

Aufregung und Vorfreude: PTCs Huntington-Medikament nimmt große Hürde auf dem Weg zur Zulassung

Votoplam, die täglich einzunehmende Tablette von PTC Therapeutics, erreicht in der klinischen PIVOT-HD-Studie den primären Endpunkt: die Senkung des Huntingtin-Proteinlevels. Außerdem gibt es Neues zu Sicherheit, Biomarkern und klinischen Messwerten.

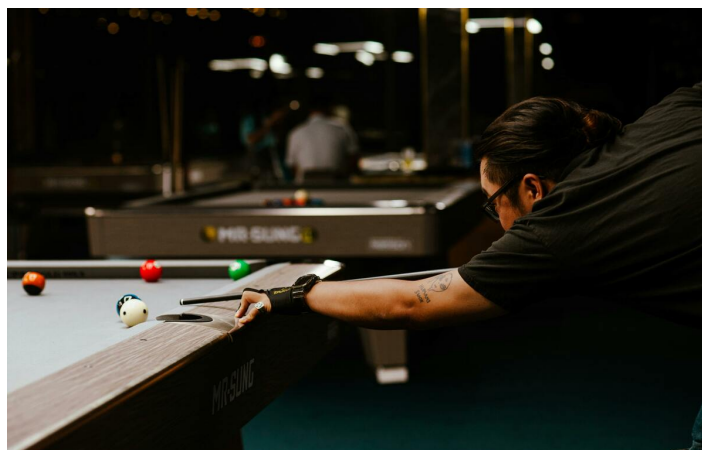
Von Dr Ray Truant 7. Mai 2025

Bearbeitet von Dr Rachel Harding und Dr Sarah Hernandez Übersetzt von Rebecca

Am 5. Mai veröffentlichte PTC Therapeutics die Ergebnisse der laufenden klinischen Phase-2-Studie PIVOT-HD für das Medikament PTC-518, jetzt "Votoplam" genannt. Erfreulicherweise wurde bekannt gegeben, dass die Studie ihren primären Endpunkt erreicht hat: Votoplam senkte nachweislich den Huntingtin-Proteinspiegel. Wir haben außerdem mehr über die Sicherheit des Medikaments erfahren und Einblicke gewonnen, wie es Biomarker und Symptome der Huntington-Krankheit verändern könnte. Lassen Sie uns näher darauf eingehen.

Was ist Votoplam?

Votoplam gehört zur Klasse der sogenannten Spleißmodulatoren. Das Medikament kann täglich als Tablette eingenommen werden – eine bequeme und nicht-invasive Verabreichungsmethode. Der Wirkstoff verändert die Verarbeitung des RNA-Botschaftsmoleküls, das die Anweisungen zur Herstellung des Huntingtin-Proteins kodiert. Das Medikament löst den Abbau der RNA-Botschaft aus, wodurch weniger Huntingtin-Protein gebildet wird.



Ähnlich wie beim Billard müssen bei klinischen Studien vor Beginn die letzten Schüsse

abgegeben werden. Diese vorab festgelegten Endpunkte zeigen, dass Arzneimittelhersteller ihre Medikamente mit einem gewissen Ziel entwickeln.

Quelle: Đỗ Huy

Das Medikament ist nicht selektiv, d. h. es senkt sowohl die Konzentration des Huntingtin-Proteins in normaler Form als auch die der expandierten Form, die bei Menschen mit Huntington-Krankheit gebildet wird. Votoplam wirkt systemisch – das heißt, es wirkt im gesamten Körper, nicht nur im Gehirn und im zentralen Nervensystem wie viele andere Huntingtin-senkende Therapien in der Entwicklung. In der laufenden Phase-2-Studie wird die Pille in Dosierungen von 5 und 10 Milligramm (mg) im Vergleich zu Placebo an zwei verschiedenen Gruppen von Menschen mit Huntington-Krankheit getestet: an Patienten im Stadium 2 und an Patienten im Stadium 3.

