

Pressemeddelelse bekræfter, at nedregulringsforsøg i Huntingtons Sygdom er på sporet

Ionis: forsøg med HTTRx, beregnet til sænkning af huntingtin-proteinet, er fuldt rekrutteret og skal udvides



Skrevet af [Dr Jeff Carroll](#)

24. oktober 2017

Oversat af [Mette Gilling Nielsen](#)

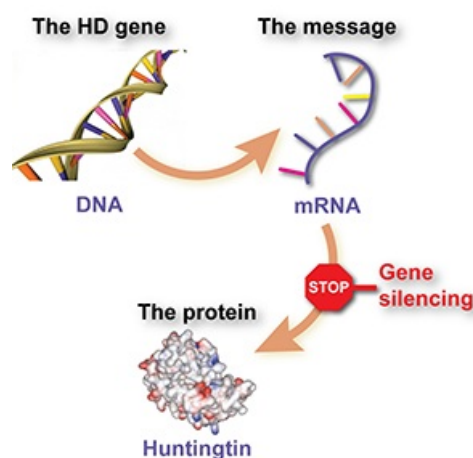
Redigeret af [Dr Tamara Maiuri](#)

Oprindelig offentliggjort 22. juni 2017

slutningen af 2015 lancerede Ionis Pharmaceuticals den første kliniske afprøvning nogensinde af et huntingtin-sænkende lægemiddel - undertiden også kaldet et genhæmmende lægemiddel. I et vigtigt nyhedsbrev har virksomheden annonceret to vigtige milepæle: det ønskede antal forsøgspersoner er nu rekrutteret og en 'open label forlængelse' startes op for de forsøgspersoner i studiet, der har lyst til at deltage. Selvom der aldrig kan udstedes garantier, tyder dette godt for fremtiden for dette vigtige studie.

En hurtig genopfriskning af huntingtin nedregulering

Ideen om at "lukke ned" for årsagen til Huntingtons Sygdom var en af de første tanker, der opstod hos forskerne, da HS-genet blev opdaget i 1993.



Huntingtinsænkende lægemidler reducerer niveauet af mutant huntingtin ved at fortælle cellerne, at de skal ødelægge det budbringermolekyle, der laves ud fra huntingtingenet.

De første store fremskridt med at opnå dette kom for omkring et årti siden, da flere musestudier havde succes med at reducere genets aktivitet. Herved blev niveauet også sænket af det protein, som genet er en opskrift for: **mutant huntingtin**. Disse studier viste, at symptomerne på sygdom blev forbedrede ved nedregulering af huntingtin i HS-musene.

De huntingtinsænkende lægemidler virker alle på samme måde - ved at 'skyde budbringeren'. Et gen er en opskrift på et protein, men imellem gen og protein fremstilles en kemisk budbringer, der sådan set bare er en arbejdskopi af genet. Ved at slippe af med budbringermolekylet brydes produktionslinjen, så der dannes mindre af proteinet.

Huntingtinsænkende lægemidler fremstilles af molekyler, der ligner DNA, ligesom det, vores gener er lavet af. Disse molekyler har den særlige evne, at de binder stærkt til hinanden, hvis sekvensen af de genetiske 'bogstaver' passer fuldkommen sammen. Kemikere kan bygge designermolekyler med en sekvens, der binder sig til huntingtingenets budbringermolekyle, men ikke til andre budbringere.

Når cellen opdager, at lægemiddelmolekylet er bundet til budbringermolekylet, registrerer den, at der er sket noget usædvanligt og reagerer ved at slette budbringermolekylet. Dette fører i sidste ende til, at niveauet af proteinet sænkes.

Lægemiddelmolekylerne kommer i mange forskellige udformninger. Nogle er lavet af RNA (de molekyler, som budbringerne er lavet af), mens andre er lavet af DNA (de molekyler, som vores gener er lavet af).

En hurtig kommentar om terminologi. Mange mennesker, heriblandt skribenter på HDBuzz, har henvist til disse lægemidler som 'genslukkende' lægemidler. Det lyder lidt som om, at vi forsøger at slukke genet helt, hvilket sandsynligvis ikke er muligt eller ønskværdigt. Derfor hører du os i stigende grad kalde dem 'huntingtin-sænkende' lægemidler.

