

# Positief nieuws van de SELECT-HD-studie van Wave Life Sciences

De resultaten van de SELECT-HD klinische studie zijn bekend, met bemoedigend nieuws voor deze allelselectieve huntingtine-verlagende therapie



Geschreven door Dr Rachel Harding 28 juni 2024

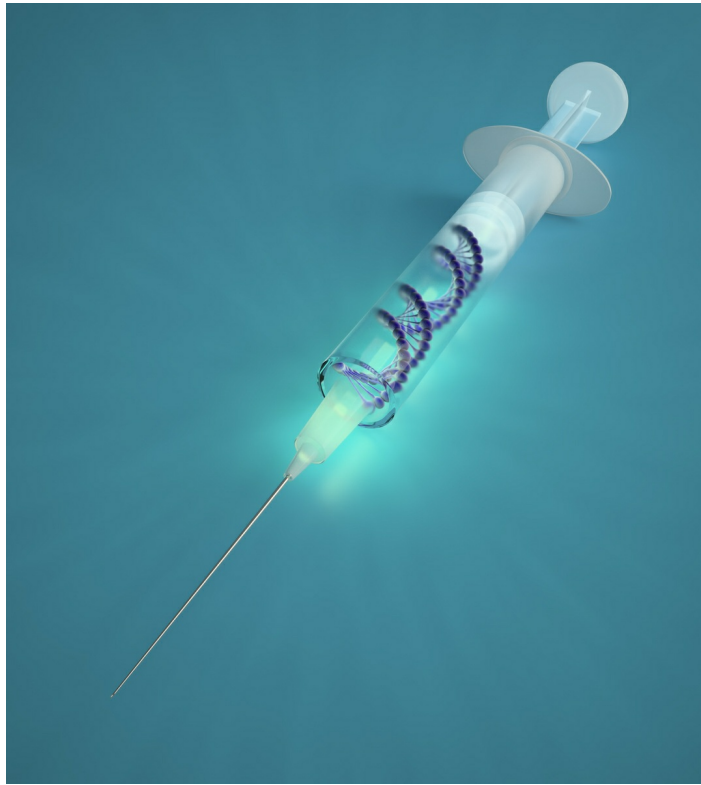
Bewerkt door Dr Tamara Maiuri | Vertaald door Gabrielle Donné-Op den Kelder  
Origineel gepubliceerd op 26 juni 2024

---

**O**p 25 juni 2024 deelde Wave Life Sciences de resultaten van hun SELECT-HD klinische trial. Deze klinische studie testte een therapie genaamd WVE-003, die specifiek gericht is op het verlagen van de verlengde, schadelijke vorm van het huntingtine (HTT) eiwit dat wordt gevonden bij mensen met de ziekte van Huntington (ZvH). De vandaag vrijgegeven data geven een positieve update over de veiligheid van deze therapie en hoe goed deze werkt. Laten we er verder op ingaan!

## Allelselectieve verlaging - wat houdt dat in?

HTT-verlagende therapieën zijn momenteel een van de belangrijkste benaderingen die in klinische studies worden getest, met als doel de progressie van de ziekte van Huntington (ZvH) te vertragen of te stoppen. Zoals de naam al aangeeft, streven al deze therapieën ernaar de hoeveelheid van het schadelijke HTT-eiwit dat wordt geproduceerd bij mensen met Huntington te verminderen.



*WVE-003 is een antisense oligonucleotide therapie, toegediend via een ruggenprik*

Aangezien we allemaal twee kopieën van elk gen erven - één van onze moeder en één van onze vader - zou bijna iedereen met de ziekte van Huntington één reguliere kopie van het HTT-gen moeten hebben geërfd, en één verlengde kopie van het HTT-gen die meer dan 36 "CAG" DNA-letterherhalingen heeft. Het verlengde HTT-gen maakt een verlengde vorm van het HTT-eiwit aan dat als schadelijk wordt beschouwd. Door de hoeveelheid van dit schadelijke eiwit te verminderen, hopen wetenschappers dat dit de tekenen en symptomen van de ziekte kan verbeteren.

