

Wave Life Sciences gibt positives Update der Phase 1b/2a SELECT-HD-Studie mit ersten Ergebnissen bekannt, die auf einen allelselektiven Target-Einsatz von WVE-003 bei der Huntington-Krankheit hinweisen

20. September 2022, 7:30 Uhr, EDT

PDF Version (Englisch): <https://ir.wavelifesciences.com/node/10311/pdf>

Einzeldosen von WVE-003 scheinen allgemein sicher und gut verträglich zu sein

Das Protein der Huntingtin-Mutante (mHTT) im Liquor wurde nach einer Einzeldosis von 30 oder 60 mg reduziert; die mittlere mHTT-Reduktion in beiden Kohorten betrug 22 % (mediane Reduktion 30 %) gegenüber dem Ausgangswert 85 Tage nach der Einzeldosis

Wildtyp-Huntingtin (wtHTT)-Proteinspiegel bis Tag 85 scheinen mit Allelselektivität übereinzustimmen

Erweiterung der Einzeldosis-Kohorten zur Optimierung der Dosierung; Daten werden für 1 Halbjahr 2023 erwartet

Fortgesetzte klinische Validierung der PRISM-Plattform und PN-Stereochemie

Wave veranstaltet heute um 8:30 Uhr ET eine Telefonkonferenz und einen Webcast für Investoren

CAMBRIDGE, Massachusetts, 20. September 2022 (GLOBE NEWSWIRE) -- Wave Life Sciences Ltd. (Nasdaq: WVE), ein in der klinischen Phase befindliches Unternehmen für genetische Arzneimittel, das sich zum Ziel gesetzt hat, lebensverändernde Behandlungen für Menschen bereitzustellen, die mit verheerenden Krankheiten zu kämpfen haben, gab heute ein positives Update der laufenden klinischen Phase 1b/2a-Studie SELECT-HD für WVE-003, den klinischen Kandidaten des Unternehmens für die Huntington-Krankheit (HD), bekannt. SELECT-HD (NCT05032196) ist eine adaptive Studie, die darauf ausgelegt ist, die Dosis und die Häufigkeit der Verabreichung auf der Grundlage von Frühindikatoren für das Ansprechen des Ziels rasch zu optimieren. Die heute bekannt gegebene Aktualisierung der Studie beruht auf der Beobachtung einer Verringerung des mutierten Huntingtin-Proteins (mHTT) in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF), nachdem die Studienteilnehmer entweder eine Einzeldosis von 30 oder 60 mg WVE-003 erhalten hatten. Darüber hinaus blieb das Wildtyp-Huntingtin-Protein (wtHTT) erhalten, was auf eine Allelselektivität hindeutet.

"Diese vorläufigen Daten deuten darauf hin, dass WVE-003 wie beabsichtigt funktioniert: Es reduziert selektiv das toxische mHTT-Protein, während es das gesunde Wildtyp-Huntingtin-Protein nicht angreift, wodurch seine positiven Wirkungen im zentralen Nervensystem erhalten bleiben", sagte Dr. Ralf Reilmann, Gründer des George-Huntington-Instituts, Münster, Deutschland, und Mitglied des SELECT-HD Clinical Advisory and Dose Escalation Committees. "Darüber hinaus bin ich von den Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit ermutigt. Insgesamt scheint

WVE-003 ein einzigartiges Profil aufzuweisen, das das Potenzial hat, bisherige therapeutische Herausforderungen in diesem Bereich zu überwinden. Als Kliniker und Forscher mit Schwerpunkt Huntington hoffe ich, dass sich innovative adaptive Studiendesigns wie SELECT-HD durchsetzen werden, um die Dosierung in frühen Proof-of-Concept-Studien zu optimieren. Es ist auch spannend zu sehen, dass endlich ein Test zur Messung von wtHTT entwickelt und erfolgreich in einer klinischen Studie eingesetzt wird - ein lang erwarteter, großer Schritt nach vorn für die HD-Forschungsgemeinschaft. Die Verfügbarkeit dieses Tests hat das Potenzial, unser Verständnis für die beste Behandlung dieser schwierigen Krankheit erheblich zu verbessern.