Die erste Studie war auf eine Dauer von nur 12 Monaten angelegt, mit Datenauswertungen nach 12 Wochen und 12 Monaten. Anschließend durften alle Teilnehmer Votoplam in einer „Open-Label-Extension“ (OLE) weiter einnehmen. Dabei nahmen die Teilnehmer das Medikament weiter ein oder wechselten von Placebo auf das Medikament, während sie in der Studie weiter beobachtet wurden, um die möglichen Langzeitwirkungen besser einschätzen zu können.

Endpunkte in klinischen Studien

Zu Beginn des klinischen Studienprozesses werden eine Reihe von Ergebnissen festgelegt, die die Ergebnisse definieren, die der Arzneimittelhersteller nach der Verabreichung eines Medikaments bei den Patienten erwartet. Ähnlich wie beim Billard müssen die Spieler die Entscheidungen treffen, bevor sie auf eine Kugel zielen. Dies zeigt die Absicht während des gesamten Prozesses. Diese definierten Ergebnisse werden als „Endpunkte“ bezeichnet. Sie ergänzen die Sicherheitsparameter, die in allen Phasen klinischer Studien und auch nach der Zulassung eines Medikaments von größter Bedeutung sind.

In einer Phase-2-Studie prüfen wir in der Regel, ob das Medikament die vorgesehene Wirkung auf Grundlage der vorab festgelegten Endpunkte erzielt und präzise messbar ist. Im Fall von Votoplam war der primäre Endpunkt die Senkung des Huntingtin-Proteins.

Weitere Maßnahmen prüfen anschließend, ob das Medikament tatsächlich einen positiven Effekt auf die Krankheit hat. Für die PIVOT-HD-Studie nutzt PTC verschiedene klinische Tests, um den Krankheitsverlauf zu messen. Darüber hinaus sammelt PTC Daten zum biologischen Krankheitsverlauf. Dazu wird mittels MRT das Hirnvolumen gemessen, das bekanntermaßen mit fortschreitender Erkrankung abnimmt. Außerdem wird das Neurofilament-Light-Protein (NFL) gemessen, ein Indikator für die Gesundheit der Neuronen. Bekanntermaßen steigt der NFL-Spiegel mit dem Verlust von Gehirnzellen durch die Huntington-Krankheit und dem Fortschreiten der Erkrankung.

„Am 5. Mai veröffentlichte PTC Therapeutics die Ergebnisse der laufenden

klinischen Phase-2-Studie PIVOT-HD für PTC-518, jetzt Votoplam genannt. Erfreulicherweise wurde bekannt gegeben, dass diese Studie ihren primären Endpunkt erreicht hat: Votoplam senkte nachweislich den Huntingtin-Proteinspiegel. “

Was die PIVOT-HD-Daten bisher aussagen

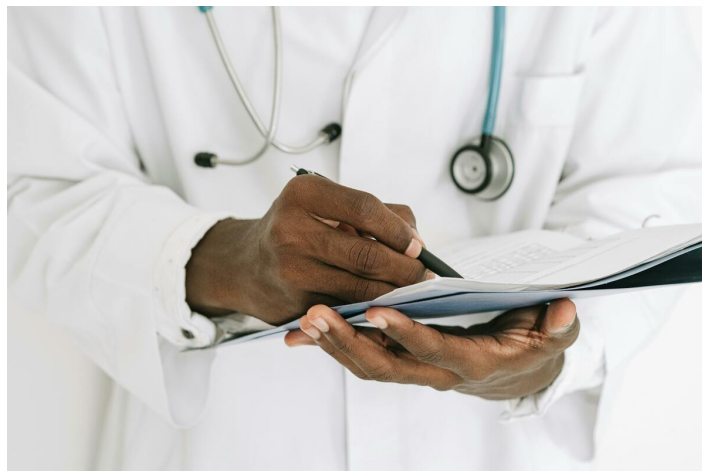
In diesem Update von PTC wurden die Daten aller Teilnehmer nach 12 Wochen und 12 Monaten sowie erste Daten von Personen nach 24 Monaten veröffentlicht.

Sicherheit

Die wichtigste Botschaft ist, dass das Medikament weiterhin sicher zu sein scheint – es gab keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) durch Votoplam. Dies führte in der Vergangenheit zum Abbruch früherer Studien zur Huntington-Krankheit, daher sind das großartige Neuigkeiten für die Huntington-Community.

