Entschlüsselung der Meldung von Wave zu ihrer Huntingtin-Verminderungs-Studie "PRECISION-HD2"

Wave Life Sciences meldet, dass ihr ASO-Medikament namens WVE-120102 die Menge an mutiertem Huntingtin im Nervenwasser reduziert hat. Doch Investoren zeigen sich enttäuscht.

Von Dr Jeff Carroll | **11. Januar 2020** | **Bearbeitet von Professor Ed Wild**

Übersetzt von Rebecca | **Ursprünglich veröffentlicht am 3. Januar 2020**

DNA-basierte Medikamente namens Antisense-Oligonukleotide, kurz ASOs, werden derzeit in mehreren klinischen Studien zur Huntington-Krankheit untersucht. Sie sollen die Produktion des schädlichen, mutierten Huntingtin-Proteins im Gehirn minimieren. Die Firma Wave Life Sciences ist gerade dabei, zwei parallele Studien mit zwei neuen ASOs durchzuführen; die Medikamente werden dabei in das Nervenwasser injiziert. Am 30. Dezember 2019 gab Wave bekannt, dass das Medikament der PRECISION-HD2-Studie erfolgreich die Konzentration des mutierten Huntingtins im Nervenwasser herabgesetzt hat. Die Reduzierung war mit 12 % dabei eher mäßig, daher will die Firma nun je eine Patientengruppe mit einer höheren Dosis des Medikamentes zu beiden laufenden Studien hinzufügen. Während die Investoren sich enttäuscht über die nötige Erweiterung der Studien zeigen und obwohl die finalen Ergebnisse noch abgewartet werden müssen, finden wir dass es gute Nachrichten sind, dass es nun erwiesenermaßen mehr als ein ASO gibt, dass das Niveau von Huntingtin herabsetzt.

Huntingtin reduzieren

Die genetische Mutation, die die Huntington-Krankheit hervorruft, schädigt das Gehirn, indem sie den Zellen die Anweisung gibt, ein schädliches Eiweiß herzustellen: das mutierte Huntingtin. Die Herstellung dieses Proteins einzudämmen - oder **Huntingtin-Verminderung** - ist derzeit am stärksten im Fokus bei der Entwicklung von Medikamenten gegen die Huntington-Krankheit.

Ein Medikament namens HTTRx sorgte vor gut zwei Jahren für viel Aufsehen, als berichtet wurde, dass mit ihm erfolgreich die Produktion von Huntingtin bei Huntington-Patienten gehemmt werden konnte. Dieses Medikament wurde inzwischen in RG6042 umbenannt und

wird derzeit von Roche/Genentech im Rahmen der GENERATION-HD1-Studie weiterhin untersucht. Es soll gezeigt werden, ob die geringere Produktion des Huntingtins tatsächlich zu einer Linderung der Krankheitssymmptome führt.

RG6042 ist ein Medikament, dass aus DNA besteht. Diese unterbricht die Prozesskette bei der Eiweißherstellung in den Zellen. Solche DNA-basierten Medikamente nennen sich Antisense-Oligonukleotide oder **ASOs**.

Wave Life Sciences ist die zweite Firma, die solche ASOs gegen die Huntington-Krankheit in klinischen Studien an menschlichen Patienten testet. Zunächst soll das gleiche Ziel wie bei Roche/Genentech erreicht werden: die Konzentration von Huntingtin soll herabgesetzt werden. Aber Wave Life Sciences arbeitet mit einem abgeänderten Konzept.

Jeder Mensch verfügt über zwei Kopien des Huntington-Gens - eine wird von der Mutter vererbt, die andere vom Vater. Eine abnormale Kopie genügt, um die Huntington-Krankheit hervorzurufen, denn sie sorgt für die Herstellung von mutiertem Huntingtin in den Zellen. In den Zellen wird allerdings gleichzeitig auch eine gewöhnliche, gesunde Version des Proteins erzeugt. Die Wissenschaftler sprechen hier vom “Wildtyp”.

Roche’s RG6042 wirkt genauso auf die Produktion des mutierten wie auf die Produktion des wilden Typs des Huntingtins. Es kann nicht zwischen ihnen unterscheiden und man vermutet daher, dass es beide Versionen gleichermaßen reduziert.

Wave’s ASO-Medikamente zielen hingegen darauf ab, nur die mutierte Version des Huntingtins zu vermindern und den Wildtyp weitestgehend unberührt zu lassen.

