

Nessuno studio pivot necessario per PTC-518

PTC Therapeutics ha condiviso i dati a 12 mesi dal trial PIVOT-HD, testando il farmaco orale PTC-518 per abbassare HTT. Progettato per valutare la sicurezza, i risultati clinici e dei biomarker sono incoraggianti.



Di [Dr Sarah Hernandez](#)

21 giugno 2024

A cura di [Dr Rachel Harding](#)

Tradotto da [Dr Ettore A. Accolla](#)

Il 20 giugno 2024, abbiamo ricevuto un aggiornamento da PTC Therapeutics sul loro trial in corso, PIVOT-HD. PIVOT sta testando PTC-518, un farmaco a “piccola molecola”, assunto in forma di pillola, che riduce l'huntingtina (HTT) nelle persone con la malattia di Huntington (HD). Il loro aggiornamento più recente ha condiviso dati di persone che erano in cura con il farmaco da 12 mesi. Continua a leggere per scoprire cosa ci dicono i loro nuovi risultati!

Riduzione di HTT

Prima di entrare nei dettagli della pubblicazione dei dati, torniamo alle basi sul motivo per cui PTC è interessata a ridurre HTT e su cosa sperano di ottenere.



PTC-518 è ciò che viene chiamato un modulatore di splicing: funziona per ridurre HTT riorganizzando il messaggio genetico. Inserendo “The End” nel mezzo della storia, il messaggio non ha più senso e la cellula non produce più la proteina HTT.

Sappiamo che la causa genetica della HD è un'espansione del codice genetico all'interno del gene HTT. C'è un pezzo extra di messaggio genetico che ripete le lettere C, A e G più volte del dovuto. Quando qualcuno ha 40 o più ripetizioni CAG nel gene HTT, svilupperà HD,

a meno che i ricercatori non trovino un modo per intervenire.

Con un test così conclusivo per determinare se qualcuno svilupperà HD, i ricercatori si sono concentrati sul gene HTT stesso per sviluppare potenziali trattamenti. Ora abbiamo la tecnologia per mirare a HTT e ridurre la quantità di proteina prodotta. L'idea è che, con meno di questo giocatore nefasto, la progressione della malattia stessa sarebbe rallentata o possibilmente fermata. Ridurre HTT in laboratorio nei modelli animali di HD ha avuto successo, e ora è in fase di test nelle persone.

L'approccio di PTC per ridurre HTT

Ci sono diverse aziende che testano la riduzione di HTT in trial, e molte di esse stanno adottando approcci diversi. Abbiamo parlato dei trial in corso per la riduzione di HTT da parte di Roche, uniQure e Wave Therapeutics. Attualmente, PTC Therapeutics è una delle due aziende che testano una pillola che può ridurre HTT nei trial clinici. (L'altra è Skyhawk Therapeutics, che sta avanzando la loro piccola molecola per la riduzione di HTT, SKY-0515.) Il farmaco di PTC, PTC-518, funziona riorganizzando la molecola del messaggio HTT.

Come le storie, tutti i messaggi genetici hanno una testa, un corpo e una coda. La fine è la parte del codice che dice alle molecole che il messaggio genetico è terminato, come l'ultima pagina di un libro di storie con la parola "Fine". PTC-518 funziona inserendo "Fine" nel mezzo del messaggio. Quindi, piuttosto che una storia logica, il messaggio viene interrotto da "Fine". La cellula si rende conto che il messaggio non ha senso e non si preoccupa di produrre quella proteina.

Dopo risultati incoraggianti negli studi sugli animali, PTC Therapeutics ha spostato il suo farmaco in trial clinici. PIVOT-HD è un trial di Fase 2 progettato principalmente per testare la sicurezza e la tollerabilità di PTC-518. Testa 2 dosi (5 mg e 10 mg) nel corso di 12 mesi in persone in Stadio 2 e inizio dello Stadio 3 della HD secondo l'HD-ISS. Queste sono persone che hanno iniziato a mostrare segni clinici di HD e hanno appena iniziato a mostrare difficoltà nelle attività quotidiane. Dopo i 12 mesi, tutti i partecipanti possono continuare a prendere il farmaco in un'estensione a etichetta aperta.

PIVOT-HD è un trial molto piccolo e relativamente breve, con solo 32 persone arruolate per lo studio di 12 mesi - non vogliamo dare il farmaco a troppe persone per troppo tempo finché non sappiamo con certezza che è sicuro. Anche se la sicurezza è uno degli obiettivi chiave dello studio, vengono prese molte altre misure per vedere come potrebbe funzionare il farmaco. Questi forniscono indizi promettenti, ma abbiamo davvero bisogno di un trial di Fase 3, che testerebbe il farmaco su molte più persone per un periodo di tempo più lungo, per vedere se PTC-518 rallenta effettivamente o arresta la HD.

