

Gute Neuigkeiten von der Studie "SELECT-HD" von Wave Life Sciences

Die Ergebnisse der klinischen Studie "SELECT-HD" liegen vor und bringen ermutigende Neuigkeiten für diese allelselektive, Huntingtin-senkende Therapie.



Von Dr Rachel Harding

26. Juni 2024

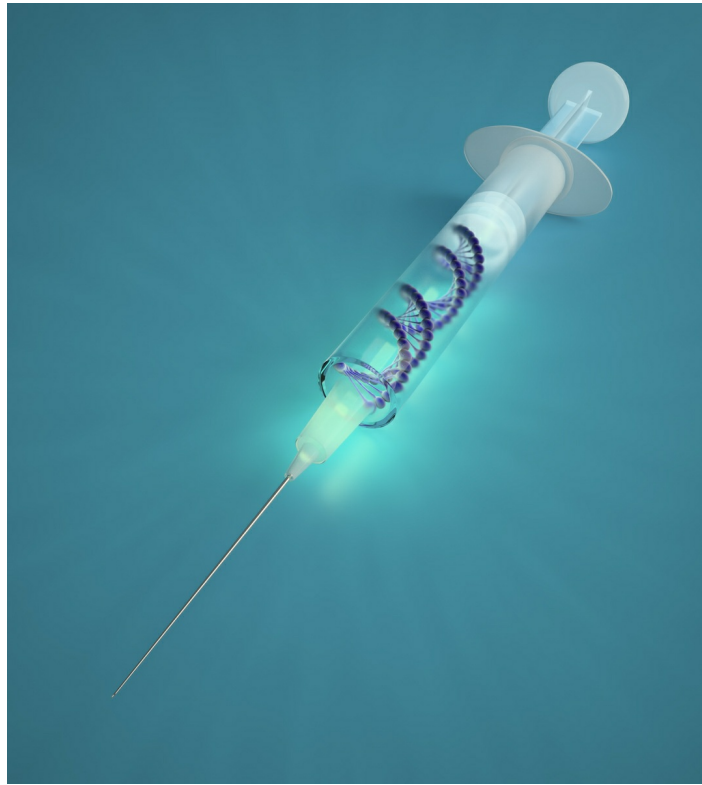
Bearbeitet von Dr Tamara Maiuri

Übersetzt von Rebecca

Am 25. Juni 2024 teilte Wave Life Sciences die Ergebnisse seiner klinischen SELECT-HD-Studie mit. In dieser Studie wurde eine Therapie namens WVE-003 getestet, die nur die erweiterte, schädliche Form des Huntingtin-Proteins (HTT) bei Menschen mit Huntington-Krankheit bekämpfen soll. Die heute veröffentlichten Daten geben Aufschluss über die Sicherheit dieser Therapie und Hinweise zu ihrer Wirksamkeit. Jetzt geht's los!

Allelselektive Absenkung - was hat es damit auf sich?

HTT-Senkungstherapien sind einer der führenden Ansätze, die derzeit in klinischen Studien getestet werden, um das Fortschreiten der Huntington-Krankheit zu verlangsamen oder aufzuhalten. Wie der Name schon sagt, zielen alle diese Therapien darauf ab, die Menge des schädlichen HTT-Proteins zu reduzieren, das bei Menschen mit Huntington gebildet wird.



WVE-003 ist eine Antisense-Oligonukleotid-Therapie, die durch eine Lumbalpunktion verabreicht wird.

Da wir alle zwei Kopien jedes Gens erben - eine von der Mutter und eine vom Vater - hat fast jeder, der an Huntington leidet, eine normale Kopie des HTT-Gens und eine erweiterte Kopie des HTT-Gens geerbt, die mehr als 36 "CAG"-DNA-Buchstabenwiederholungen aufweist. Das expandierte HTT-Gen produziert eine erweiterte Form des HTT-Proteins, die als schädlich gilt. Durch die Verringerung der Menge dieses schädlichen Proteins hoffen die Wissenschaftler, die Anzeichen und Symptome der Huntington-Krankheit verbessern zu können.

Es gibt viele verschiedene Ansätze, mit denen Wissenschaftler versuchen, die Konzentration des HTT-Proteins bei Menschen mit Huntington zu senken. Viele der derzeit in der Klinik eingesetzten Medikamente zielen auf die Konzentrationen sowohl des regulären als auch des erweiterten HTT ab, so dass beide Formen des Proteins gesenkt werden. Dies ist der Fall bei Tominersen, entwickelt von Roche, AMT-130, entwickelt von uniQure und PTC-518, entwickelt von PTC Therapeutics.

