannt ist. Dabei handelt es sich um kurze Stränge synthetischen genetischen Materials, die sich an die Anweisungen der Boten-RNA (mRNA) binden, welche die Zellen zur Herstellung des HTT-Proteins verwenden. Nach der Bindung bewirkt das ASO, dass die Botschaft zerstört wird, was zu einer insgesamt niedrigeren Konzentration des HTT-Proteins führt. Im Gegensatz zu Gentherapieansätzen verändern ASOs die DNA nicht dauerhaft, so dass ihre Wirkung mit der Zeit nachlässt. Dies bedeutet zwar, dass eine wiederholte Verabreichung erforderlich ist, aber es bedeutet auch, dass die Dosierung des ASO je nach Bedarf angepasst werden kann.

Wie sind wir zu Tominersen gekommen?

Das Tominersen-Programm von Roche hat einen kurvenreichen Weg hinter sich. Erste Studien zeigten vielversprechende Anzeichen, doch eine Phase-3-Studie mit dem Namen GENERATION HD1 wurde Anfang 2021 abgebrochen, nachdem ein iDMC zu dem Schluss gekommen war, dass die Sicherheitsrisiken bei der untersuchten Gruppe von Studienteilnehmern größer waren als der potenzielle Nutzen.

Eine nachträgliche Untersuchung der in dieser Studie gewonnenen Daten, die so genannte Post-hoc-Analyse, deutete jedoch darauf hin, dass bestimmte Teilnehmergruppen, insbesondere jüngere Personen mit einer weniger fortgeschrittenen Erkrankung und

niedrigeren CAG-Zahlen, von einer niedrigeren oder weniger häufigen Dosis profitieren könnten.

Der beste Weg, um zu beweisen, dass die Ergebnisse der Untergruppenanalyse tatsächlich zutreffen, war eine weitere Studie. Auch wenn diese Studie nicht die erhofften Ergebnisse lieferte, weckte diese wichtige Erkenntnis das Interesse an der Untersuchung von Tominersen und die Einleitung einer neuen Studie mit der Bezeichnung GENERATION HD2.

Was war bei der neuen Studie anders?

„Tominersen scheint weiterhin sicher zu sein, und die Studie wird fortgesetzt.“

GENERATION HD2 hat die Rekrutierung von insgesamt 301 Teilnehmern abgeschlossen. Alle Studienteilnehmer erhalten über einen Zeitraum von mehr als 16 Monaten alle 16 Wochen eine Dosis. Die Kohorte wird in drei etwa gleich große Gruppen eingeteilt, die entweder ein Placebo, 60 mg oder 100 mg Tominersen per Lumbalpunktion erhalten. Das ist weniger als die Teilnehmer der GENERATION HD1-Studie, die alle 8 oder 16 Wochen 120 mg Tominersen erhielten.

Die Studie ist randomisiert und doppelt verblindet - das bedeutet, dass weder die Teilnehmer noch die Prüfer in der Klinik wissen, wer welche Dosis des Wirkstoffs oder des Placebos erhält. Dies trägt dazu bei, Verzerrungen bei der Durchführung der Studie und der Analyse der Daten zu verringern. Die Daten von Personen, die das Medikament erhalten haben, können mit denen von Personen, die das Placebo erhalten haben, fair verglichen werden, da sie alle denselben Verfahren und Tests unterzogen worden sind.

Jetzt hat Roche ein neues Update zum Programm veröffentlicht. Lassen Sie uns aufschlüsseln, was dieses jüngste Update uns sagt, was es für die HK-Gemeinschaft bedeutet und was auf dem langen Weg zu einer potenziellen Therapie als Nächstes kommt.

Was hat Roche in diesem letzten Update mitgeteilt?