Wetenschappers proberen veel verschillende benaderingen uit om de niveaus van het HTT-eiwit bij mensen met Huntington te verlagen. Veel van de huidige klinische behandelingen richten zich op de niveaus van zowel het reguliere als het verlengde HTT, zodat beide vormen van het eiwit worden verlaagd. Dit is het geval voor tominersen, ontwikkeld door Roche (<https://nl.hdbuzz.net/339>); AMT-130, ontwikkeld door uniQure (<https://nl.hdbuzz.net/355>); en PTC-518, ontwikkeld door PTC Therapeutics (<https://nl.hdbuzz.net/370>).

Wave hanteert een andere benadering dan deze bedrijven; hun therapie richt zich alleen op de verlengde vorm van HTT. WVE-003 is een antisense oligonucleotide (ASO) therapie die gebruik maakt van zeer specifieke enkele-letterveranderingen in de genetische code die alleen in het verlengde HTT-gen worden gevonden. De wetenschappers bij Wave denken dat dit belangrijk is omdat het reguliere HTT-eiwit veel belangrijke taken heeft in de cellen van ons lichaam. Door het niveau van het reguliere eiwit te handhaven en alleen de niveaus van het verlengde HTT te verlagen, zou hun medicijn veiliger kunnen zijn en minder bijwerkingen kunnen hebben.

Deze aanpak heeft echter ook enkele nadelen. Iedereen die geïnteresseerd is in deelname aan een studie met dit onderzoeksmiddel moet eerst een genetische test ondergaan. Alleen mensen die de specifieke letterveranderingen, genaamd SNP3, hebben waarop WVE-003 zich richt, komen in aanmerking voor deze therapie. Dit betekent dat op dit moment slechts een deel van de mensen met Huntington mogelijk behandeld kan worden met WVE-003. Op basis van huidige genetische gegevens schatten wetenschappers dit aantal op ongeveer 40% van de patiëntenpopulatie.

WVE-003 wordt via een ruggenprik toegediend aan mensen die deelnemen aan de SELECT-HD studie. Op dezelfde manier wordt ook tominersen, een andere antisense oligonucleotide, toegediend. Dit is wel een extra belasting voor mensen die dit medicijn ontvangen in vergelijking met bijvoorbeeld een medicijn in tabletvorm; WVE-003 moet door een specialist worden toegediend in een kliniek met een specifieke inrichting.

## **Hoe zag het ontwerp van de SELECT-HD studie eruit?**

Er waren twee verschillende armen in deze studie: er was sprake van een enkelvoudige of van een meervoudige toediening van WVE-003. In de studie met de enkelvoudige toediening werd een enkele injectie gegeven met verschillende hoeveelheden van het middel en werden de deelnemers gedurende een periode van bijna 90 dagen gevolgd. De meervoudige toediening testte drie herhalingen van de laagste hoeveelheid van WVE-003 dat met tussenpozen van 8 weken toegediend werd; deelnemers werden gedurende bijna 200 dagen gevolgd. Beide armen van de studie maakten gebruik van een placebogroep die ruggenprikken kreeg waarbij het middel niet werd toegediend.

Aan de studie met de enkelvoudige toediening namen 45 mensen deel; aan de studie met de meervoudige toediening 20 mensen. In beide studies (armen) bevonden de meeste deelnemers zich ofwel in Stadium 2 of 3 van de ziekte, met slechts twee mensen in Stadium 0 zoals gedefinieerd door het HD International Staging System (<https://nl.hdbuzz.net/325>). Alle deelnemers aan de studie werden klinisch geëvalueerd, ondergingen MRI-scans van hun hersenen en leverden regelmatig monsters aan van hersenvocht.

## **Wat waren de bevindingen van de trial?**

### **Veiligheid staat voorop**

Het belangrijkste voor een dergelijke Fase 1 / 2 studie is om ervoor te zorgen dat de geteste therapie veilig is. In de enkele-dosis arm van de studie (enkelvoudige toediening) was er sprake van bijwerkingen die ongeveer hetzelfde waren als voor mensen die ofwel WVE-003 of placebo kregen; dit suggereert dat dit doseringsschema veilig is en het middel goed verdragen wordt. In de meervoudige-dosis arm was er bij deelnemers die het middel toegediend kregen meer sprake van milde en matige bijwerkingen. In beide armen werden geen ernstige nadelige gebeurtenissen waargenomen.