Wave verfolgt einen anderen Ansatz als diese Unternehmen, da ihre Therapie nur auf die erweiterte Form von HTT abzielt. WVE-003 ist ein Antisense-Oligonukleotid, das sich sehr spezifische Einzelbuchstabenveränderungen im genetischen Code zunutze macht, die nur im expandierten HTT-Gen zu finden sind. Die Wissenschaftler von Wave sind der Meinung, dass dies wichtig ist, da das reguläre HTT-Protein viele wichtige Aufgaben in den Zellen unseres Körpers hat. Indem sie die Menge des regulären Proteins beibehalten und nur die Menge des erweiterten HTT reduzieren, könnte ihr Medikament sicherer sein und weniger Nebenwirkungen haben.

Dieser Ansatz hat jedoch einige Nachteile. Jeder, der an einer Studie für dieses Medikament teilnehmen möchte, muss sich zunächst einem Gentest unterziehen. Nur diejenigen, die die spezifischen Buchstabenveränderungen aufweisen, auf die das Medikament abzielt, das so genannte SNP3, kommen dann für diese Therapie in Frage. Dies bedeutet, dass derzeit nur ein Teil der Menschen mit Huntington mit WVE-003 behandelt werden kann. Auf der Grundlage der aktuellen genetischen Daten schätzen die Wissenschaftler, dass dies etwa 40 % der Patienten sind.

WVE-003 wird den Teilnehmern an der SELECT-HD-Studie per Lumbalpunktion verabreicht. Dies ist die gleiche Art und Weise, wie Tominersen, ein anderes Antisense-Oligonukleotid oder ASO, verabreicht wird. Dies bedeutet für die Patienten, die dieses Medikament erhalten, eine gewisse zusätzliche Belastung im Vergleich zu einem Medikament in Tablettenform, da es von einem Spezialisten in einer Klinik mit einer besonderen Einrichtung verabreicht werden muss.

Wie wurde SELECT-HD konzipiert?

Die Studie bestand aus zwei verschiedenen Teilen: einem Teil mit einer einzigen Dosis und einem Teil mit mehreren Dosen. Bei der Einzeldosis-Studie wurde eine einzige Dosis des Medikaments in verschiedenen Dosierungen getestet, und die Teilnehmer wurden dann über einen Zeitraum von fast 90 Tagen beobachtet. In der Mehrfachdosis-Studie wurden drei Wiederholungen der niedrigsten Dosis im Abstand von 8 Wochen getestet, und die Teilnehmer wurden fast 200 Tage lang beobachtet. In beiden Studienarmen gab es eine Placebo-Kontrollgruppe, der das Medikament nicht verabreicht wurde und die mit einer Spinalpunktion behandelt wurde.

„Der wichtigste Zweck einer Phase-1 / 2-Studie, ist die Feststellung der Sicherheit und Verträglichkeit einer neuen Therapie.“

An der Studie nahmen 45 Personen in der Einzeldosisgruppe und 20 Personen in der Mehrfachdosisgruppe teil. In beiden Gruppen sind die meisten Teilnehmer entweder im Stadium 2 oder 3, während in der Einzeldosisgruppe nur zwei Personen im Stadium 0 sind, wie es das HD International Staging System definiert. Alle Studienteilnehmer wurden in klinischen Untersuchungen überwacht, hatten MRT-Scans ihres Gehirns und gaben in regelmäßigen Abständen Rückenmarksflüssigkeitsproben ab.

Was waren die Ergebnisse der Studie?

Sicherheit geht vor

Das Wichtigste bei einer Phase-1 / 2-Studie wie dieser ist es, festzustellen, ob die getestete Therapie sicher ist. Im Einzeldosis-Arm der Studie waren die Nebenwirkungen bei den Teilnehmern, die das Medikament oder das Placebo erhielten, ungefähr gleich, was darauf hindeutet, dass dieses Dosierungsschema sicher ist und das Medikament gut vertragen

wurde. In der Mehrfachdosis-Gruppe wurden bei den Teilnehmern, die das Arzneimittel erhielten, mehr leichte und mittelschwere Nebenwirkungen beobachtet. In beiden Gruppen traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf.