Das iDMC hat vor kurzem eine planmäßige Überprüfung der Daten abgeschlossen, die bisher in der laufenden Phase-2-Studie GENERATION HD2 gewonnen wurden. Das iDMC ist eine unparteiische Gruppe, die die Studiendaten regelmäßig - alle vier bis sechs Monate - überprüft, um die Sicherheit und wissenschaftliche Integrität zu gewährleisten. Es ist wichtig zu wissen, dass die Wissenschaftler bei Roche noch KEINE Daten gesehen haben; es handelt sich um eine völlig unabhängige Überprüfung, um sicherzustellen, dass die Dinge ordnungsgemäß ablaufen.

Die gute Nachricht aus dieser Überprüfung? **Tominersen scheint weiterhin sicher zu sein, und die Studie wird fortgesetzt.** Auf der Grundlage der Sicherheits- und Frühdaten hatte das iDMC keine größeren Bedenken bei den Studienteilnehmern, die das Medikament erhalten hatten - keine neuen Sicherheitsprobleme und keine Anzeichen einer

Verschlechterung der Symptome. Dies ist eine gute Nachricht, da dies bei der sehr enttäuschenden iDMC-Bewertung vom März 2021, die letztlich zum Abbruch der GENERATION HD1-Studie führte nicht der Fall war.

Die wichtigste Neuigkeit in der Aktualisierung von Roche ist, dass das iDMC nach der geplanten Zwischenanalyse empfohlen hat, die 60-mg-Dosis für den Rest der Studie abzusetzen und nur mit der 100-mg-Dosis fortzufahren, die als wahrscheinlicher für einen klinischen Nutzen erachtet wurde. Das bedeutet nicht, dass die 60-mg-Dosis nicht wirkt oder dass die 100-mg-Dosis wirkt - es bedeutet nur, dass die höhere Dosis nach den bisherigen Erkenntnissen die vielversprechendere Dosis ist, mit der man fortfahren sollte.



Die Änderung, alle Patienten auf die 100-mg-Dosis umzustellen, die alle 16 Wochen verabreicht wird, wird die Studie nicht verzögern. Wir gehen nach wie vor davon aus, dass die klinische Studie GENERATION HD2 für das HTT-senkende Medikament Tominersen von Roche im Jahr 2026 abgeschlossen sein wird.

Quelle: Andrey Grushnikov

Was sagen die Daten?

Im Moment sind die einzigen, die wissen, was die Daten zeigen, im iDMC. Wir wissen zwar, dass Roche bisher Daten zu verschiedenen klinischen Verlaufsmaßen (z. B. TFC), zur Hirnstruktur (volumetrische MRT) und zu verschiedenen Biomarkern (z. B. NfL-Plasma) gesammelt hat, aber nur die Leute im iDMC wissen, wie diese Daten tatsächlich aussehen.

Nicht einmal die Spitzenforscher des Tominersen-Projekts bei Roche haben Zugang zu den Daten der GENERATION HD2-Studie. Damit ist sichergestellt, dass die Studie und die Daten bis zum Abschluss der Studie unvoreingenommen bleiben.

Aus diesem Grund weiß niemand genau, welche Daten das iDMC dazu veranlasst haben, die Empfehlung zur Änderung der Dosierung auszusprechen. Jeder wird warten müssen, bis die Daten entblindet und veröffentlicht werden.

Um die Integrität der verblindeten Studie zu wahren, wissen Teilnehmer, Forscher und Roche-Mitarbeiter noch immer nicht, wer was erhält. Alle Studienteilnehmer werden über diese Änderung informiert, unabhängig davon, ob sie zuvor ein Placebo, 60 mg oder 100 mg des Medikaments erhalten haben. Alle werden gefragt, ob sie mit der Fortsetzung des geänderten Plans einverstanden sind. Diejenigen, die in der Placebogruppe waren, werden in dieser Gruppe bleiben, und diejenigen, die die 60-mg-Dosis erhalten haben, werden nun in einem verblindeten und nahtlosen Übergang auf die 100-mg-Dosis umgestellt.

Was bedeutet dies für die HK-Gemeinschaft?

