



来自Wave公司PRECISION-HD1和2的临床试验的失望结果

来自Wave公司PRECISION-HD1和2的临床试验的失望结果

Dr Rachel Harding 和 Dr Leora Fox撰写 | 2021年3月31日 | Dr Rachel Harding编辑

Xi Cao译制 | 最早发布于2021年3月30日

亨廷顿舞蹈症社群本周迎来了第二个失望的消息，Wave公司表示他们将停止开发他们在HD患者身上测试的两种ASO（反义寡核苷酸）药物。这种试验疗法旨在减少有害的亨廷顿蛋白，同时保持健康的蛋白不受影响，然而不幸的是，这些实验疗法没有达到预期的亨廷顿降低效果。Wave公司不再会继续推动这两种ASO药物，但正在计划第三种ASO的临床试验，采用新改进的化学方式。我们会进一步讨论一下这意味着什么，Wave的下一步是什么，以及这个事情与最近来自罗氏公司的新闻有什么关系。

PRECISION-HD1和2临床试验的目的是什么？

Wave开发了两种反义寡核苷酸药物（简称ASO），编号是WVE-120101和WVE-120102，他们希望它们能专门降低HD患者体内突变有害的亨廷顿蛋白。ASOs的工作原理是通过干扰遗传信息，使我们体内的细胞产生特定的蛋白质分子。Wave开发的ASOs药物专门针对突变有害的亨廷顿蛋白，不影响正常亨廷顿蛋白，因此只有有害亨廷顿蛋白的水平应该出现降低。这不同于其他公司降低亨廷顿蛋白的方法，比如罗氏和uniQure公司所用的方法，他们会降低正常和突变亨廷顿蛋白。Wave公司的科学家认为这一点很重要，因为可以让健康的亨廷顿蛋白仍然能够正常发挥作用，而有害的亨廷顿蛋白将被消除、不再给病人捣乱。



不幸的是，在PRECISION-HD 试验中，与安慰剂组相比，接受Wave-ASOs治疗的受试者体内有害的亨廷顿蛋白水平没有显著变化。

照片提供：*Africa Studio*

在PRECISION-HD1和PRECISION-HD2试验期间，每个试验都有多达88名参与者接受了4个月的ASO药物治疗或安慰剂治疗，通过注射到脊柱的方式给药。这些持续时间相对较短的1b/2a期试验是为了检测药物的安全性和降低有害亨廷顿蛋白的能力，而不是为了测量药物对HD症状的影响。在试验结束时，试验参与者可以决定继续接受每月药物治疗-这被称为开放期延长研究。虽然PRECISION-HD1和PRECISION-HD2试验的给药期已经结束，但每项研究都包括一个开放期延长研究。

在这些试验中发生了什么？

3月29日，Wave发布了一份新闻稿，分享了2个PRECISION-HD试验的主要发现。不幸的是，在PRECISION-HD2试验中，与安慰剂组相比，服用WVE-120102药物的试验参与者的有害亨廷顿蛋白水平没有出现显著变化。在开放期延长研究中，受试者继续接受每月剂量的ASO药物，有些接受了持续了近一年的一年，也只能测量到非常少量的有害亨廷顿蛋白降低。

PRECISION-HD1研究的开始时间比PRECISION-HD2研究晚了一点，虽然WVE-120101药物的给药已经结束，Wave也需要几个月的时间才能将最高药物剂量组纳入数据分析。然而，根据他们从低剂量实验组获得的数据，PRECISION-HD1试验的亨廷顿蛋白降低结果同样令人失望。因此，Wave将停止开发WVE-120101和WVE-120102。开放期延伸研究的参与者将接收最后一次随访，但不会再

有试验药物治疗。

从药物组和安慰剂组的副作用来看，两种药物都是安全的，耐受性良好，只有一小部分参与者出现了严重的副作用。然而，Wave的这两种ASO药物在人类患者身上都没有达到试验的目的：降低突变亨廷顿蛋白的水平。

Wave公司的下一步是什么？

Wave的新闻稿中分享的另一个有希望的消息是，公司计划推进第三个靶向有毒亨廷顿蛋白的ASO药物试验，叫做WVE-003。那么既然2个PRECISION-HD研究的结果不那么令人满意，为什么还要继续研究第三个候选药物呢？

