

AMT-130: En möjlig bromsande behandling vid Huntingtons sjukdom

Genterapi visar lovande resultat vid Huntingtons sjukdom

Företaget uniQure har presenterat preliminära resultat från en fas I/II-studie med en genterapi, AMT-130, som tycks kunna bromsa sjukdomsförloppet vid Huntingtons sjukdom. Detta är första gången någon behandling i en klinisk prövning visat övertygande tecken på att kunna påverka sjukdomens förlopp.

Vad är AMT-130 och hur fungerar den?

- Huntingtons sjukdom orsakas av en förändring i huntingtin-genen, där en sekvens som upprepas (CAG) blivit för lång. Detta leder till produktion av en skadlig variant av huntingtin-proteinet.
- AMT-130 är en genterapi som förs in i hjärnan via en operation som en engångsprocedure. Den använder ett ofarligt virus (AAV5) som leverar en ny gen i arvsmassan (DNA). Den nya genen producerar kontinuerligt en molekyl som binder till budbärarmolekylen (mRNA) för produktion av huntingtin och därmed minskar nivån av proteinet.
- Målet är att sänka nivåerna av både den skadliga formen och den normala versionen av huntingtin-proteinet, och därmed minska skador på hjärnceller.

Litet antal patienter men relativt lång uppföljningstid

I studien deltog totalt 39 patienter i USA och Europa. Dessa delades upp i låg- och högdosgrupper med 17 respektive 12 patienter i tidig sjukdomsfas, samt en kontrollgrupp i den amerikanska studien som fick mindre ingrepp mot skallbenet, men inte själva hjärnoperationen, så att deltagarna och studiepersonalen inte kunde veta vem som fått den riktiga behandlingen (sk. blindad studie). UniQure har nu bytt strategi och använder istället en extern kontrollgrupp med patienter som följs i den globala observationsstudien Enroll-HD. Fördelen är att dom nu har tillgång till en jättestor kontrollgrupp i motsvarande sjukdomsstadie som deltagarna, men utan behov av låtsasoperation. Nackdelen är att detta bryter mot traditionen i läkemedelsstudier, och man kan inte uppskatta någon placebo-effekt (positiv förväntanseffekt av tron att ha blivit behandlad). De flesta menar dock att placeboeffekten bör vara övergående, och därmed kompenseras av studiens långa uppföljningstid.

Uppföljningstiden efter behandling varierar nu mellan 1,5 och 3 år:

- Lågdosgruppen: uppföljning ca 2,5 år (varav 12 hade nått 3 år).
- Högdosgruppen: uppföljning 1,5 - 3 år (varav 12 hade nått 3 år).
- Kontrollgruppen: följdes under motsvarande tidsperiod.

Huvudresultat: sjukdomen bromsades

I dessa resultat rapporteras att AMT-130 lyckades uppnå sitt primära mål och visade en tydlig bromsning av sjukdomsutvecklingen (mätt med cUHDRS) för personer som behandlades med hög dos, medan resultaten med den låga dosen inte var övertygande.

(Resultaten baseras i huvudsak på 12 deltagare i högdosgruppen som nått 3 år efter behandling).

- cUHDRS (som mäter rörelseförmåga, tankeförmåga, och vardagsfunktioner): Progressionen bromsades med ca 75 % jämfört med kontrollgruppen.
- Av skalorna som separat mäter tanke-, och rörelseförmåga samt vardagsfunktion (och ingår i cUHDRS) visade alla tecken på förbättring men inte alla uppnådde statistisk signifikans.
- Nervskadeprovet NFL: Nivåerna minskade ca 8 % i högdosgruppen, vilket tyder på minskad hjärnskada. (Utan behandling förväntas en ökning av NFL med 10-15 % årligen vid sjukdomen).

Säkerhet: Inga nya allvarliga biverkningar. De flesta problem var kopplade till operationen och har åtgärdats.

Anledning till försiktighet vid tolkning av studieresultaten:

- Studien har ett litet antal deltagare i tidig sjukdomsfas och har inte ännu publicerats i vetenskaplig tidskrift med utomstående granskare.
- Jämförelsen gjordes mot en extern kontrollgrupp (Enroll-HD).
- Man rapporterade inte hur mycket man minskade huntingtin-nivåer (själva mätmetoden för huntingtin är erkänt svår tekniskt, så möjligen har de haft problem att mäta på alla deltagarna).
- Långsiktig effekt och spridning i hjärnan är ännu oklar.
- Praktiska utmaningar: avancerad operation, storskalig produktion, höga kostnader.

Nästa steg

- uniQure planerar dialog med FDA under 2025 och hoppas kunna ansöka om godkännande 2026 för ett godkännande i USA kanske redan under 2026 om resultaten fortsatt ser så bra ut.
- Samarbete med europeiska läkemedelsmyndigheten i Europa planeras.
- Fler deltagare inkluderas nu för att bekräfta resultaten i bredare grupper.

Slutsats: nytt hopp, men arbete kvarstår

Det här är ett banbrytande resultat: för första gången finns resultat tydande på att en behandling kan bromsa sjukdomsförloppet vid Huntingtons sjukdom hos människor.

AMT-130 visar att sänkning av huntingtin-protein är en lovande strategi, vilket har bredare betydelse eftersom flera andra läkemedelsföretag utvecklar läkemedel som ska minska huntingtinnivåer, men som ges som rygginjektion eller som tablett, vilket skulle vara praktiskt mera gångbart än en hjärnoperation och tillåta att fler kan få behandling.

Det är viktigt att i framtida studier inkludera personer i senare sjukdomsstadie för att se om även de har nytta av huntingtinsänkande behandling.

För RHS och personer berörda av Huntingtons sjukdom innebär detta nytt hopp – då en framtid där sjukdomen inte bara kan lindras symtomatiskt utan också påverkas på djupet kanske inte är så avlägsen längre.

/Valter Niemelä

Neurolog och Huntingtonforskare, Ansvarig för Huntingtonteamet i Uppsala.

Akademiska sjukhuset och Uppsala Universitet

Källor:

Länk till Uniqures Press-release: https://cdn.craft.cloud/fe68e1a2-b284-4f69-ba29-921f065edf17/assets/uploads/AMT-130-Pivotal-Sept-2025_final_09.24.25.pdf

Länk till Artikel på HDBuzz: <https://en.hdbuzz.net/the-first-domino-falls-amt-130-gene-therapy-slows-huntingtons-in-landmark-trial/>