Det aktuelle forsøg

Da de begyndte at arbejde på HS for over et årti siden, blev det Californien-baserede firma bag det nuværende forsøg kaldet 'Isis Pharmaceuticals'. Meget har ændret sig siden da, herunder firmaets navn - siden 2015 har det heddet Ionis.

Ionis' lægemiddel er et **antisense oligonukleotid** eller ASO. Det betyder, at det er en enkelt streng af kemisk modificeret DNA, der er designet til at binde sig til huntingtingenets budbringermolekyle.

Bare for at gøre tingene spændende, går lægemidlet selv under to forskellige navne. Det blev oprindeligt kaldt **ISIS-443139**, men på det sidste har navnet 'IONIS-HTTRx' eller bare **HTTRx** været benyttet - en kombination af *HTT*, forkortelsen forskerne bruger om huntingtingenet og *Rx* et symbol, der anvendes i lægemiddelindustrien, hvilket betyder en behandling eller recept.

»Kun forsøgspersoner, der allerede deltager i det nuværende studie, kan melde sig til at

deltage i det open label forlængelsesstudie, der er planlagt. «

(Kuriosum: Oprindelsen af 'Rx' er ukendt, men det kan komme fra det latinske ord 'opskrift'.)

lonis' forsøg, der ledes i samarbejde med Prof Sarah Tabrizi fra 'University College London', er det første forsøg, hvor et målrettet huntingtinsænkende lægemiddel blev testet i mennesker. Som med et hvert andet lægemiddel, der testes for første gang, var forsøgets hovedfokus **sikkerhed**.

For at nå hjernen skal ASO-lægemidler som HTTRx injiceres i spinalvæsken ved hjælp af en tynd nål. Dette kaldes **intratekal indsprøjtning**. Selv om dette kan lyde grusomt, er det en almindeligt anvendt metode til behandling af andre sygdomme i hjernen som for eksempel kræft. En procedure, der ligner er lumbal punktur, der er meget udbredt. Faktisk har mange hundrede frivillige fra familier med Huntingtons Sygdom gennemgået denne procedure for at donere værdifuld spinalvæske til forskningsbrug.

Det nuværende HTTRx sikkerhedsstudie involverer patienter med tidlige symptomer på Huntingtons Sygdom. Efter omfattende klinisk evaluering modtager hver forsøgsperson fire injektioner af lægemidlet med månedlige intervaller efterfulgt af en endelig spinalvæskeopsamling.

I løbet af forsøget har nogen forsøgspersoner fået **placebo**-lægemiddel for at gøre det muligt at skelne mellem virkninger af lægemidlet og andre virkninger af at være med i forsøget som f.eks. selve injektionsproceduren. Forsøget har et design, hvor **dosis øges**: meget lave doser blev givet i starten, hvorimod senere forsøgspersoner fik højere doser.

Hvad er nyt

Dagens pressemeddelelse fra lonis - den første officielle udmelding siden forsøget startede bringer forsigtigt optimistiske nyheder. Den indeholder to vigtige meddelelser. For det første er rekrutteringen til det nuværende forsøg afsluttet. Og for det andet lancerer virksomheden en **open label forlængelse** til dette studie.

At afslutte rekrutteringen er en vigtig milepæl for et hvert forsøg, men i dette studie er det særlig vigtigt. Studiet involverede en masse, der blev gjort for første gang - det første ASO-lægemiddel, der blev givet til HS-patienter, den første gang intratekal injektion blev brugt i HS - og hver dosisoptrapning bragte både håbet om større terapeutiske fordele og en større risiko for uønskede effekter.

Under et forsøg som dette gennemgår et uafhængigt ekspertudvalg regelmæssigt alle sikkerhedsdata for at se efter tegn på fare eller skade. Nyheden om, at alle forsøgspersoner nu er rekrutteret og at de sidste patienter går igennem procedurerne indikerer, at lægemidlet ser ud til at være sikkert, selv ved de højeste doser. På trods af omfattende afprøvning af sikkerheden af et lægemiddel inden det bliver givet til patienter, kan et hvert lægemiddel give uønskede effekter, så det her er virkelig de bedste nyheder, vi kunne få på nuværende tidspunkt.

I pressemeddelelsens står der: "Sikkerheden og tolerabilitetsprofilen for IONIS-HTTRx i de afsluttede kohorter i fase 1/2a-forsøget understøtter den fortsatte udvikling". Det giver vi en "Thumbs op".



