

## Smutne wieści z badania SIGNAL - pepinemab nie wpływa na objawy HD

Badanie SIGNAL nie wypełniło swojego kluczowego celu klinicznego - nie spowolniono postępu HD ani nie polepszo stanu pacjentów z HD, jednak wyniki badania wciąż są źródłem cennych informacji dla społeczności HD oraz badaczy.



Napisany przez Dr Jeff Carroll | luty 08, 2021

Zredagowany przez Dr Sarah Hernandez | Przetłumaczony przez Helena Perenc  
Po raz pierwszy opublikowany wrzesień 23, 2020

**B**adanie kliniczne SIGNAL powstało w celu przetestowania leku o nazwie pepinemab u osób na wczesnym etapie choroby Huntingtona. Ostatnio opublikowano wyniki tego badania i niestety okazało się, że pepinemab nie spowolnił progresji objawów HD ani nie polepszył stanu pacjentów, tak jak tego oczekiwano.

## Czym było badanie SIGNAL i kto brał w nim udział?

Badanie kliniczne SIGNAL rozpoczęła w 2015 roku firma Vaccinex. Zostało zaprojektowane celem sprawdzenia, czy lek o nazwie pepinemab (znany również jako VX15) jest bezpieczny dla osób z HD i czy może spowolnić postępowanie zmian w przebiegu choroby, takich jak np. zmiany w mózgu, trudności z procesami myślowymi, objawy ruchowe i zmiany zachowania. Kluczowe wyniki zostały opublikowane w ostatnim czasie i najistotniejszy jest fakt, że pacjenci z HD nie odnieśli korzyści ze stosowania pepinemabu.



*Planując badanie nad HD, badacze muszą określić cele kliniczne badania nazywane "pierwszorzędowymi punktami końcowymi", które ustalane są na podstawie danych*

*laboratoryjnych, opinii ekspertów z dziedzin takich jak medycyna i statystyka, a także na podstawie informacji od rodzin z HD.*

*Foto: Joseph Mucira*

W badaniu wzięło udział 301 uczestników - wszyscy z nich to nosiciele genu HD; część z nich w momencie rozpoczęcia badania doświadczało już płasawicy - typowych dla choroby Huntingtona objawów ruchowych, a część badanych jeszcze ich nie miało. Okres tuż przed wystąpieniem płasawicy często nazywany jest "późnym okresem prodromalnym" choroby Huntingtona, a okres, w którym pacjent zaczyna doświadczać płasawicy nazywany jest etapem "wczesnej manifestacji".

Do badań klinicznych nad HD dobierane są zazwyczaj osoby na "wczesnym etapie manifestacji HD" - pacjenci ze słabo nasilonymi objawami ruchowymi; jest tak dlatego, że niegdyś pojawienie się tych objawów było podstawą do diagnozy choroby Huntingtona, ale także dlatego, że od tego momentu można najbardziej wiarygodnie określać nasilenie objawów oraz ich zmiany. Mamy dług wdzięczności wobec uczestników tego badania, którzy dzielnie i wielkodusznie podjęli ryzyko. Choć wyniki są rozczarowujące, są one źródłem bezcennych informacji o progresji HD oraz pepinemabie, który obecnie testowany jest u pacjentów z chorobą Alzheimera oraz z niektórymi nowotworami.

## **Co działo się podczas badania SIGNAL?**

W badaniu wzięły udział dwie główne grupy ludzi, nazwane "Kohortą A" oraz "Kohortą B". Osoby z grupy A rozpoczęły oraz ukończyły badanie jako pierwsze i brały w nim udział przez krótszy okres czasu. Grupa B była większa, a uczestnicy z tej grupy byli monitorowani przez dłuższy czas i przyjmowali lek w nieco inny sposób. Wyniki Grupy A zostały opublikowane w 2018 roku - badania obrazowe mózgu wykonane u tej grupy sugerowały wówczas, że pepinemab może spowalniać degenerację mózgu w HD. Ostatnio firma Vaccinex opublikowała wyniki Grupy B, które niestety są rozczarowujące.

Każdy uczestnik przez rok co miesiąc stawiał się na miejscu badania, by otrzymać dawkę leku dożylnie. Połowa uczestników otrzymywała pepinemab, a połowa placebo - roztwór soli fizjologicznej bez leku. Podczas tych wizyt przeprowadzano również inne testy, takie jak obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, ćwiczenia procesów uczenia się i pamięci, badanie fizykalne oraz testy z krwi. Żeby zapobiec tendencyjności, ani uczestnicy badania, ani lekarze nie wiedzieli kto dostawał pepinemab, a kto placebo. Taka strategia jest znana jako badanie kliniczne z podwójnie ślełą próbą i jest to złoty standard w badaniach leków na ludziach.

Po upływie roku, uczestnicy dalej stawiali się na wizyty przez okres od 6 miesięcy do 2 lat celem monitorowania stanu zdrowia, kondycji oraz bezpieczeństwa leku. Następnie statystycy przeanalizowali uzyskane dane, które złożyły się na wyniki opublikowane przez firmę Vaccinex.