«I risultati mostrano che l'assunzione di PTC-518 non sembra causare danni al cervello e, anzi, potrebbe anche rallentare il danno alle cellule cerebrali che si verifica nella malattia di Huntington (HD). »

Cosa abbiamo appreso un anno fa

L'ultimo aggiornamento che abbiamo ricevuto su PTC-518 è stato esattamente un anno fa. Quel aggiornamento ha rilasciato dati di 12 settimane da persone con HD che prendevano PTC-518. Nell'estate del 2023 abbiamo appreso che PTC-518 sembrava effettivamente ridurre i livelli di HTT nel sangue. Questo può sembrare un punto ovvio, ma verificare che il farmaco funzioni come previsto è importante affinché sappiamo che le cose stanno andando nella giusta direzione.

Abbiamo anche appreso che PTC-518 era generalmente ben tollerato, arrivava al cervello e i livelli dei biomarcatori sembravano rimanere stabili nel periodo di 12 settimane. Il biomarcatore specifico che è stato misurato era la neurofilament light (NfL), che misura la disgregazione delle cellule cerebrali ed è utilizzato come misura della salute generale del cervello. NfL aumenta costantemente nelle persone con HD man mano che la malattia progredisce. NfL sta diventando uno dei biomarcatori più affidabili del campo per monitorare la progressione della HD. La pubblicazione dei dati dell'anno scorso suggeriva che PTC-518 sembrava essere sulla strada giusta, quindi lo studio è continuato.

12 mesi dopo - i biomarkers si muovono nella giusta direzione!

Le persone nel trial PIVOT-HD stanno ora prendendo PTC-518 da 12 mesi. Gli obiettivi chiave per il punto temporale dei 12 mesi sono: 1) dimostrare che il farmaco sta ancora arrivando al cervello e riducendo HTT, 2) esaminare i marcatori biologici della malattia e 3) misurare eventuali cambiamenti nelle funzioni neurologiche dei partecipanti. Arrivando al punto - le cose sembrano positive per tutti i loro obiettivi a 12 mesi!

Per determinare se PTC-518 sta riducendo HTT nel cervello, prendono un campione di liquido cerebrospinale (CSF), che bagna il cervello. Poiché non possono campionare direttamente le cellule cerebrali, questa è la migliore opzione rimanente per misurare cosa sta succedendo con i livelli di HTT nel cervello. PTC ha riferito che 5 mg di PTC-518 riducono HTT nel CSF di ~20% e 10 mg di ~40%. Diminuzioni simili sono state osservate anche nei campioni di sangue prelevati.

A 12 mesi, uno dei biomarcatori esaminati erano i livelli di NfL nel sangue. Gli studi di storia naturale, come Enroll-HD, ci hanno mostrato che i livelli di NfL nel sangue tipicamente aumentano di circa il 10-12% all'anno nelle persone con HD in Stadio 2.



Il rilascio dei dati a 12 mesi da parte di PTC Therapeutics è una BUONA notizia! PTC-518 sembra seguire tendenze che potrebbero suggerire miglioramenti nei biomarcatori della salute cerebrale e nei parametri clinici della funzionalità quotidiana. Questa è una fantastica notizia per una comunità assetata di buone notizie!

Nelle persone che prendono PTC-518 da 12 mesi, l'aumento sembrava rallentare ed era del 3% con 5 mg di PTC-518 e del 4% nelle persone che prendevano 10 mg. Questi risultati mostrano che prendere PTC-518 non sembra causare alcun danno al cervello e, infatti, potrebbe persino rallentare il danno alle cellule cerebrali che si verifica nella HD.

12 mesi dopo - punteggi clinici migliorati!

Per determinare come PTC-518 influisca sulle funzioni neurologiche delle persone con HD, hanno esaminato il Punteggio Totale del Movimento (TMS), la Scala Composita Unificata di Valutazione della Malattia di Huntington (cUHDRS) e la Capacità Funzionale Totale (TCF). Quanto materiale! Vediamo cosa hanno trovato.

La scala TMS misura i sintomi del movimento nelle persone con HD. Per le persone che prendono PTC-518, c'era una riduzione della progressione sul TMS di oltre il 70%! Nell'aggiornamento webcast, PTC Therapeutics ha osservato che il TMS è uno dei parametri più affidabili per determinare la progressione della malattia nelle persone con HD in Stadio 2. Quindi ridurre la progressione del TMS è molto incoraggiante poiché suggerisce che potrebbe esserci un rallentamento della progressione della malattia.