"Basierend auf diesen ersten Daten scheint es, dass unsere präklinischen Daten für WVE-003 in die Klinik übertragbar sind", sagte Michael Panzara, MD, MPH, Chief Medical Officer und Head of Therapeutics Discovery and Development bei Wave Life Sciences. "Wir sind ermutigt, dass die durchschnittliche mHTT-Reduktion im Liquor gegenüber dem Ausgangswert am Tag 85 nach der Verabreichung einer einzigen Dosis von WVE-003 an die Teilnehmer um 22 % gesunken ist, was ein überzeugendes pharmakologisches Profil für Menschen mit Huntington zeigt. Wir sind der HD-Gemeinschaft, einschließlich der SELECT-HD-Teilnehmer, Studienzentren und Berater, für ihre kontinuierliche Partnerschaft und Unterstützung dieses Programms dankbar. Wir freuen uns darauf, diese Studie weiter auszubauen und im nächsten Jahr weitere Daten zu veröffentlichen."

Im Rahmen der SELECT-HD-Studie wurden achtzehn (18) Teilnehmer behandelt (30 mg, n=4; 60 mg, n=4; 90 mg, n=4; Placebo, n=6). Bei den Teilnehmern, die mit 30 mg, 60 mg und Placebo behandelt wurden, war die Nachbeobachtungszeit bis zum Tag 85 für die Biomarkeranalyse ausreichend. Zum Zeitpunkt der Analyse hatte keiner der Teilnehmer, die mit 90 mg behandelt wurden, Tag 85 erreicht, so dass diese Kohorte nicht in die Biomarker-Analyse einbezogen wurde.

Zu den wichtigsten Beobachtungen gehören:

- Einzeldosen von WVE-003 bis zu 90 mg erwiesen sich allgemein als sicher und gut verträglich
 - Unerwünschte Ereignisse (AEs) waren in allen Behandlungsgruppen, einschließlich Placebo, ausgeglichen und alle waren leicht bis mäßig ausgeprägt
 - Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAEs) beobachtet
 - Kein Teilnehmer brach die Studie ab
- Bei den Teilnehmern der 30- und 60-mg-Kohorte von WVE-003 betrug die mittlere Reduktion des mHTT im Liquor gegenüber dem Ausgangswert 22 % (mediane Reduktion 30 %) 85 Tage nach einer Einzeldosis.
 - Der Unterschied in der mittleren Senkung des Liquor-mHTT im Vergleich zu Placebo betrug 85 Tage nach einer Einzeldosis 35 %.
 - Für diese Analysen wurden die Kohorten mit einer Einzeldosis von 30 und 60 mg zusammengefasst, da es keine offensichtliche Dosisansprache zwischen diesen beiden Kohorten gab. Wave wird die Dosisansprache in den erweiterten Einzeldosis-Kohorten weiter untersuchen

- In den 30- und 60-mg-Kohorten blieb das wtHTT-Protein erhalten, was mit einer Allelselektivität vereinbar zu sein scheint.
- Bei einigen Teilnehmern wurden Erhöhungen der Neurofilament-Leichtkette (NfL) gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Wave wird die Trends bei der NfL im weiteren Verlauf von SELECT-HD weiter beobachten.
- Es gab keine klinisch bedeutsamen Erhöhungen der Anzahl der weißen Blutkörperchen im Liquor oder der Proteine, die auf eine Entzündung im ZNS hinweisen würden.
- Es gab keine aussagekräftigen Veränderungen bei den klinischen Ergebnissen, obwohl die Datenmenge und die Dauer der Studie nicht ausreichten, um klinische Auswirkungen zu beurteilen.

Auf der Grundlage dieser Daten passt Wave die klinische SELECT-HD-Studie an, um die Einzeldosis-Kohorten zu erweitern, und wird auch die 90-mg-Kohorte für die Biomarker-Analyse an Tag 85 weiter vorantreiben. Zusätzliche Biomarker- und Sicherheitsdaten zur Einzeldosis werden in der ersten Hälfte des Jahres 2023 erwartet.

Der Ansatz von Wave zur Behandlung der Huntington-Krankheit beruht auf der Erkenntnis, dass Menschen mit dieser Krankheit nicht nur eine Funktionssteigerung des mHTT-Proteins aufweisen, sondern auch eine Kopie des wtHTT-Allels verloren haben, so dass sie über ein kleineres Schutzreservoir an gesundem Protein verfügen als nicht betroffene Personen. wtHTT-Protein ist für die neuronale Funktion von entscheidender Bedeutung, und eine Unterdrückung kann langfristig schädliche Folgen haben.

