

Prana ogłasza wyniki PBT2 w chorobie Huntingtona w badaniu Reach2HD

Znamy wyniki badania klinicznego leku PBT2 w HD. Czy twierdzenia zawarte w ogłoszeniu są uzasadnione?



Napisany przez [Dr Jeff Carroll](#) | luty 12, 2015 | Zredagowany przez [Dr Ed Wild](#)

Przetłumaczony przez [Arkadiusz Szatkowski](#)

Po raz pierwszy opublikowany luty 20, 2014

Wyniki pochodzą z badania Reach2HD, które zaprojektowano celem zbadania eksperymentalnego leku PBT2 w początkowym i średnim stadium choroby Huntingtona. Lek wydaje się bezpieczny i dobrze tolerowany w badanych dawkach, ale mamy zastrzeżenia co do sposobu ogłoszenia wyników.

Czym jest PBT2?

Prana Biotechnology, australijska firma farmaceutyczna, pracuje nad lekiem do stosowania w chorobie Huntingtona i chorobie Alzheimera (AD), lek nazywa się **PBT2**. Firma informowała wcześniej, że lek ma pozytywne efekty w zwierzęcych modelach HD i jest dobrze tolerowany przez ludzi.



Badanie Reach2HD był sponsorowane przez Prana Biotechnology i prowadzone przez Huntington Study Group w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i Australii.

Foto: [Huntington Study Group](#)

Lek działa w niezwykle sposób, ma ograniczać w mózgu wzajemne oddziaływania białka **huntingtyny** i **miedzi**. Miedź w małych, dobrze regulowanych ilościach, jest krytyczna dla normalnego funkcjonowania komórek. Miedź jest naszym komórkom niezbędna do produkcji energii, bez niej mielibyśmy problem!

Ale w chorobach takich jak HD i AD, metale typu miedź mogą mieć zarówno korzystne jak i szkodliwe właściwości. Niektórzy naukowcy uważają, że może się ona przyczyniać do przedwczesnej śmierci komórek w mózgu pacjentów z tymi chorobami.

Prana testowała PBT2 w modelach HD na myszach i robakach, stwierdziła, że substancja doprowadziła do poprawy niektórych objawów choroby u tych zwierząt.

Czym jest Reach2HD?

Zważywszy na korzystne wyniki na zwierzęcych modelach choroby Huntingtona, Prana Biotechnology postanowiła sprawdzić PBT2 u osób z HD. Pod przewodnictwem Huntington Study Group i przy udziale ośrodków klinicznych ze Stanów Zjednoczonych i Australii pracowano nad uruchomieniem badania, które nazwano **Reach2HD**.

Próba Reach2HD objęto 109 pacjentów w początkowym i średnim stadium choroby Huntingtona, badanie trwało około 6 miesięcy. Uczestników losowo przydzielono do jednej z trzech grup: niskiej dawki PBT2, wyższej dawki PBT2 lub grupy 'placebo', która otrzymywała neutralne tabletki bez leku. Ani pacjenci ani badacze prowadzący badanie nie wiedzieli, kto otrzymywał aktywny lek a kto był przydzielony do grupy placebo.

Ten rodzaj badań - nazywany przez naukowców **randomizowanym, podwójnie ślepy** badaniem z kontrolowanym efektem placebo - jest złotym standardem testowania nowych leków. W dwóch punktach czasowych - w 3 i 6 miesiącu - wszystkich uczestników poddawano serii testów, obejmujących między innymi obrazowanie mózgu i badania krwi.

Ogłoszenie Prany

W komunikacie prasowym, Prana ogłosiła coś, co brzmi jak bardzo imponujące wyniki badania. Napisano, że PBT2 był "bezpieczny i dobrze tolerowany", "osiągnął pierwszorzędowy punkt końcowy", spowodował "znaczącą poprawę funkcji poznawczych" oraz że zmiany w obrazach mózgu "sugerują korzystny wpływ".

Brzmi niesamowicie... prawie zbyt piękne, aby mogło być prawdziwe.

Najpierw przypomnijmy sobie, że wnioski opublikowano w komunikacie prasowym a nie w recenzowanej publikacji naukowej. Oznacza to, że wnioski firmy nie były jeszcze przedmiotem szczegółowej kontroli, potrzebnej do ich akceptacji przez społeczność naukową.

Teraz przyjrzyjmy się, co każdy z wniosków oznacza w praktyce. Najpierw musimy dowiedzieć się nieco o badaniach klinicznych.