Il cUHDRS è una delle misure cliniche più complete per valutare la progressione della HD. Esamina i cambiamenti nel movimento, nel pensiero, nel comportamento e nelle funzionamento quotidiano. Tipicamente, le persone con HD progrediscono di 1 punto su questa scala per anno. Nelle persone che prendono PTC-518, questa progressione sembra essere dimezzata.

La TCF misura la capacità di una persona di funzionare nelle attività quotidiane e guarda alla capacità di qualcuno di mantenere un lavoro, gestire le proprie finanze e svolgere le attività della vita quotidiana. Nelle persone che prendono PTC-518, anche questo parametro sembra essersi mosso in una direzione positiva. Insieme, questi miglioramenti nei punteggi clinici suggeriscono che prendere PTC-518 potrebbe avere la possibilità di rallentare la progressione della HD - una grande notizia!

Rimozione del blocco della FDA

«Insieme, questi miglioramenti nei punteggi clinici suggeriscono che prendere PTC-518 potrebbe avere la possibilità di rallentare la progressione della malattia di Huntington (HD) - notizie molto importanti! »

Sebbene gli aggiornamenti più entusiasmanti fossero relativi ai biomarcatori e ai punteggi clinici (comprensibilmente!), PTC ha anche esaminato la sicurezza. In fin dei conti, questo trial di Fase 2 è progettato principalmente per testare la sicurezza e la tollerabilità di PTC-518. Fortunatamente, tutte le metriche di sicurezza suggeriscono che PTC-518 sta anche spuntando questa casella. I sintomi più comuni riportati erano mal di testa, cadute e sintomi simili all'influenza, che sono stati riportati anche nel gruppo placebo.

Un'altra nota importante, soprattutto per i lettori molto attenti, è che la FDA ha rimosso il blocco su PTC-518. Abbiamo precedentemente riportato che la FDA stava sospendendo il trial clinico di PTC-518 negli Stati Uniti. Questo non era legato alla sicurezza del farmaco, ma piuttosto alla quantità di dati che erano stati prodotti fino a quel punto e condivisi con la FDA. L'agenzia di regolamentazione vuole vedere dati sugli animali che si estendano oltre il punto temporale testato nel trial sulle persone, e PTC aveva solo dati fino a 3 mesi a quel punto. Entusiasmante, i nuovi dati a 12 mesi hanno convinto la FDA a rimuovere il blocco precedente negli Stati Uniti.

Cosa c'è di nuovo per PTC-518?

In generale, queste sono BUONE notizie! E ci rendiamo conto che la comunità HD è molto assetata di buone notizie a questo punto. Tuttavia, dobbiamo temperare un po' le aspettative su tutto questo entusiasmo. Sebbene questi risultati siano incoraggianti, non possono essere usati per affermare in modo conclusivo se PTC-518 sarà efficace nel modificare il corso della malattia di HD.

L'obiettivo finale di questo trial di Fase 2 è determinare se PTC-518 è sufficientemente sicuro per passare a uno studio di Fase 3 più ampio. Il numero di persone nel trial è molto piccolo, con un totale di 32 partecipanti, quindi qualsiasi conclusione tratta dai dati sui biomarcatori e clinici deve essere presa con cautela.

Per determinare in modo conclusivo se PTC-518 è efficace nel trattare HD, sarà necessario eseguire un trial di Fase 3. Fortunatamente, PTC ha annunciato nel loro aggiornamento che sono in procinto di pianificare quel trial di Fase 3. Questo trial sarà specificamente progettato per testare quanto bene PTC-518 funziona nel rallentare o fermare la progressione della HD. Sperano che questo trial li avvicinerà all'approvazione regolatoria per quello che sarebbe il primo trattamento modificante la malattia per la HD, un farmaco che tutti noi stiamo aspettando con impazienza!

Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare [Per ottenere più della informazione riguarda la nostra norma di divulgazione, leggi il nostro FAQ...](#)

GLOSSARIO

Ripetizioni CAG Tratto di DNA all' inizio del gene della MH, che contiene la sequenza CAG ripetuta molte volte, ed é lungo in maniera anomala nelle persone che svilupperanno la MH

Placebo Un placebo è un farmaco fittizio che non contiene principi attivi. L'effetto placebo è un effetto psicologico che induce la gente a sentirsi meglio, anche se sta prendendo una pillola che non funziona.

CSF Liquido chiaro prodotto dal cervello che circonda e supporta il cervello e il midollo spinale.

HTT Una abbreviazione per il gene che causa la malattia di Huntington. Lo stesso gene é chiamato HD e IT-15

© HDBuzz 2011-2025. Il contenuto di HDBuzz è condivisibile sotto Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz non è una fonte di consigli medici. Ulteriori informazioni disponibili a hdbuzz.net

Creato al 24 febbraio 2025 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/370>