Obwohl jede Änderung in der Studie verständlicherweise Besorgnis hervorruft, insbesondere bei den Studienteilnehmern, ist dies ein beruhigendes und ermutigendes Update - und ein wichtiges für die HK-Gemeinschaft. In erster Linie wird die Studie ohne größere Sicherheitsmängel fortgesetzt. Das ist immer ein wichtiger Meilenstein in der Arzneimittelentwicklung, insbesondere angesichts der Vorgeschichte dieses Medikaments in der Klinik.

Ein wenig Hoffnung macht auch, dass eine der Dosierungen - 100 mg -als potenziell vorteilhafter angesehen wurde. Es ist zwar noch zu früh, um mit Sicherheit sagen zu können, welche Auswirkungen Tominersen wirklich hat, aber die bisherigen Daten sind ermutigend genug, um die Studie mit dieser potenziell wirksameren Dosis fortzusetzen.

„Die wichtigste Neuigkeit in der Aktualisierung von Roche ist, dass das iDMC nach der geplanten Zwischenanalyse empfohlen hat, die 60-mg-Dosis für den Rest der Studie abzusetzen und nur mit der 100-mg-Dosis fortzufahren, die als wahrscheinlicher für einen klinischen Nutzen erachtet wurde.“

Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass Roche besonders darauf geachtet hat, die an der Studie Beteiligten vorab zu informieren. Roche hat die Aktualisierung der Studie Anfang dieser Woche den Prüfärzten mitgeteilt, damit diese die von ihnen betreuten Studienteilnehmer informieren konnten, bevor die breitere HK-Gemeinschaft von dieser Aktualisierung erfuhr.

Wie geht es mit Tominersen weiter?

Wie bereits erwähnt, werden alle Studienteilnehmer, die derzeit die niedrigere Dosis erhalten, auf die höhere Dosis umgestellt (100 mg alle 16 Wochen), und alle Teilnehmer bleiben hinsichtlich ihrer Behandlung verblindet. Da einige Teilnehmer in der Mitte der Studie die Dosis wechseln werden, muss dies bei der endgültigen Datenanalyse berücksichtigt werden. Es gibt jedoch bewährte statistische Methoden, die sicherstellen, dass die Daten gültig und aussagekräftig bleiben.

Selbst mit diesen Änderungen erwarten wir immer noch, dass die Studie im Jahr 2026 endet. Es ist also nicht zu erwarten, dass diese Aktualisierung zur Umstellung auf die 100-mg-Dosis zu Verzögerungen führt. Roche arbeitet zügig an der Umsetzung dieser Änderung, um alle so schnell wie möglich auf den richtigen Weg zu bringen. Das iDMC wird die Daten aus der Studie wie geplant alle 4 bis 6 Monate überwachen, wenn die Dinge voranschreiten.

Kurz gesagt: Wir wissen zwar noch nicht, ob Tominersen zur Behandlung der Huntington-Krankheit geeignet ist, aber wir wissen, dass die Studie fortgesetzt wird, dass die höhere Dosis vielversprechender zu sein scheint als die niedrigere, und dass alle Beteiligten ihr Bestes tun, um diese Bemühungen verantwortungsbewusst und transparent voranzutreiben.

Wenn Sie Teilnehmer der GENERATION HD2-Studie sind und Fragen haben, wenden Sie sich bitte direkt an Ihr Studienzentrum. Fragen von Personen, die nicht an der Studie teilnehmen, können Sie an Ihren Neurologen richten.

Tam Maiuri arbeitet für die Huntington's Disease Society of America, die Beziehungen zu pharmazeutischen Unternehmen unterhält und Geheimhaltungsvereinbarungen mit diesen getroffen hat. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...](#)

GLOSSAR

Antisense Die Hälfte der DNA-Doppelhelix, die meist als Reservekopie dient, aber manchmal Botenmoleküle produziert

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

ASOs Eine Art von Gen-Stummschaltungs-Behandlung, in der speziell entworfene DNA-Moleküle genutzt werden, um ein Gen auszuschalten

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.

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

Erstellt am 18. April 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/427>