WVE-003 ist der einzige allelselektive HD-Kandidat in der klinischen Entwicklung. Es ist so konzipiert, dass es bevorzugt mHTT senkt, indem es auf einen einzelnen Nukleotid-Polymorphismus (SNP3) abzielt, der auf dem mHTT-Allel auftritt und auf dem wtHTT-Allel nicht vorhanden ist. Ausgehend von der wissenschaftlichen Literatur wird geschätzt, dass etwa 40 Prozent der Erwachsenen mit HD SNP3 in Verbindung mit der HD-Mutation tragen.

"Diese SELECT-HD-Daten sind die ersten, die die Durchführbarkeit eines allelselektiven mHTT-Knockdowns in der Klinik belegen - ein Präzisionsansatz, der durch unsere PRISM-Plattform zur Entdeckung und Entwicklung von Medikamenten ermöglicht wird", sagte Paul Bolno, MD, MBA, Präsident und Chief Executive Officer von Wave Life Sciences. "SELECT-HD ist die zweite klinische Studie in diesem Jahr, die die klinische Umsetzung von Wave's PN-Backbone-Chemie-Modifikationen sowie die Auswirkung von rationalem Design durch Kontrolle der Stereochemie demonstriert und unsere Überzeugung in unsere Plattform verstärkt. Wir freuen uns darauf, im vierten Quartal 2022 Daten aus unserem klinischen Spleißprogramm in Muskeln - WVE-N531 für das Skippen von Exon 53 bei Duchenne-Muskeldystrophie - vorzustellen."

Investoren-Telefonkonferenz und Webcast

Das Management von Wave wird heute um 8:30 Uhr ET eine Telefonkonferenz für Investoren abhalten, um den aktuellen Stand der klinischen SELECT-HD-Studie zu besprechen. Der Webcast der Telefonkonferenz kann unter "Events" im Investor Relations Bereich der Wave Life Sciences Unternehmenswebsite abgerufen werden: ir.wavelifesciences.com/events-and-presentations. Analysten, die am Frage- und

Antwortteil der Live-Telefonkonferenz teilnehmen möchten, können über den hier verfügbaren Audiokonferenz-Link an der Telefonkonferenz teilnehmen. Es wird empfohlen, dass sich die Teilnehmer mindestens 15 Minuten vor Beginn der Telefonkonferenz anmelden. Nach der Registrierung erhalten die Teilnehmer die Einwahlinformationen. Nach der Live-Veranstaltung wird eine archivierte Version des Webcasts auf der Website von Wave Life Sciences verfügbar sein.

Über die klinische SELECT-HD-Studie

Bei der SELECT-HD-Studie handelt es sich um eine globale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie der Phase 1b/2a, in der die Sicherheit und Verträglichkeit von ein- und mehrfach aufsteigenden intrathekalen Dosen von WVE-003 bei Menschen mit einer bestätigten HD-Diagnose untersucht werden soll, die sich im Frühstadium der Krankheit befinden und Träger des SNP3 in Verbindung mit ihrer Cytosin-Adenin-Guanin (CAG)-Erweiterung sind. Weitere Ziele sind die Bewertung des pharmakokinetischen Profils im Plasma und der Exposition im Liquor sowie exploratorische pharmakodynamische (mHTT, wtHTT und Neurofilament-Leichtkette) und klinische Endpunkte. In die SELECT-HD-Studie sollen etwa 36 Teilnehmer aufgenommen werden. Sie ist adaptiv angelegt, wobei die Dosisescalation und die Dosierungshäufigkeit von einem unabhängigen Ausschuss gesteuert werden.

Über die Huntington-Krankheit

Die Huntington-Krankheit (HD) ist eine schwächende und letztlich tödliche autosomal dominante neurologische Störung, die durch kognitiven Verfall, psychiatrische Erkrankungen und Chorea gekennzeichnet ist. HD führt dazu, dass sich die Nervenzellen im Gehirn im Laufe der Zeit verschlechtern, was das Denkvermögen, die Emotionen und die Bewegung beeinträchtigt. HD wird durch eine erweiterte Cytosin-Adenin-Guanin (CAG)-Triplett-Wiederholung im Huntingtin (HTT)-Gen verursacht, die zur Produktion von mutiertem HTT (mHTT)-Protein führt. Die Anhäufung von mHTT führt zu einem fortschreitenden Verlust von Neuronen im Gehirn.