Das ist viel schwieriger zu erreichen. Wave hat zwei verschiedene Medikamente entwickelt, jedes passt genau auf einen bestimmten kleinen Buchstabierunterschied in der DNA. Diese Buchstabenabfolgen werden manchmal zusammen mit der Huntington-Mutation weitervererbt. Sie haben an sich keine Auswirkung, aber sie können einen Angriffspunkt für das Medikament darstellen, sodass es nur die mutierte Kopie des Gens angreift. Dazu muss sich beim Patienten die korrekte Buchstabenabfolge an der richtigen Stelle befinden. Wave geht davon aus, dass etwa zwei Drittel der Huntington-Betroffenen eine der beiden derzeit addressierten Buchstabenabfolgen aufweist.

Wave startete mit zwei Studien im Jahr 2017. Sie heißen PRECISION-HD1 und PRECISION-HD2 und mit ihnen werden die Substanzen WVE-120101 beziehungsweise WVE-120102 untersucht. Bei beiden Studien werden Huntington-Patienten zufällig einer Behandlung mit dem Medikament oder einer Placebo-Gruppe zugeordnet. Es wurden bisher vier verschiedene Dosierungen der Medikamente im Verlauf der Studien getestet. Für die Teilnehmenden sind die Studien recht kurz, jeder wird über fünf Monate hinweg behandelt.

Die Überschriften

Wave’s neueste Pressemitteilung präsentiert die ersten Ergebnisse der PRECISION-HD2-Studie. Es wird berichtet, dass WVE-120102 im Nervenwasser **erfolgreich das mutierte**

Huntingtin reduzieren konnte, als man die Ergebnisse aller mit dem Medikament behandelten Teilnehmenden mit dem Placebo-Arm in der Studie verglich. Genannt werden etwa **12%** Verminderung.

Wenn ein Medikament wirkt, geht man allgemein davon aus, dass höhere Dosen eine höhere Wirkung erzielen. Man spricht von einer **Dosis-abhängigen Wirkung** und wenn diese in einer klinischen Studie erwiesen werden kann, unterstützt das die Annahme, dass die Substanz das tut, was vorgesehen ist. Ohne ins Detail zu gehen, erwähnt Wave in der Meldung, dass eine Dosis-abhängige Wirkung beobachtet wurde.

Wir möchten klarstellen: Wave hat noch nicht genügend Informationen veröffentlicht, um beurteilen zu können, wie genau die Menge an mutiertem Huntingtin im Zusammenhang mit der Dosis des Medikamentes aus PRECISION-HD2 steht. Wir erwarten, dass bald mehr Daten veröffentlicht werden und man daraufhin diese Beziehung bewerten kann.

Wichtig, aber leicht zu vergessen, ist das primäre Ziel der Studie, nämlich die Sicherheit. Nach den Informationen, die wir nun bereits haben, sieht es so aus, also ob die kurzfristige Sicherheit gegeben ist. “Unerwünschte Ereignisse” gab es bei den mit dem Medikament behandelten Patienten genauso häufig wie bei denen, die den Placebo erhielten. Das ist insgesamt ein solides Ergebnis für die erste Studie des Medikaments mit menschlichen Patienten.

Äpfel mit Birnen?

Der erste Mensch, der einen Berg besteigt, hat eine schwierige Aufgabe, bekommt aber nachher den meisten Applaus. Die zweite Person, die hinaufsteigt, hat es vielleicht leichter, weil die erste Person den Weg aufgezeichnet hat. Am Ende wird sie dann wahrscheinlich Fragen beantworten müssen, wie:“Wie war es im Vergleich zur ersten Person?”.

Mit zwei Medikamenten kann es ähnlich sein. Roche’s RG6042 war das erste ASO, dass das Eiweiß Huntingtin reduzieren konnte. Zwei Jahre später kennen wir bereits viele Details darüber, wie das Ziel erreicht wurde und die vollständigen Ergebnisse der Studie wurden veröffentlicht. Es ist unvermeidbar, dass Wave’s Ergebnisse genau überprüft werden, um zu sehen, wie man die Studien vergleichen kann. Solche Vergleiche könnten aber nicht unbedingt sehr hilfreich sein, denn es gibt wesentliche Unterschiede im Ansatz von Wave und Roche – dennoch sollte man es machen und schauen, was dabei gelernt werden kann.

Wie sieht Wave’s Ergebnis von einer Reduzierung von 12% im Vergleich aus? Nun, RG6042 erreichte eine Reduzierung zwischen 40% und 60% je nach Dosis. 12% sind weniger als 40%, bedeutet das also, dass Wave’s Medikament weniger gut ist? Nicht so voreilig…

Grundsätzlich wurde bis jetzt noch kein Medikament gefunden, bei dem erwiesen ist, dass es das Fortschreiten der Huntington-Krankheit verlangsamt. Niemand weiß daher **wie viel Verminderung des mutierten Huntingtins ideal ist**. Außerdem wissen wir auch noch nicht, ob die alleinige Reduzierung der mutierten Form, so wie Wave es versucht, vorteilhaft ist im

Vergleich zur Verringerung beider Formen, wie durch RG6042 angestrebt. Daher müssen die Studien zu Ende geführt werden, um den sichersten und wirksamsten Ansatz identifizieren zu können.