Senkung des Huntingtin-Proteins

Zweitens wird der Huntingtin-Proteinspiegel tatsächlich durch Votoplam gesenkt. PTC veröffentlichte Daten, die zeigen, dass der Huntingtin-Spiegel bei Personen, die Votoplam einnehmen, über einen Zeitraum von 12 Monaten gesenkt wird. Dies ist der entscheidende Parameter, da die Senkung des Huntingtin-Spiegels der primäre Endpunkt dieser Studie war.



Neben Sicherheitsmaßnahmen und der Senkung des Huntingtinspiegels sammelt PTC während der gesamten Studie Daten zu Biomarkern des Krankheitsverlaufs und zu klinischen Befunden, die Hinweise darauf geben, wie gut Votoplam den Krankheitsverlauf der Huntington-Krankheit beeinflussen könnte.

Quelle: Ivan Samkov

Ob im Blut oder in der Rückenmarksflüssigkeit gemessen, PTC stellte fest, dass die höhere Dosis des Medikaments den Huntingtin-Spiegel stärker senkte. Dieser dosisabhängige Effekt wurde bei Teilnehmern mit Huntington-Krankheit im Stadium 2 oder 3 bestätigt.

Im Update vom 5. Mai waren die 24-Monats-Proben noch nicht auf Huntingtinwerte analysiert worden. Dies wird in einem zukünftigen Update untersucht.

Biomarker

Als Nächstes: NFL. NFL hat sich zu einem kritischen Biomarker für die Huntington-Krankheit entwickelt. Es handelt sich um eine etablierte Methode, um den Gesundheitszustand der Neuronen im Gehirn bei der Huntington-Krankheit und anderen Hirnerkrankungen zu messen. Die Daten nach 12 Monaten wurden nicht für alle Teilnehmer präsentiert, daher liegt kein Gesamtbild vor.

Stattdessen wurden die Daten nach HD-ISS-Stadium aufgeschlüsselt. Diese Untergruppenanalyse deutet darauf hin, dass der Effekt bei Menschen mit Huntington-Stadium 2 möglicherweise etwas stärker ist, während die Daten für Menschen mit Huntington-Stadium 3 weniger eindeutig sind. Die gute Nachricht ist, dass keine der in anderen Studien beobachteten NfL-Wert-„Spitzen“ beobachtet wurden, die bei der Untersuchung anderer Huntingtin-senkender Medikamente beobachtet wurden.

Bei Personen, die dieses Medikament 24 Monate lang einnahmen, wurden niedrigere NfL-Werte in Blutproben festgestellt als erwartet. Diese Daten könnten darauf hindeuten, dass Votoplam über einen längeren Zeitraum eine schützende Wirkung auf Gehirnzellen haben könnte. Normalerweise würde man bei Huntington-Patienten einen *Anstieg* der NfL-Werte um etwa 12 % pro Jahr erwarten. Bei Personen unter Votoplam *sanken* die NfL-Werte um 9 % bei einer Dosis von 5 mg und um etwa 14 % bei einer Dosis von 10 mg. Dies sind sehr vielversprechende Daten, es ist jedoch wichtig zu beachten, dass dieses Ergebnis von einer viel kleineren Teilnehmerzahl als die 12-Monats-Daten stammt und daher mit Vorsicht interpretiert werden sollte. Darüber hinaus befanden sich alle Teilnehmer nach 24 Monaten zu Beginn der Studie im Stadium 2 der Erkrankung.

„Bei Personen, die dieses Medikament seit 24 Monaten einnehmen, wurden niedrigere NF-L-Werte in Blutproben festgestellt als erwartet. Diese Daten könnten darauf hindeuten, dass Votoplam über einen längeren Zeitraum eine schützende Wirkung auf Gehirnzellen haben könnte.“

MRT-Scans des Gehirns

Ein weiterer von PTC veröffentlichter Datensatz betraf Veränderungen des Hirnvolumens. Diese Daten waren schwieriger zu interpretieren – nach 12 Monaten schien sich kein klarer Trend abzuzeichnen, wie Votoplam die Veränderungen des Hirnvolumens beeinflussen könnte.