In den Vereinigten Staaten leiden etwa 30 000 Menschen an symptomatischer Huntington-Krankheit, und bei mehr als 200 000 weiteren besteht das Risiko, dass sie die Krankheit entwickeln. Derzeit gibt es keine zugelassenen krankheitsmodifizierenden Therapien.

Über PRISM™

PRISM ist die firmeneigene Entdeckungs- und Arzneimittelentwicklungsplattform von Wave Life Sciences, die es ermöglicht, genetisch definierte Krankheiten mit stereoreinen Oligonukleotiden in verschiedenen therapeutischen Modalitäten, einschließlich Silencing, Splicing und Editing, anzugehen. PRISM kombiniert die einzigartige Fähigkeit des Unternehmens, stereoreine Oligonukleotide zu konstruieren, mit einem tiefgreifenden Verständnis dafür, wie sich das Zusammenspiel von Oligonukleotidsequenz, Chemie und Stereochemie des Rückgrats auf wichtige pharmakologische Eigenschaften auswirkt. Durch die Erforschung dieser Wechselwirkungen mittels iterativer Analyse von In-vitro- und In-vivo-Ergebnissen und durch maschinelles Lernen gestützter Vorhersagemodelle definiert das Unternehmen weiterhin Designprinzipien, die in allen Programmen eingesetzt werden, um schnell klinische Kandidaten zu entwickeln und herzustellen, die vordefinierte Produktprofile erfüllen.

Über Wave Life Sciences

Wave Life Sciences (Nasdaq: WVE) ist ein in der klinischen Phase befindliches Unternehmen für genetische Arzneimittel, das sich zum Ziel gesetzt hat, lebensverändernde Behandlungen für Menschen bereitzustellen, die gegen verheerende Krankheiten kämpfen. Wave hat sich zum Ziel gesetzt, mit Hilfe von PRISM, der firmeneigenen Entdeckungs- und Arzneimittelentwicklungsplattform, die das präzise Design, die Optimierung und die Produktion von stereoreinen Oligonukleotiden ermöglicht, erstklassige Medikamente für verschiedene therapeutische Modalitäten zu entwickeln. Angetrieben von einem entschlossenen Sinn für Dringlichkeit, zielt das Wave-Team auf ein breites Spektrum genetisch definierter Krankheiten ab, um Patienten und Familien eine bessere Zukunft zu ermöglichen. Um mehr zu erfahren, besuchen Sie bitte www.wavelifesciences.com und folgen Sie Wave auf Twitter @WaveLifeSci.