At udvikle et lægemiddel er som et stafetløb - det sker i etaper og hver enkelt etape skal gennemføres, før den næste kan begynde. Denne udmelding er et godt tegn på, at næste etape - et effektivitetsstudie for at undersøge om HTTRx sinker udviklingen af Huntingtons Sygdom - måske er lige om hjørnet.

Når nu rekrutteringen er gennemført, kan Ionis lave en tidsplan for hvornår forsøget forventes afsluttet og de første resultater frigøres. De overordnede resultater forventes **omkring udgangen af 2017**. Vores erfaring siger os, at resultaterne fra et forsøg som dette sandsynligvis ikke alle frigives på en gang. Data omkring sikkerheden kommer nok først, men det kan godt tage lidt længere tid inden der kommer oplysninger om hvorvidt behandlingen med HTTRx sænker niveauet af huntingtinprotein i spinalvæsken - en længe ventet 'biomarkør'.

En open-label forlængelse

Det nuværende HTTRx-forsøg har et **blindet** design: nogle forsøgspersoner modtog fire injektioner uden indhold af aktivt lægemiddel - og hverken patienterne eller forsøgspersonalet vidste hvem, der fik lægemiddel og hvem, der fik placebo.

I et **open label forlængelses**-studie eller **OLE** inviteres de forsøgspersoner, der deltog i det blindede forsøg, til at komme tilbage og få yderligere injektioner - og alle forsøgspersoner får det aktive stof i stedet for at nogen får lægemiddel og nogle placebo - sædvanligvis i den højeste dosis, der blev afprøvet i det blindede forsøg.

Ionis havde tidligere sagt, at en open label forlængelse **kunne** implementeres, hvis resultaterne fra sikkerhedsforsøget så gode ud. Nu skal man selvfølgelig ikke overfortolke den korte pressemeddelelse, men det er ikke billigt for en forsøgssponsor at køre en OLE, så at de vælger at gøre det, giver os tiltro til hele HTTRx-programmet.

Det vil kun være muligt for forsøgspersoner, der deltog i det oprindelige HTTRx-forsøg at deltage i dette open label forlængelsesstudie. Det betyder, at det kommer til at forløbe i de samme centre i Storbritannien, Canada og Tyskland som sikkerhedsstudiet. Varigheden og det præcise design af OLE-forsøget er endnu ikke offentliggjort, men forsøget vil give et væld af oplysninger, som Ionis og deres partner, Roche, kan bruge til at planlægge deres næste skridt.

Takker vores helte

Det gode ved en open label forlængelse er, at den belønner de forsøgspersoner, der deltog i det oprindelige forsøg, ved at give dem garanteret adgang til det aktive stof. Vi er særligt tilfredse med dette aspekt af pressemeddelelsen. Deltagerne i dette forsøg var alle fra familier med Huntingtons Sygdom og brugte relativt lang tid på at modtage spinale injektioner af et lægemiddel, der i forsøgets begyndelse aldrig tidligere var blevet givet til mennesker. De forsøgspersoner, der deltog senere i processen, fik højere doser end nogen tidligere havde modtaget.

Uanset hvad resultat af forsøget bliver, accepterede forsøgspersonerne, at der var en risiko for dem personligt ved at deltage, og i de fleste tilfælde gjorde de det for at hjælpe andre og ikke dem selv. Alle i HS-fællesskabet skylder disse helte en tak for deres tapperhed og service. Hjælp os med at hylde dem på sociale medier ved at benytte hashtag [#HDRResearchHeroes](#).

Hvad er det næste?

»Ionis siger: “det næste skridt bliver at udføre et studie, der skal undersøge, om det at sænke det mutante huntingtinprotein med IONIS-HTTRx kan sinke udviklingen af denne forfærdeligs sygdom”. «

Open label forlængelsesstudiet begynder snart - sandsynligvis i løbet af de kommende måneder. Forsøgspersoner, der deltog i sikkerhedsstudiet, vil blive kontaktet af personalet på deres respektive kliniske centre og blive informeret om hvordan og hvor de kan melde sig til OLE. I mellemtiden skal de deltagere, der stadig er i gang med det oprindelige forsøg, afslutte dette, før de overføres til open label forlængelsesstudiet.