Ein weiterer Messwert, der in der Studie untersucht wurde, ist das Neurofilament-Light (NfL), ein Biomarker für die Gesundheit des Gehirns. Bei Menschen mit Huntington steigen die NfL-Werte im Laufe der Zeit an, da höhere NfL-Werte in der Regel auf eine zunehmende Erkrankung des Gehirns hinweisen. In dieser Studie stellte Wave fest, dass sich die NfL-Werte bei den mit dem Medikament behandelten Personen weitgehend ähnlich veränderten wie bei denjenigen, die ein Placebo erhielten.

Bei einigen wenigen Personen stiegen die NfL-Werte über die der Placebo-Kontrollgruppe an, aber diese Daten wurden in den vorgelegten Daten nicht nach Huntington-Stadium oder Dosierungsschema aufgeschlüsselt. Bei einer so kleinen Studie ist es schwierig, genau zu sagen, was dies bedeuten könnte, aber Wave und andere werden dies im weiteren Verlauf des Programms im Auge behalten.

Insgesamt sind die Nachrichten in Bezug auf die Sicherheit weitgehend positiv. Die bisher gesammelten Daten deuten darauf hin, dass WVE-003 im Allgemeinen gut verträglich ist und bei den getesteten Dosierungen nur geringe Nebenwirkungen aufweist.

Selektive Senkung des mutierten Huntingtins



Die Daten aus dieser Studie zeigen, dass nur die Werte des verlängerten HTT-Proteins sinken, was zeigt, dass WVE-003 wie vorgesehen funktioniert.

Der nächste kritische Punkt, der in dieser Studie untersucht werden soll, ist die Frage, ob WVE-003 tatsächlich selektiv die Spiegel des schädlichen, erweiterten HTT-Proteins senkt, während das normale, gesunde Protein intakt bleibt. Bei der Untersuchung der Veränderungen in den Spiegeln des expandierten HTT sowohl im Einzel- als auch im Mehrfachdosis-Arm dieser Studie waren die Proteinspiegel bei den Teilnehmern, die das Medikament einnahmen, im Vergleich zu denen, die ein Placebo erhielten, reduziert. In

beiden Studienarmen erwies sich dieser Effekt als statistisch signifikant, was bedeutet, dass wir sehr zuversichtlich sein können, was die Veränderungen der von diesem Medikament beeinflussten Mengen an erweitertem HTT betrifft - eine gute Nachricht!

In der Einzeldosisgruppe schien es keinen großen Unterschied zu machen, ob die Teilnehmer 30, 60 oder 90 mg des Medikaments erhielten, und alle führten zu einer 20-30%igen Senkung der erweiterten HTT im Vergleich zu Placebo. Interessant ist, dass diese einmalige Gabe des Medikaments eine anhaltende, bis zu 90 Tage später gemessene HTT-senkende Wirkung hatte, was darauf hindeutet, dass dieses Medikament über einen längeren Zeitraum hinweg wirkt. In ähnlicher Weise wurde im Multidosis-Arm am Tag 197 der Studie, volle 12 Wochen nach der letzten Behandlung mit WVE-003, eine 40-50%ige Senkung der erweiterten HTT-Werte beobachtet. Diese Art von Daten hilft den Wissenschaftlern dabei, herauszufinden, welche Art von Dosierungsstrategie sie in Zukunft anwenden könnten.

Die von Wave vorgelegten Daten zeigen auch, dass die Spiegel des normalen HTT-Proteins weitgehend unbeeinflusst bleiben und möglicherweise sogar durch die Behandlung ein wenig ansteigen. Auch dies ist eine gute Nachricht. Sie zeigen, dass WVE-003 offenbar nur die Spiegel des mutierten HTT-Proteins verändert, während die normalen HTT-Spiegel intakt bleiben.

Weitere Messwerte aus der Studie

Diese Studie ist nicht darauf ausgelegt, zu messen, ob WVE-003 die Anzeichen oder Symptome der Huntington-Krankheit beeinflusst. Der Nachweis einer wirksamen Senkung des HTT-Spiegels mit einem Medikament ist etwas ganz anderes als der Nachweis, dass das Medikament krankheitsmodifizierend ist. Dieser Begriff wird verwendet, um eine Therapie zu beschreiben, die die Huntington-Krankheit verlangsamen oder zum Stillstand bringen könnte. Nichtsdestotrotz führte Wave in dieser Studie einige begleitende Tests durch, um mögliche Veränderungen der Gehirnstruktur sowie andere klinische Messungen zu untersuchen.