Faza 2 badań

Zanim agencja regulacyjna (np. FDA) dopuści nową terapię do stosowania u ludzi potrzeba różnego rodzaju dowodów. Po pierwsze, należy upewnić się, że lek jest **bezpieczny** dla ludzi i został wcześniej przetestowany w modelach zwierzęcych. Na tym polega **faza 1** badań, w której

kilku wolontariuszy przyjmuje określone dawki leku pod ścisłym nadzorem, robi się to celem upewnienia się, że substancja nie ma żadnych nieoczekiwanych skutków ubocznych.

Po ustaleniu, że lek nie jest silnie toksyczny, interesujemy się tym, czy lek jest bezpieczny dla pacjentów oraz czy działa. Tak zwane badania **fazy 2** służą do dalszego ustalenia, czy lek jest bezpieczny - na przykład, czy nie pogorszy stanu chorych. Mają również na celu zorientowanie się, czy lek może być skuteczny.

Wreszcie lek, który pozytywnie przeszedł badania fazy 2, może być testowany na większej grupie pacjentów by potwierdzić korzystne efekty widoczne w mniejszym badaniu fazy 2. Badania **fazy 3** są zwykle podstawą wniosku o zatwierdzenie leku i dopuszczenie go do stosowania u ludzi.

Reach2HD były badaniami **fazy 2** - mającymi ustalić czy lek był bezpieczny i zorientować się czy może mieć jakiegokolwiek korzyści. Deklaracja Prany, że PBT2 „spełnił pierwszorzędowy punkt końcowy“ oznacza zatem, że lek był bezpieczny i dobrze tolerowany.

Dlaczego potrzebujemy punktów końcowych?

Sprawdzanie 'skuteczności' leku może stanowić wyzwanie. W chorobie Huntingtona wiele rzeczy przebiega nieprawidłowo. Chorzy doświadczają problemów ruchowych, problemów z myśleniem i pamięcią, depresji, apatii, kurczenia się mózgu i całego szeregu trudności w czynnościach życia codziennego. Który objaw powinniśmy wziąć na celownik chcąc zwalczyć HD?

Komplikując rzecz bardziej, często istnieją dziesiątki różnych sposobów pomiaru poszczególnych cech. Na przykład, istnieje wiele sposobów badania zdolności myślenia i funkcji poznawczych w HD. Którą miarę powinniśmy stosować decydując czy lek działa?

Cele, które lek ma osiągnąć, w badaniach klinicznych nazywane są **punktami końcowymi**. Bardzo ważną cechą badań 2 i 3 fazy jest to, że punkty końcowe muszą być z góry ustalone. Nie mogą się zmienić po rozpoczęciu próby. W przeciwnym razie, nikt nie będzie w stanie ustalić, czy próba zakończyła się sukcesem.

Głównym punktem końcowym Reach2HD było **bezpieczeństwo i tolerancja**. I rzeczywiście, lek nie powoduje zbyt wielu skutków ubocznych i niewiele osób zaprzestało przyjmowania leku.

Jeden z pacjentów przyjmujących większą dawkę, doświadczył **pogorszenia** objawów HD po zakończeniu badania. Choć stało się to już po tym, jak pacjent przestał przyjmować lek, badacze zdecydowali, że efekt był spowodowany PBT2, co wymusza szczególną ostrożność w dalszych badaniach.

Generalnie, informacja o bezpieczeństwie i tolerancji PBT2 jest prawdziwa.

Wtórne punkty końcowe

W badaniu klinicznym fazy 2, by dać ogólny obraz tego, na jakie aspekty choroby wpływa lek, mierzy się wiele różnych rzeczy. Wskaźniki, uważane przez projektantów badania za istotne, nazywane są **wtórnymi (drugorzędowymi) punktami końcowymi**. Ponownie, by później uniknąć nieporozumień, ustanawia się je z wyprzedzeniem.

Reach2HD miało **siedem** drugorzędowych punktów końcowych: funkcje poznawcze, funkcje motoryczne, zdolność funkcjonalna, zachowanie, ocena globalna (czy ludzie ogólnie czują się lepiej), badanie krwi i moczu oraz obraz mózgu.

Co więcej, każdy z punktów końcowych oparto na wielu różnych testach jednostkowych. Na przykład punkt końcowy funkcji poznawczych obejmował **osiem różnych testów myślenia**.

Zatem, kiedy notatka prasowa ogłasza osiągnięcie punktu końcowego funkcji poznawczych, można by pomyśleć, że pacjenci przyjmujący lek osiągnęli poprawę we wszystkich ośmiu testach... a może tylko w czterech z ośmiu?

Niestety, było inaczej. W wynikach tylko **jednego z ośmiu testów** pojawiła się 'znacząca' różnica - w teście zwanym 'trail making B'. Test wymaga podłączenia w określonym czasie liter i cyfr przy pomocy ołówka. Ochotnicy przyjmujący lek nie osiągnęli lepszych wyników w żadnym z pozostałych testów.