Eine anderer wichtiger Punkt ist, dass Wave und Roche sehr unterschiedliche Dosen ihrer Medikamente eingesetzt haben. Die höchste Dosis von RG6042 in den durchgeführten Tests waren 120 mg, während die höchste Dosis bei Wave bisher nur bei 16 mg liegt. Ein erheblicher Unterschied.

Basierend auf den Ergebnissen, die die Verträglichkeit des Medikamentes bei niedrigen Dosen zeigen, so hat Wave nun bekannt gegeben, sollen Versuche mit einer höheren Dosis, 32 mg, zur PRECISION-HD2-Studie hinzu gefügt werden. Das ist das Doppelte der bisher höchsten Dosis. Die bisherige Reduzierung von Huntingtin um etwa 12% ist also eventuell nur ein erster Schritt hin zu größeren Reduzierungen durch höhere Dosierungen des Medikaments.

Den Umfang klinischer Studien im Lauf der Zeit um eine höhere Dosis zu erweitern ist eine gängige Praxis bei der Entwicklung von Medikamenten. Denn eine geeignete Dosis kann schwer vorhersagbar sein, auch wenn im Vorfeld ausführliche Untersuchungen in Tierstudien, o. Ä. stattgefunden haben. In manchen Fällen muss die Dosis immer weiter erhöht werden, während gleichzeitig die Wirkung gemessen wird, bis zu dem Punkt, dass irgendeine Schwierigkeit oder Gegenanzeige auftaucht. Anschließend nimmt man die Dosis aus dem Schritt vor diesem Punkt und führt eine größere oder längere Studie durch.

Eine höhere Dosis auszuprobieren, wird Wave dabei helfen, herauszufinden, ob eine größere Reduzierung des mutierten Eiweißes erreicht werden kann, und ob das Medikament dann immernoch gut verträglich ist. Es könnte nötig sein, noch weiter die Menge des Medikamentes zu erhöhen, das hängt davon ab, wie die Ergebnisse bei 32 mg ausfallen werden.

Auch für Wave's weitere Studie PRECISION-HD1 wird nun eine Dosis von 32 mg getestet. Aus diesem Grund werden die **finalen Ergebnisse der beiden Studien - später als bisher gedacht - wahrscheinlich gegen Ende 2020** veröffentlicht werden.

Mutierte Form, wilde Form und Gesamtmenge

Verkompliziert wird das Verständnis der Ergebnisse auch durch Folgendes: Wave's Ansatz ist es, die mutierte Form von Huntingtin zu verringern, ohne dabei das Niveau des Wild-Typs zu verändern, während Roche versucht, beide gleichmäßig zu reduzieren.

Auch wenn also beide Arten von Behandlungen eine gleich starke Reduzierung von Huntingtin bewirken würden, würde diese Aussage mehr beinhalten, als eine Prozentangabe auf den ersten Blick nahelegt. Wir wissen bis jetzt noch nicht, ob es einen Unterschied macht zeitgleich das mutierte und das wilde Huntingtin zu verringern und

solange Roche mit seiner großen Studie noch nicht fertig ist, ist es unwahrscheinlich, dass wir es herausfinden.

Für uns ist das ein weiterer Grund vorsichtig zufrieden mit der Reduzierung von mutiertem Huntingtin zu sein, die uns berichtet wurde und so geduldig wie möglich auf mehr Fakten zu warten.

Bezüglich des Huntingtin Wild-Typs: was können wir darüber sagen, ob Wave's Medikament es während der Studie unberührt gelassen hat? Bisher nicht so viel!

Aus Gründen, die mit der Seltsamkeit dieses Eiweißes zu tun haben, können wir die Konzentration von *mutiertem* Huntingtin zwar ziemlich genau messen, aber es gibt keine Möglichkeit, den gesunden, wilden Typ direkt im Nervenwasser zu erfassen. Wir *können* die *Gesamtmenge* von Huntingtin in der Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit messen, das ist die mutierte und die wilde Form zusammengenommen. Als Wave diese Messung durchgeführt hatte, fanden Sie heraus, dass die Konzentration durch ihr Medikament nicht verändert wurde.