Hvis du ikke var med i det blindede sikkerhedsstudie, vil du ikke kunne tilmelde dig OLE. **Kontakt venligst ikke studiecentre medmindre du var i det oprindelige forsøg.**

Ved udgangen af 2017 regner vi med, at der kommer en offentliggørelse af resultaterne af det blindede forsøg. Bliv ikke skuffet hvis resultaterne i første omgang er begrænset til sikkerhedsdata. “Sikkert og veltolereret” bør være sød musik i ørerne hos HS familiemedlemmer efter sådan et studie!

Senere, måske i begyndelsen af 2018, kommer der nok en separat meddelelse om nogle af de mere eksperimentelle resultater af sikkerhedsstudiet - som for eksempel om HTTRx sænkede huntingtin-niveauet i spinalvæsken.

De næste store nyheder, hvis alt fortsætter med at gå godt, kan være en meddelelse om et effektivitetsstudie, der undersøger HTTRx over en lang nok periode til at kunne udtale sig om om lægemidlet forsinker sygdomsudviklingen. Roche har nu rettighederne til at bestemme og overtage udviklingen af lægemidlet og udføre et sådant forsøg baseret på deres egne beslutningsprocesser. Med lidt held hører vi måske også om det i løbet af de næste måneder.

I en separat meddelelse direkte til HS-fællesskabet, understregede Ionis deres ønske om at videreudvikle lægemidlet: "Efter afslutning af studiet vil næste skridt være at udføre et studie, der skal undersøge, om det at sænke niveauet af mutant huntingtin med IONIS-HTTRx kan bremse udviklingen af denne forfærdelige sygdom".

På nuværende tidspunkt har vi ingen anelse om, hvornår det næste store forsøg vil starte, men vores bedste gæt er i slutningen af 2018 eller tidligt i 2019. Når det gælder hvornår og hvor mange patienter og hvilke lande og steder - er det bare for tidligt til at udtale sig om det endnu, men Ionis siger: "Fremtidige studier vil blive gennemført globalt **og vil omfatte amerikanske studiecentre**". Hvad angår resten af de ubesvarede spørgsmål, kan du være sikker på, at du først vil kunne læse svarene her på HDBuzz.

Intet går hurtigt nok til mennesker, hvis familier er påvirkede af HS - men det her er et øjeblik, hvor man skal stoppe op og være glad for, at nyhederne om det her vigtige huntingtinsænkende studie alle er gode.

HDBuzz medstifter Ed Wild deltager som læge i Ionis HTTRx-forsøget og er en del af den videnskabelige rådgivende komite for Ionis og Roche. Derfor er denne artikel skrevet af Jeff Carroll. Jeff har tidligere arbejdet sammen med Ionis om ASOer, men ikke det molekyle, der benyttes i dette studie og han er ikke betalt af hverken Ionis eller Roche. Tamara Maiuri har ingen interessekonflikter. For mere information om vores offentlighedspraksis kig under FAQ...

ORDLISTE

Open label Et forsøg hvor både patienten og lægen ved hvilket medikament, der bruges.

Disse forsøg kan i højere grad være påvirkede af bias via placeboeffekter.

Biomarkør en hvilken som helst undersøgelse - inklusiv blodprøver, tests til undersøgelser af evnen til at tænke og hjerneskaninger - der kan måle eller forudsige udviklingen af en sygdom som HS. Biomarkører kan gøre kliniske afprøvninger af lægemidler hurtigere og mere pålidelige.

Placebo placebo er et snyde-lægemiddel, der ikke indeholder nogen aktive stoffer.

Placebo-effekten er en psykologisk effekt, der får folk til at have det bedre, selvom de

tager en pille, der ikke virker.

RNA det molekyle, der ligner DNA, som fungerer som 'budbringer'-molekyle i cellerne, når de laver arbejdskopier af generne til proteinproduktionen

HTT en forkortelse for genet, som forårsager Huntingtons Sygdom. Genet kaldes også HS eller IT-15

© HDBuzz 2011-2021. Indholdet på HDBuzz kan frit deles under en Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz er ikke en kilde til lægefaglige råd. For mere information besøg hdbuzz.net

Dannet 13. april 2021 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/243>

Noget af teksten på denne side er endnu ikke blevet oversat. Det vises derfor nedenfor på originalsproget. Vi arbejder på at oversætte alt materiale så hurtigt som muligt.