Zatem, choć twierdzenie Prany, że poznawczy punkt końcowy został spełniony technicznie jest prawdziwe, to chłodniejsze umysły będą chciały zajrzeć za nagłówek i zastanowić się nad **siedmioma testami, w których nie było poprawy**.

Wiele porównań

Ludzie są optymistyczni z natury - a członkowie rodzin HD z desperacją wyczekują dobrych wiadomości. Środowisko naukowe odnosi się raczej z dezaprobatą do raportowania wyłącznie pozytywnych wyników badania czy nadmiernego ich eksponowania. A to z powodu tego, co nazywamy **problemem wielokrotnych porównań**.

Aby to zrozumieć, pomyśl o rzucaniu monetą. Jeśli rzucisz monetą dziesięć razy i uzyskasz dziesięć orłów, można mieć wątpliwości co do uczciwości samej monety! Ale, jeśli rzucisz monetą milion razy, można spodziewać się, że kilka razy uda się trafić dziesięć orłów z rzędu.

Mówiąc prościej: im więcej rzeczy badasz, tym większa szansa, że któryś test da pozytywne wyniki, przez zwyczajny przypadek. Dlatego jesteśmy sceptyczni co do poprawy wyników jednego testu poznawczego, na osiem badanych.

„Im więcej rzeczy badasz, tym większa szansa, że któryś test da pozytywne wyniki, przez zwyczajny przypadek. Dlatego jesteśmy sceptyczni co do poprawy wyników jednego testu poznawczego, na osiem badanych. ”

W Reach2HD badacze zarzucili bardzo rozległą sieć - mierzono 7 różnych kategorii problemów w HD, każdy przy pomocy wielu różnych testów, ostatecznie mierząc dziesiątki różnych rzeczy we wszystkich 3 grupach ludzi.

W rzeczywistości, lek nie poprawił wyników niemal wszystkich testów drugorzędowych punktów końcowych.

Z ograniczonych danych opublikowanych dotychczas przez Prana nie wynika w jaki sposób poradzono sobie z problemem wielokrotnych porównań. Pamiętajmy, póki co mamy wyłącznie informację prasową: pełne wyniki nie zostały poddane recenzji ani opublikowane.

Istnieją ugruntowane metody matematyczne do radzenia sobie z tym problemem, ale nie zawsze są one wykorzystywane prawidłowo, nie jest do końca jasne, jak Prana uporała się z tym problemem w swoich analizach. Informacja prasowa nic nie mówi - **a to naprawdę ważne**.

Co z poprawą sprawności funkcjonalnej?

Notatka prasowa Prany stanowi, że PBT2 był "związany z korzystnym sygnałem w sprawności funkcjonalnej." Czy to oby na pewno dobra wiadomość?

Lekarze używają zwrotu 'sprawność funkcjonalna' w odniesieniu do tego, jak ludzie radzą sobie w życiu codziennym. Praca, prace domowe, finanse i tak dalej. To różni się od testów poznawczych, o których wspomnieliśmy. Choroba Huntingtona powoduje stały spadek sprawności funkcjonalnej i istnieje wiele dobrze znanych sposobów jego zmierzenia, oceny punktowe mogą być porównywane między grupami.

Reach2HD stosowało dwie różne miary sprawności funkcjonalnej, a także dwie miary 'ogólnego' dobrobytu, ściśle związane ze sprawnością funkcjonalną.

Czym zatem był ten "korzystny sygnał w sprawności funkcjonalnej"?

To, co faktycznie było widać, to niewielka różnica w jednym wyniku - **całkowita sprawność funkcjonalna** - u pacjentów przyjmujących większe dawki leku, w porównaniu do ochotników, którym podawano placebo.

Metody statystyczne pozwalają naukowcom określić, czy taka różnica jest prawdziwa czy powstała przez przypadek. Jeżeli różnica jest wystarczająco duża, to przechodzi test. Jeśli nie jest, to test się nie powiedzie, a naukowcy nie mogą powiedzieć, że wystąpiła 'znacząca' różnica.

Różnica w wynikach funkcjonalnych w Reach2HD jest blisko, ale **nie przechodzi testu statystycznego**. Dlatego zamiast "znaczącej różnicy" napisano "korzystny sygnał".

Fraza może być technicznie poprawna, ale nie sądzimy, żeby była pomocna w przekazywaniu rzetelnych wyników pacjentom HD i ich rodzinom.