Zukunftsgerichtete Aussagen

Diese Pressemitteilung enthält zukunftsgerichtete Aussagen über unsere Ziele, Überzeugungen, Erwartungen, Strategien, Zielsetzungen und Pläne sowie andere Aussagen, die nicht notwendigerweise auf historischen Tatsachen beruhen, die im Sinne des Private Securities Litigation Reform Act von 1995 in seiner geänderten Fassung sind, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Aussagen über: unsere Überzeugung, dass unsere ersten WVE-003-Daten, die auf eine allelselektive Targetbindung hindeuten, wie oben angekündigt, für unsere Fähigkeit, sinnvolle Therapien für Menschen mit Huntington und ihre Familien bereitzustellen, von Bedeutung sind; die Erstklassigkeit unserer ersten WVE-003-Daten, die die Durchführbarkeit des allelselektiven mHTT-Knockdowns in der Klinik unterstützen; die fortgesetzte Dosierung und Generierung von Daten zum Abschluss unserer adaptiven SELECT-HD-Studie und die Ankündigung solcher Ereignisse; unsere Erwartungen hinsichtlich des Zeitpunkts zusätzlicher Daten in der SELECT-HD-Studie; das Potenzial unserer präklinischen In-vitro- und In-vivo-Daten und -Modelle zur Vorhersage der relevanten Dosierung und des Verhaltens unserer Wirkstoffe beim Menschen; die potenziellen Vorteile von PRISM, einschließlich unserer neuartigen PN-Grundgerüstchemie und der Auswirkungen des rationalen Designs durch Kontrolle der Stereochemie; und unsere Erwartungen hinsichtlich des Zeitpunkts der Veröffentlichung von Daten unseres dritten klinischen Kandidaten, der PN-Chemie enthält, WVE-N531 für Exon 53-Skipping bei Duchenne-Muskeldystrophie. Die tatsächlichen Ergebnisse können sich aufgrund verschiedener wichtiger Faktoren erheblich von denen unterscheiden, die in diesen zukunftsgerichteten Aussagen enthalten sind, einschließlich der folgenden: unsere Fähigkeit, unsere Bemühungen zur Erforschung und Entwicklung von Medikamenten zu finanzieren und bei Bedarf zusätzliches Kapital zu beschaffen; die Fähigkeit unserer präklinischen Programme, ausreichende Daten zur Unterstützung unserer Anträge auf klinische Studien zu liefern, sowie deren zeitliche Planung; die klinischen Ergebnisse unserer Programme und deren zeitliche Planung, die möglicherweise die weitere Entwicklung von Produktkandidaten nicht unterstützen; Maßnahmen der Zulassungsbehörden, die die Einleitung, den Zeitplan und den Fortschritt klinischer Studien beeinflussen können, einschließlich ihrer Empfänglichkeit für unsere adaptiven Studiendesigns; die Effektivität von PRISM, einschließlich unserer neuartigen PN-Backbone-Chemie-Modifikationen; die Effektivität unserer neuartigen ADAR-vermittelten RNA-Editierungsplattform und unserer AIMers; die weitere Entwicklung und Akzeptanz von Oligonukleotiden als Medikamentenklasse; unsere Fähigkeit, den therapeutischen Nutzen unserer Kandidaten in klinischen Studien

nachzuweisen, einschließlich unserer Fähigkeit, Kandidaten für mehrere therapeutische Modalitäten zu entwickeln; unsere Abhängigkeit von Dritten, einschließlich Auftragsforschungsinstituten, Auftragsherstellern, Kollaborateuren und Partnern; unsere Fähigkeit, Medikamentenmaterial zur Unterstützung unserer Programme und unseres Wachstums herzustellen oder mit Dritten vertraglich zu vereinbaren; unsere Fähigkeit, unser geistiges Eigentum zu erhalten, zu pflegen und zu schützen; unsere Fähigkeit, unsere Patente gegen Patentverletzer durchzusetzen und unser Patentportfolio gegen Anfechtungen durch Dritte zu verteidigen; der Wettbewerb durch andere, die Therapien für ähnliche Indikationen entwickeln; unsere Fähigkeit, die Unternehmensinfrastruktur und das Personal aufrechtzuerhalten, die zur Erreichung unserer Ziele erforderlich sind; die Schwere und Dauer der COVID-19-Pandemie und ihrer Varianten sowie ihre negativen Auswirkungen auf die Durchführung und den Zeitpunkt der Aufnahme, des Abschlusses und der Berichterstattung in Bezug auf unsere klinischen Studien; und alle anderen Auswirkungen auf unser Geschäft infolge der COVID-19-Pandemie oder in Verbindung damit sowie die Informationen unter der Überschrift "Risikofaktoren" in unserem jüngsten Jahresbericht auf Formblatt 10-K, der bei der Securities and Exchange Commission (SEC) eingereicht wurde, und in anderen Unterlagen, die wir von Zeit zu Zeit bei der SEC einreichen. Wir übernehmen keine Verpflichtung, die in dieser Pressemitteilung enthaltenen Informationen zu aktualisieren, um spätere Ereignisse oder Umstände zu berücksichtigen.

Investoren Kontakt:

Kate Rausch
617-949-4827
krausch@wavelifesci.com

Medien Kontakt:

Alicia Suter
617-949-4817
asuter@wavelifesci.com

HD Community Kontakt:

Chelley Casey
774-276-8738
ccasey@wavelifesci.com



Source: Wave Life Sciences USA, Inc.

Quelle: <https://ir.wavelifesciences.com/news-releases/news-release-details/wave-life-sciences-announces-positive-update-phase-1b2a-select> // übersetzt mit deepl.com