Waar de studie óók naar keek, is neurofilament light, vaak afgekort tot NfL, een biomarker voor de gezondheid van onze hersenen. Bij mensen met Huntington hebben NfL-niveaus de neiging om in de loop van de tijd te stijgen omdat hogere NfL-niveaus over het algemeen aangeven dat de hersenen zieker worden. In deze studie ontdekte Wave dat mensen die behandeld werden met WVE-003 over het algemeen vergelijkbare veranderingen in hun NfL-niveaus vertoonden als degenen die placebo kregen.

**“Het belangrijkste voor een Fase 1 / 2 studie als deze, is om ervoor te zorgen dat de therapie die wordt getest veilig is. ”**

Bij een paar mensen stegen de NfL-niveaus uit boven die van de placebogroep, maar deze gegevens werden niet uitgesplitst naar de fase van de ziekte of naar doseringsregime. In zo'n kleine studie als deze is het moeilijk precies te zeggen wat dit zou kunnen betekenen, maar dit is wel iets wat Wave en anderen nauwlettend in de gaten zullen houden naarmate de studie vordert.

Over het algemeen is het nieuws grotendeels positief wat betreft veiligheid. De tot nu toe verzamelde gegevens geven aan dat WVE-003 over het algemeen goed wordt verdragen met beperkte bijwerkingen bij de geteste hoeveelheden.

### **Selectieve verlaging van verlengd HTT**

In deze studie dient ook het cruciale aspect beoordeeld te worden of WVE-003 daadwerkelijk selectief de niveaus van het schadelijke, verlengde HTT-eiwit verlaagt, terwijl de niveaus van het reguliere, gezonde eiwit intact blijven. Bij het bekijken van veranderingen in de niveaus van verlengd HTT in zowel de enkele-dosis als de meervoudige-dosis arm van deze trial, werden de eiwitniveaus verlaagd bij deelnemers die het medicijn kregen in vergelijking met degenen die placebo kregen. In beide armen werd aangetoond dat dit effect statistisch gezien significant is, wat betekent dat we er veel vertrouwen in hebben dat WVE-003 invloed heeft op de niveaus van het verlengde HTT - Dit is goed nieuws!

In de enkele dosis arm leek het niet veel uit te maken of de deelnemer 30, 60 of 90 mg van het middel kreeg, omdat alle doses leidden tot een vermindering van 20-30% van het verlengde HTT vergeleken met placebo. Wat interessant was om te zien, is dat deze enkele dosis van WVE-003 een langdurig effect had op het verlagen van HTT, gemeten tot 90 dagen na toediening; dit suggereert dat dit medicijn langdurig actief blijft en blijft werken gedurende een redelijk lange periode.

Op vergelijkbare wijze werd in de meervoudige-dosis arm op dag 197 van de trial een vermindering van 40-50% in de niveaus van het verlengde HTT waargenomen, dus meer dan 12 weken na de laatste toediening van WVE-003. Dit type gegevens helpt wetenschappers bij het bepalen van de doseringsstrategie voor toekomstige studies.

De huidige gegevens van Wave tonen ook aan dat de niveaus van het normale HTT-eiwit grotendeels onaangetast blijven, en mogelijk door de behandeling zelfs een beetje

toenemen. Dit is opnieuw goed nieuws. Het laat zien dat WVE-003 alleen de niveaus van het verlengde HTT-eiwit lijkt te veranderen, terwijl de niveaus van het gezonde HTT-eiwit intact blijven.

### **Andere metingen uit deze studie**

Deze Fase 1 / 2 studie is niet ontworpen om te meten of WVE-003 invloed heeft op tekenen of symptomen van Huntington. Het aantonen van een effectieve verlaging van HTT met een onderzoeksmiddel is heel iets anders dan aantonen dat het medicijn ziekte-modificerend werkt, een term die gebruikt wordt om een therapie te beschrijven die mogelijk de ziekte van Huntington vertraagt of stopt. Desondanks heeft Wave in deze trial toch enkele verkennende studies uitgevoerd om mogelijke veranderingen in hersenstructuur en andere klinische metingen te onderzoeken.