Co więcej, inny wynik sprawności funkcjonalnej, jak również dwa wyniki dotyczące globalnego dobrobytu, **nie różniły się między grupami**.

Można argumentować, że w sytuacji, w której rodziny HD z desperacją czekają na dobre wieści, odpowiedzialnie byłoby powiedzieć “nie zaobserwowano ogólnej poprawy funkcjonalnej”.

Zamiast tego, Prana wybrała rozgłaszanie pozytywów ledwie przekraczających granicę równocześnie umniejszając negatywy.

Ale obrazy mózgu!

Ostatnie twierdzenie, któremu chcemy się przyjrzeć to to, że PBT2 “redukuje zanik tkanki mózgowej w obszarach dotkniętych chorobą Huntingtona”.

Aby zmierzyć zanik tkanki mózgowej (inaczej atrofia) występujący u pacjentów z HD, niektórym uczestnikom Reach2HD wykonano dwa skany mózgu. Redukcja atrofii brzmi świetnie! Ale co właściwie pokazano?

Wierzcie lub nie, wyniki atrofii opisane w informacji prasowej są oparte na obrazach mózgu jedynie **dwóch pacjentów z każdej z grup!**

Jesteśmy szczerze zdumieni, że analizę wykonano na tak małej liczbie ochotników. Jeszcze bardziej dziwi nas to, że Prana postanowiła zgłosić to jako pozytywny wynik badania.

Dwie osoby z każdej grupy to **stanowczo za mało** żeby choćby próbować ustalić co się dzieje z atrofią. **Wykrycie** choćby zaniku mózgu z powodu HD w okresie 6 miesięcy wymaga dziesiątek ochotników, a co dopiero zmierzenie niewielkiej różnicy na skutek działania leku.

Twierdzenie, że atrofia mózgu zmniejszyła się dzięki PBT2 **wyraźnie nie znajduje poparcia w opisanych danych**. Musimy poczekać na analizy całego zbioru danych, dopiero wtedy będzie można rozstrzygać czy twierdzenie jest prawdziwe.

To śmiałe twierdzenie to kolejny powód, dla którego przeglądamy komunikat prasowy ze sceptycyzmem i smutkiem.

Przesłanie i dalsze kroki

Uważamy, że z informacji prasowej Reach2HD można bezpiecznie wyciągnąć dwa wnioski.

Po pierwsze, że lek jest wystarczająco bezpieczny, aby rozpocząć większe próby.

Po drugie, że twierdzenia dotyczące korzyści poznawczych, czynnościowych i obrazowych nie są wsparte wystarczającą ilością dowodów, by dać im wiarę.

Jak wszyscy, jesteśmy entuzjastami leków korzystnych dla pacjentów HD. Autor tekstu na przykład jest badaczem HD i uczestnikiem badań, sam ma mutację HD.

Żeby było jasne: **nie** twierdzimy, że notatka prasowa Reach2HD zawiera nieprawdę. Jednak, naszym zdaniem zawiera oświadczenia, które przeceniają pozytywne wyniki badania, bagatelizują negatywne i mogą dawać fałszywą nadzieję rodzinom HD.

Chcemy mieć nadzieję, ale wolimy ostrożny optymizm niż przereklamowane i fałszywe nadzieje.

Chcielibyśmy również zobaczyć większą próbę PBT2, badanie fazy 3. Ale najpierw wzywamy Pranę i HSG do poddania wyników odpowiedniej kontroli naukowej w weryfikowanej publikacji, żeby naukowcy i członkowie rodzin HD mogli zobaczyć i ocenić pełen zestaw danych.

Tymczasem czytelnikom HDBuzz zalecamy uzbrojenie się w [Dziesięć Złotych Reguł czytania wiadomości naukowych](#).

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. [Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...](#)

SŁOWNIK

pierwszorzędowy punkt końcowy główne pytanie stawiane w badaniu klinicznym

placebo Placebo to substancja nie zawierająca aktywnych składników. Efekt placebo to efekt psychologiczny, powoduje, że ludzie czują się lepiej, nawet jeśli biorą pigułkę, która nie działa.

© HDBuzz 2011-2019. Treści HDBuzz można rozpowszechniać na warunkach Ogólnej Licencji Creative Commons: Uznanie autorstwa - Na tych samych warunkach, 3.0 .

HDBuzz nie jest źródłem porad medycznych. Aby dowiedzieć się więcej zobacz hdbuzz.net

Wygenerowano styczeń 22, 2019 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/158>

Część tekstu na tej stronie nie została jeszcze przetłumaczona. Tekst widnieje w języku, w którym oryginalnie został napisany. Staramy się przetłumaczyć całą treść jak najszybciej będzie to możliwe.