Wave从这些试验中学到了很多，他们认为使用WVE-003可以提高试验成功的机会。WVE-003和早期ASO（WVE-120101和WVE-120102）之间的一个关键区别是，这种新型ASO药物在化学上做了改进，它使用了Wave的“下一代PN主干化学”。这意味着ASO分子结构做了改变，有望使药物在患者中发挥更好的作用。即将进行的WVE-003试验将测试其降低亨廷顿蛋白的安全性和效力，类似于之前的PRECISION-HD1和2试验。

WVE-003的1b/2a期临床试验将于2021年开始。与其他的Wave的ASO药物类似，试验参与者的基因中需要有一个特定序列才能使治疗有效，这也是亨廷顿基因的健康拷贝和突变拷贝之间的一个微小拼写差异，也被称为SNP。WVE-003治疗所需的SNP在40%的成人HD患者中存在，因此所有潜在的参与者在参加试验之前都需要进行SNP检测。之前参加PRECISION-HD1和2试验的人也将有机会进行SNP筛查，以确定是不是能够参加WVE-003试验。

这和罗氏公司上周的新闻有什么关系？

虽然罗氏和Wave的新闻稿在时间上非常不幸地重合了，但两家公司的公告是完全分开的，之间也没有任何科学联系。Wave的PRECISION-HD试验已经完成给药，在几个月前公司就表示，试验的关键结果将在2021年第一季度末公布。罗氏GENERATION-HD1试验中的给药是中途出现了意外的暂停，这个消息不可能影响Wave的时间表。

这两个公司的声明之间还有另一个重要的区别：Wave研究的结果表明，WVE-120101和WVE-120102这两种ASOs药物即使在最高剂量的情况下，也不能降低脊髓液中的亨廷顿蛋白。而罗氏的试验药物tominersen，在早期试验中确实降低了患者脊髓液中亨廷顿蛋白的水平，但在一个检测药物有效性的、更大持续时间更久的3期临床试验的中途，根据相关的发现暂停了试验。

PRECISION-HD试验不能降低亨廷顿蛋白的一个可能原因是这些ASO药物使用了一种更旧的化学结构。但是这项技术进展迅速，在不断改进，这就是为什么人们希望即将进行的WVE-003试验能有更好的结果。

再次往前走

虽然这对HD社群来说是一个非常失望的时期，但这绝不是亨廷顿降低治疗方法的终点。我们对罗氏试验暂停的具体原因还不清楚，但细节也会很快公布，这将会对未来的临床试验设计又很大的帮助。我们也将从Wave公司的PRECISION-HD试验中学习，因为这些结果将被更深入地分析，并在即

将召开的研究会议和未来的学术交流中分享。目前仍有广泛的证据表明，在靶向HD基因源头是一种强有力的治疗策略，研究人员和公司正在探索许多不同的降低亨廷顿的方法：几十种不同的药物设计和多种给药途径。也有许多其它的治疗途径。

这周，我们全世界的HD社群以一种非同寻常的方式聚集在一起，寻求支持，分享信息，并讨论我们如何在情感上和科学上继续向前。我们继续向参加这些试验的英雄们致敬，我们都希望Wave的PRECISION-HD试验能有更好的结果，但我们现在将带着大量的新知识继续前进。引用伦敦大学学院的莎拉·塔布里齐博士（Sarah Tabrizi）对上周新闻的评论，“这是科学，科学必须为真理而奋斗。”

Leora Fox博士就职于美国亨廷顿病协会，该协会与包括Wave Life Sciences和Roche在内的制药公司有关系并签订了保密协议。雷切尔·哈丁没有利益冲突需要声明。想了解更多关于本站公开制度的信息，请看常见问题解答。

HDBuzz2011-2021. HDBuzz内容在创作共享许可证下免费共享。

HDBuzz不提供医疗建议。了解更多请访问hdbuzz.net

于2021年5月07日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/301>下载

此文还没有被翻译，它是以原文发表的语言刊登的，我们正在尽快翻译所有内容。