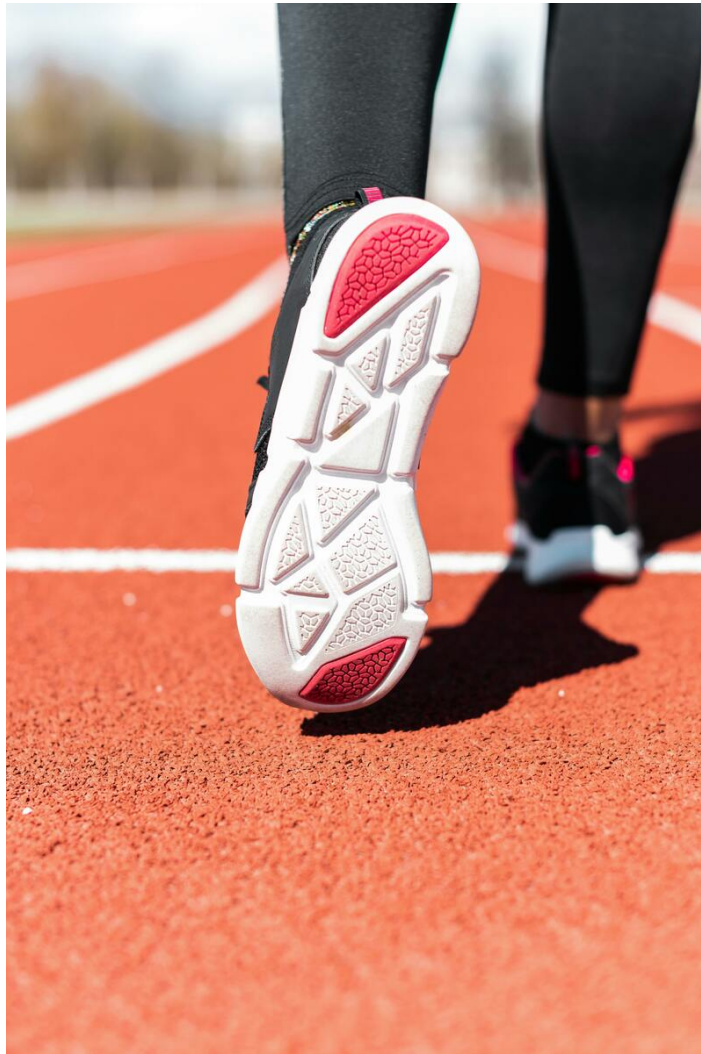
Dies könnte verschiedene Gründe haben, die die Messung von Hirnvolumenveränderungen erschweren, wie beispielsweise den Einfluss von Hirnzellverlust im Vergleich zu Hirnschwellungen. Bei einer Hirnentzündung könnte das Volumen zwar erhöht erscheinen, dies könnte aber keinen triftigen Grund haben. Ein weiterer Faktor könnte der Zeitpunkt

sein – 12 Monate könnten einfach nicht lang genug sein, um signifikante Veränderungen des Hirnvolumens zu beobachten. Daher ist noch unklar, wie Votoplam das Hirnvolumen beeinflussen könnte.

Klinische Ergebnisse

Ein weiterer Datensatz, der schwierig zu interpretieren war, waren die klinischen Ergebnisse. Um zu ermitteln, wie Votoplam den Verlauf der Huntington-Krankheit beeinflussen könnte, untersuchte PTC folgende Tests:

- Totale Funktionskapazität (TFC) – eine Reihe von Tests, die die Fähigkeit einer Person messen, unabhängig zu leben und zu funktionieren.
- Total Motor Score (TMS) – eine klinische Bewertung der mit der Huntington-Krankheit verbundenen Bewegungssymptome.
- Symbol Digit Modalities Test (SDMT) – bei dem die Teilnehmer Zahlen Symbolen zuordnen müssen, um die visuelle Aufmerksamkeit und die Geschwindigkeit der Denkverarbeitung zu messen.
- Stroop Word Reading Test (SWR) – dieser misst die Konzentrationsfähigkeit trotz kognitiver Interferenzen.
- Composite Unified Huntington's Disease Rating Scale (cUHDRS) – eine Sammlung aller oben genannten Tests, die die Alltagsfähigkeit misst und gleichzeitig Bewegungskontrolle, Aufmerksamkeitsfähigkeit und Gedächtnis bewertet. Da cUHDRS eine Sammlung von TFC, TMS, SDMT und SWR ist, kann der Wert durch jeden einzelnen Messwert beeinflusst werden.



Die nächsten Schritte für Votoplam bestehen darin, dass PTC Therapeutics gemeinsam mit seinem Partner Novartis die Daten genauer analysiert. Ein möglichst klares Bild wird ihnen helfen, den weiteren Weg für das Medikament zu bestimmen – weitere Tests oder die Beantragung einer beschleunigten Zulassung durch die FDA.

Quelle: Mikhail Nilov

Insgesamt schien sich die cUHDRS-Skala bei Personen mit weniger fortgeschrittener Erkrankung im Stadium 2 nach 12 Monaten leicht zu verbessern. Die Verbesserungen schienen hauptsächlich durch TMS und SDMT bedingt zu sein, was darauf hindeutet, dass diese moderaten Verbesserungen mit Bewegung und Denken zusammenhingen. SDMT-Verbesserungen wurden jedoch nur in der Gruppe mit der höheren Dosis (10 mg) beobachtet.

Bei Personen mit fortgeschrittener Erkrankung im Stadium 3 waren die Ergebnisse nach 12 Monaten weniger eindeutig. Die cUHDRS-Skala zeigte für Personen dieser Gruppe unter der niedrigen Dosis (5 mg) eine sehr geringe Verbesserung, während bei Personen mit der höheren Dosis (10 mg) keine vergleichbare Verbesserung zu verzeichnen war. Es gab auch keine klaren Hinweise darauf, welche spezifischen Parameter die cUHDRS-Werte beeinflussten.

Die uns vorliegenden Daten von Personen im Stadium 2, die bisher die 24-monatige

Teilnahme erreicht haben, ähneln sich in den klinischen Befunden: Es gibt positive Verbesserungen bei der cUHDRS, die dosisabhängig zu sein scheinen. Diese Daten zeigen, dass dieser positive Trend auf Verbesserungen der TFC und SDMT zurückzuführen ist, was auf Verbesserungen der funktionellen Kapazität und der Kognition hindeutet. Die Verbesserungen der TMS nach 12 Monaten blieben jedoch nicht bestehen, d. h. Veränderungen der Bewegungssymptome scheinen hier nicht die Ursache für die Verbesserung zu sein, wie wir sie nach 12 Monaten beobachtet haben.

Pharmakologie: Die Dosis ist entscheidend

Eine interessante Frage, die sich aus diesem Update ergibt, ist, wie stark die Huntingtin-Senkung sein muss. Die moderaten klinischen Vorteile, die die Daten von PIVOT-HD nahelegen, treten bei einer Huntingtin-Senkung von 24 % (niedrige Dosis) bis 39 % (hohe Dosis) auf. Dies deutet darauf hin, dass wir die Huntingtin-Werte möglicherweise nicht so stark senken müssen wie bisher angenommen – auf etwa 50 %. Es wirft aber auch die Frage auf: Werden wir stärkere klinische Effekte sehen, wenn wir den Huntingtinspiegel mit Votoplam stärker senken?

Bei Patienten im Stadium 2 beobachtete PTC einige Anzeichen klinischer Verbesserungen bei der niedrigen Dosis (5 mg), die sich bei der hohen Dosis (10 mg) weiter zu verbessern schienen. Dies deutet darauf hin, dass eine höhere Dosis und eine stärkere Senkung des Medikaments möglicherweise besser sein könnten. Bei Patienten im Stadium 3 deuteten die Ergebnisse jedoch nicht darauf hin, dass eine höhere Dosis zu einem besseren Ergebnis führt – dies könnte mehrere Gründe haben. Möglicherweise nehmen Patienten im Stadium 3 unterschiedliche Medikamente ein, die die klinischen Tests beeinflussen. Beispielsweise könnten Medikamente gegen Chorea-bedingte Bewegungen die motorischen Tests beeinflussen. Oder die Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass das Medikament umso wirksamer ist, je früher wir Patienten behandeln.