Von den Studienteilnehmern wurden MRT-Scans angefertigt, um zu messen, wie sich eine Region des Gehirns, der sogenannte Caudatus, im Laufe der Zeit verändert. Der Caudatus wird bei Menschen mit Huntington mit der Zeit kleiner. Bei den Studienteilnehmern in der Multidosis-Gruppe schien sich die Größe des Schwanzansatzes mit der Zeit etwas weniger zu verändern. Auch die Größe einer anderen Hirnregion, der Ventrikel, veränderte sich genauso wie in der Placebogruppe. Keiner dieser Befunde war statistisch signifikant, aber wenn sie sich in einer späteren Studie bestätigen, könnten sie darauf hindeuten, dass WVE-003 das Absterben von Zellen im Gehirn verlangsamt. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind die Daten jedoch vielversprechend, aber nicht eindeutig.

Die Studie untersuchte auch den Total Motor Score (TMS), eine klinische Kennzahl zur Bewertung von Bewegungssymptomen bei Menschen mit Huntington. Je höher die Punktzahl, desto fortgeschrittener sind die Symptome. Auch hier scheinen die Daten auf

einen leichten Rückgang des TMS bei den Studienteilnehmern hinzudeuten, die WVE-003 über einen Zeitraum von etwas mehr als sechs Monaten erhielten, im Vergleich zu Placebo. Dies wäre eine gute Nachricht, wenn sie sich bewahrheitet, aber wir brauchen eine viel größere Studie, um dies mit Sicherheit herauszufinden.

Wie geht es nun mit WVE-003 weiter?

„Dies ist das erste Mal, dass gezeigt werden konnte, dass ein Medikament nur die verlängerte, schädliche Form des HTT beeinflusst. Dies ist ein großer Meilenstein für die Huntington-Gemeinschaft.“

Insgesamt sind die Ergebnisse der SELECT-HD-Studie positiv: Das Medikament scheint weitgehend sicher zu sein und wirkt wie beabsichtigt, um den erweiterten HTT wirksam zu senken. Dies ist das erste Mal, dass ein Medikament nachweislich nur die erweiterte schädliche Form der HTT beeinflusst - ein großer Meilenstein für die Huntington-Gemeinschaft. Es gibt auch einige positive Hinweise darauf, dass das Medikament die Anzeichen und Symptome der Huntington-Krankheit lindern könnte, aber wir brauchen mehr Daten, um uns dessen sicher sein zu können.

Es ist anzumerken, dass Studien der Phasen 1 und 2 wie diese von vornherein sehr klein angelegt sind: Solange wir nicht wissen, dass das Medikament sicher ist, wollen wir es nicht an einer großen Zahl von Menschen testen. Angesichts dieser ermutigenden Sicherheitsdaten besteht der nächste Schritt darin, das Medikament in einer viel größeren Gruppe von Menschen zu testen, um herauszufinden, ob WVE-003 das Fortschreiten der Huntington-Krankheit wirklich verlangsamen oder aufhalten kann.

Angesichts der ermutigenden Daten denkt das Team von Wave über einen möglichen Weg für eine beschleunigte Zulassung von WVE-003 für die Behandlung von Huntington nach. Sie haben sogar damit begonnen, das Design ihrer nächsten Studie zu entwerfen, die wesentlich größer wäre (etwa 150 Personen) und sich darauf konzentrieren würde, WVE-003 bei Huntington-Patienten im Stadium 1 oder 2 zu testen. Wir freuen uns darauf, in den kommenden Monaten mehr von Wave über ihre weitere Arbeit zu erfahren.

Die Autoren haben keine Interessenskonflikte offenzulegen. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...](#)

GLOSSAR

Wirksamkeit Ein Maßstab, ob eine Therapie wirkt.

Biomarker Irgendeine Art von Test - inklusive Bluttest, Gedächtnistest und Gehirnscan - der das Fortschreiten einer Krankheit wie der Huntington-Krankheit messen oder

vorhersagen kann. Biomarker können klinische Studien von neuen Medikamenten schneller und verlässlicher machen.

Antisense Die Hälfte der DNA-Doppelhelix, die meist als Reservekopie dient, aber manchmal Botenmoleküle produziert

Therapie Behandlungen

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.

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 12. März 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/371>