Er werden MRI-scans gemaakt van deelnemers aan de studie om te meten hoe de *caudatus*, een specifiek gedeelte in de hersenen, in de loop van de tijd verandert. De *caudatus* krimpt namelijk tijdens het ziekteproces. Bij mensen in de multidosis-arm was in de loop van de tijd mogelijk een iets geringere verandering te zien in de grootte van hun *caudatus*. Een ander gebied van de hersenen, genaamd de *ventrikels*, vertoonde een vergelijkbare verandering in grootte als de placebogroep. Geen van deze bevindingen was statistisch significant. Echter, als ze in een vervolgstudie blijken te kloppen, zou dit kunnen suggereren dat WVE-003 het afsterven van cellen in de hersenen vertraagt. Op dit moment zijn de gegevens veelbelovend, maar kunnen er geen definitieve conclusies uit worden getrokken,

Deze klinische studie keek ook naar de Total Motor Score (TMS), een klinische maat die bewegingssymptomen bij mensen met Huntington beoordeelt. Hoe hoger de score, des te verder de ontwikkeling van de symptomen. Opnieuw lijken de gegevens te wijzen op een lichte afname van de TMS bij deelnemers die WVE-003 gedurende iets meer dan zes maanden toegediend kregen in vergelijking met placebo. Wanneer dit inderdaad waar is, dan zou dit goed nieuws zijn. Echter, we hebben een veel grotere studie nodig om dit zeker te weten.

## **Wat staat er nu te gebeuren met WVE-003?**



*De gegevens van deze studie laten zien dat alleen de niveaus van het verlengde HTT-eiwit dalen; dit toont aan dat WVE-003 werkt zoals de opzet was.*

Over het algemeen zijn de bevindingen van de SELECT-HD studie positief: WVE-003 lijkt grotendeels veilig te zijn en verlaagt, zoals bedoeld, alleen het verlengde, schadelijke HTT. Dit is de eerste keer dat is aangetoond dat een middel alleen invloed heeft op de verlengde, schadelijke vorm van HTT; dit is een belangrijke mijlpaal voor de Huntingtongemeenschap. Er zijn ook enkele positieve aanwijzingen dat het middel invloed heeft op tekenen en symptomen van de ziekte van Huntington. Er zijn echter meer gegevens nodig om daar zeker van te kunnen zijn.

Opgemerkt dient te worden dat Fase 1 / 2 studies zoals deze, vanwege het ontwerp, erg klein zijn: totdat we weten dat WVE-003 veilig is, willen we het middel niet testen bij een grote groep mensen. Nu we deze bemoedigende veiligheidsgegevens in handen hebben, kunnen we WVE-003 gaan testen in een veel grotere groep mensen om zo te ontdekken of WVE-003 daadwerkelijk de progressie van Huntington zou kunnen vertragen of stoppen.

Gezien de bemoedigende gegevens overweegt Wave om een versnelde goedkeuring van WVE-003 aan te vragen voor behandeling van de ziekte van Huntington. Wave is inmiddels begonnen met het opstellen van een ontwerp voor hun volgende studie die veel groter zal zijn (ongeveer 150 mensen) en richt zich op het testen van WVE-003 bij mensen in stadium 1 of 2 van de ziekte. We kijken in de komende maanden uit naar meer informatie van Wave over hun aanstaande studie.

**“Dit is de eerste keer dat is aangetoond dat een medicijn alleen invloed heeft op de verlengde, schadelijke vorm van HTT, een grote mijlpaal voor de Huntingtongemeenschap.”**

---

*De auteurs hebben belangenconflicten te verklaren [Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...](#)*

---

## GLOSSARIUM

**statistisch significant** Onwaarschijnlijk te zijn ontstaan door toevalligheid, volgens een statistische test

**therapieën** behandelingen

**biomarker** Elke test van welke aard dan ook - inclusief bloedtesten, denktesten en hersenscans - die de progressie van een ziekte zoals de ZvH kan meten of voorspellen. Biomarkers kunnen klinische onderzoeken met nieuwe medicijnen sneller en betrouwbaarder maken.

**placebo** Een namaakmedicijn zonder actieve ingrediënten. Het placebo-effect is een psychologisch effect waardoor mensen zich beter gaan voelen, zelfs als zij een pil innemen die niet werkt.

**HTT** Afkorting voor het gen dat de ziekte van Huntington veroorzaakt. Hetzelfde gen wordt ook wel ZvH-gen of IT-15 genoemd.

**NfL** biomarker van gezondheid van hersencellen

---

© HDBuzz 2011-2025. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar [hdbuzz.net](https://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 14 maart 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/371>