„Die Daten, die Unterschiede in Stadium 2 und Stadium 3 zeigen, werfen die Frage auf: Hat Votoplam je nach Krankheitsstadium eine unterschiedliche klinische Wirkung? Die weiteren Daten aus der PIVOT-HD-Studie könnten als Grundlage für die Einschlusskriterien für zukünftige klinische Studien dienen.“

Die Daten, die Unterschiede in Stadium 2 und 3 zeigen, werfen die Frage auf: Hat Votoplam je nach Krankheitsstadium eine unterschiedliche klinische Wirkung? Die weitere Datenerhebung aus der PIVOT-HD-Studie könnte als Grundlage für die Einschlusskriterien für zukünftige klinische Studien dienen.

Lehren für andere Medikamente in Studien oder in der Pipeline?

Ein weiteres wichtiges Ergebnis dieses Updates ist, dass die nicht-selektive Senkung sowohl des regulären als auch des erweiterten Huntingtin-Proteins relativ sicher zu sein scheint. Dies ist eine gute Nachricht für andere sogenannte „Gesamt-Huntingtin“-Senkungsansätze, die sich in der Entwicklung oder in der klinischen Praxis befinden, wie z. B. Tominersen und AMT-130.

Eine wichtige Frage, die diese Studie aufwirft, ist die des Gehirns im Vergleich zum Körper: Wie wichtig ist es, die Huntingtin-Senkung im gesamten Körper oder nur im Gehirn zu beeinflussen? Inwieweit trägt mutiertes Huntingtin, das außerhalb des Gehirns gebildet wird, zur Huntington-Krankheit bei? Gibt es weitere krankheitsbedingte Effekte im gesamten Körper? Um diese Fragen zu beantworten, ist es wichtig, die Daten klinischer Studien zu Votoplam mit anderen, speziell auf das Gehirn ausgerichteten Ansätzen zur Senkung des Huntingtinspiegels zu vergleichen.

Vorsichtiger Optimismus

Obwohl die neuen Daten von PIVOT-HD vielversprechend sind, gibt es noch zu analysierende Daten und offene Fragen. Beispielsweise warten wir noch auf Daten zur Senkung des Huntingtinspiegels nach 24 Monaten. Auch die Auswirkungen auf einige klinische Endpunkte sind noch nicht vollständig geklärt, tendieren aber für einige Gruppen in eine positive Richtung.

Die im Update vom 5. Mai vorgestellten Daten scheinen jedoch weiterhin grünes Licht für Votoplam zu geben. Diese positiven Nachrichten könnten PTC dazu veranlassen, Gespräche mit der FDA über eine mögliche beschleunigte Zulassung von Votoplam unter Verwendung der im Dezember definierten Kennzahlen aufzunehmen. Das Unternehmen gab jedoch nicht bekannt, ob dies der Weg ist, den es einschlagen wird. Ihre nächste Hürde besteht darin, weitere Datenanalysen durchzuführen und die Daten mit ihrem neuen Partner Novartis zu verarbeiten, um die nächsten Schritte für Votoplam zu bestimmen.

Dr. Truant war an der frühen Entwicklung von PTC 518 beteiligt, indem er in seinem Labor entwickelte menschliche Huntington-Zelllinien weitergab, hat jedoch kein finanzielles Interesse an PTC Therapeutics. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

GLOSSAR

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

Open-Label Eine Studie bei der der Patient und der Doktor wissen, welches Medikament verwendet wird. Open-Label-Studien sind anfällig für Voreingenommenheit aufgrund

des Placebo-Effekts.

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

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.

Chorea Unwillkürliche, unregelmäßig ausladende Bewegungen, die bei der Huntington-Krankheit häufig auftreten

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 8. Mai 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/433>