Das mag einem komisch vorkommen, denn wenn sie doch das mutierte Protein um 12% verringerten und die Menge des wilden Typs gleich blieb, dann müsste doch die Gesamtkonzentration um 6% zurückgegangen sein, oder? Wahrscheinlich ist das so, aber jede Messung ist mit einem Fehler behaftet und einfache Rechnungen können daher auf wackeligen Füßen stehen.

Was sicherlich stimmt, ist dass mit einer recht geringen Reduzierung von mutiertem Huntingtin, eine sichere Aussage über die verbleibende Gesamtmenge oder auch die Auswirkungen auf den Wild-Typ sehr schwierig sind. Zu diesem Zeitpunkt denken wir, dass man noch keine Schlussfolgerungen ziehen kann. Es braucht mehr Daten von mehr Personen bevor die Beziehung zwischen Veränderungen des Levels des mutierten Huntingtins und der Gesamtmenge im Nervenwasser von Huntington-Patienten aus diesen Studien verstanden werden kann.

Das Leben ist kompliziert

Eine Sache die wir im Rahmen dieser Neuigkeiten bemerkt haben ist eine gute Portion Spekulationen in den sozialen Medien und anderen Nachrichtenkanälen. Es scheint unter den Investoren die Meinung vorzuherrschen, dass die Ergebnisse für Wave enttäuschend sein müssten.

Wir stimmen dem nicht wirklich zu. Ihre Schlussfolgerung scheint von einem zu stark vereinfachten Vergleich der Prozentangabe zur Huntingtin-Verminderung mit den potentiell hohen Kosten einer zusätzlichen Patienten-Kohorte in der Studie herzurühren.

Tatsächlich hat das Medikament RG6042 genau den gleichen Prozess durchlaufen als es zum ersten Mal von Ionis Pharmaceuticals an menschlichen Patienten getestet wurde. Anfangs waren vier Dosierungen geplant und die fünfte, höhere Dosis wurde erst hinzugefügt, als die Studie schon weit fortgeschritten war. Der Hauptunterschied liegt hier darin, dass Wave seine ersten Ergebnisse zur gleichen Zeit wie die Erweiterung der Studie bekannt gegeben hat.

Unser Rat ist hier – wie immer – jede Spekulation mit Vorsicht zu genießen und insbesondere bei Meinungen, die in den sozialen Medien ausgetauscht werden, kritisch zu sein. Versuchen Sie, Ihre Informationen aus unterschiedlichen Quellen zu bekommen, und wenn die Lage verwirrend ist, kann das gut daran liegen, dass die richtige Antwort noch niemand kennt.

Als Wissenschaftler, die durch den Fortschritt hinsichtlich wirksamer Medikamente gegen die Huntington-Krankheit angetrieben werden, interessieren wir uns in erster Linie für Daten und Fakten. Angenommen, Wave's Pressemeldung ist eine korrekte Wiedergabe der Versuchsergebnisse, dann liegt hier ein wichtiger Meilenstein vor: Zum ersten Mal gibt es mehrere Wirkstoffe auf der Welt, die das mutierten Huntingtin-Eiweiß im Nervenwasser von Patienten verringern können. Darüberhinaus ist es je eine Art von Medikament, die beide Formen von Huntingtin und eine Art, die das mutierte Huntingtin allein vermindert, wodurch es möglich wird, die Vorteile und Risiken der beiden Ansätze dort zu vergleichen, wo sie letztendlich zählen: bei den Huntington-Patienten.

Viele Fragen bleiben noch unbeantwortet, damit müssen wir uns jetzt abfinden. Welche ist die beste Dosis für Wave's Wirkstoffe? Werden sie in der Lage sein, das Fortschreiten der Huntington-Krankheit zu unterbinden? Wie werden sie im Vergleich zu anderen Huntingtin-Verminderungsmethoden dastehen? Diese Fragen werden viel mehr Zeit für ihre Beantwortung benötigen und wir müssen geduldig und entschlossen die Studien begleiten und abwarten und darauf hoffen, dass sich klare Antworten daraus ergeben werden. Jetzt sind wir erstmal vorsichtig optimistisch, weil das Jahr 2020 mit diesem Silberstreif am Horizont begonnen hat.

Dr. Carroll hat bezahlte vor-klinische Studien mit Wave Life Sciences durchgeführt, hat davon abgesehen aber keine weiteren finanziellen Verbindungen mit der Firma. Dr. Wild war als Berater für Wave Life Sciences tätig, bevor die Studien PRECISION-HD1 und -2 begonnen. Für die Studien selbst war er nicht aktiv und verfügt ebensowenig über finanzielle Interessen bezüglich der Firma Wave Life Sciences. 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

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

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2024. 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 10. Mai 2024 — Heruntergeladen von https://de.hdbuzz.net/277