# Planowanie badania klinicznego

**„Wszystkie dobre badania kliniczne są zaprojektowane tak, by dostarczyć więcej informacji na temat leku i samej choroby, niezależnie od tego, czy leczenie okaże się sukcesem. ”**

By odczytać wyniki badania SIGNAL we właściwym kontekście, pomocnym jest prześledzenie etapu planowania badania klinicznego nad HD - jest to długa i trudna droga. Firmy farmaceutyczne muszą wziąć pod uwagę dane z laboratoriów (z testów na komórkach i zwierzętach) oraz porady ludzi związanych z tą jednostką chorobową - w tym lekarzy, naukowców specjalizujących się w HD, statystyków oraz prawdziwych ekspertów - rodziny z HD. Następnie badacze muszą obrać sobie kluczowe cele kliniczne, znane jako "pierwszorzędowe punkty końcowe". Wiążą się z nimi najbardziej istotne pomiary, które mają być dokonywane podczas trwania badania i na ich podstawie ocenia się później, czy proces leczenia pacjentów z HD był skuteczny.

W zależności od leku oraz od założonych celów badania, pomiary te mogą być opisem wzorców ruchowych pacjenta, określeniem poziomu lęku i depresji, a także oceną funkcjonowania pacjenta w życiu codziennym uzyskaną na podstawie relacji pacjenta oraz bliskich osób. Nim zacznie się próba kliniczna, badacze muszą zwrócić się do instytucji regulujących takie działania, jak FDA (w USA) czy EMA (w Europie), by wyjaśnić, na jakiej podstawie określili pierwszorzędowe punkty końcowe, na czym dokładnie polega uczestnictwo w badaniu oraz w jaki sposób planują analizować dane.

Jeżeli działanie leku nie pozwoli na poprawę stanu zdrowia pacjenta w zakresie najistotniejszych objawów bądź pomiarów, które planowano od początku, mówi się, że badanie nie spełniło pierwszorzędowych punktów końcowych. Niestety - dokładnie to można powiedzieć o badaniu SIGNAL.

## Jakie wyniki uzyskano w badaniu SIGNAL?

Prócz określenia bezpieczeństwa oraz sprawdzenia pepinemabu pod kątem efektów ubocznych, badanie SIGNAL miało dwa pierwszorzędowe punkty końcowe związane z możliwościami umysłowymi pacjentów z HD oraz ogólnym dobrostanem. Pierwszy cel opierano o testy funkcji poznawczych służące sprawdzeniu funkcji pamięci, planowania oraz wypełniania instrukcji. Drugi pierwszorzędowy punkt końcowy bazował na ocenie obejmującej stan zdrowia uczestników, ich zachowania oraz możliwości codziennego funkcjonowania, dokonywanej przez lekarzy zaangażowanych w badanie.

Na koniec badania SIGNAL, pepinemab został uznany za bezpieczny i dobrze tolerowany (nie spowodował wielu poważnych efektów ubocznych). Jednak uczestnicy, którzy otrzymali lek, nie byli w znacząco lepszym stanie niż osoby, które dostały placebo - zarówno w kontekście funkcji poznawczych oraz ogólnego dobrostanu. W oparciu o fakt, że

próba kliniczna SIGNAL nie spełniła celów klinicznych, wiele źródeł informacji określiło ją jako “porażkę”. Prawdą jest, że badanie to nie spełniło pierwszorzędowych punktów końcowych i w tym znaczeniu porażka miała miejsce.

Jednakże, pojawiło się również doniesienie, że pepinemab “wciąż może być pomocny w odnoszeniu korzyści w zakresie funkcji poznawczych”, co sugeruje, że dalej ma on potencjał. Wnioski te wzięły się stąd, że u pacjentów z HD, którzy otrzymali pepinemab odnotowano niewielką poprawę w wykonywaniu testów sprawdzających funkcje myślenia oraz organizowania, np. w planowaniu sekwencji czynności celem przemieszczenia obiektów z jednej konfiguracji do innej bądź w nadążaniu za tempem stukania palcami przy poleceniach zmian prędkości. Poprawa w wykonywaniu poleceń nie była na tyle duża, by można było ją określić jako “istotną statystycznie”, co znaczy, że nie dało się matematycznie wykazać różnicy między grupą przyjmującą lek a grupą przyjmującą placebo. Nie można zatem zdefiniować odniesionych korzyści z zastosowania pepinemabu. Jeżeli wyliczenia matematyczne pokazują, że efekt jest bardzo blisko istotności statystycznej, można określić to jako “tendencję w kierunku korzyści” - to tak jak gdyby powiedzieć, że badanie *prawie* okazało się sukcesem. To “prawie” jest źródłem sporej frustracji dla całej społeczności HD.



*Korzyści z zastosowania pepinemabu nie okazały się być istotne statystycznie, co oznacza, że nie można było matematycznie wykazać różnicy między grupą pacjentów przyjmującą lek, a grupą przyjmującą placebo - nie udało się wykazać faktycznych korzyści z zastosowania tej metody terapeutycznej.*

*Foto: [Gerd Altmann](#)*

## **Co można wynieść z badania, które okazało się “porażką”?**

Czy pepinemab nadal może okazać się korzystny dla innej grupy pacjentów z HD albo z inną chorobą? Być może. Możliwe, że gdyby ta próba kliniczna badała większą grupę, zakładała inny pierwszorzędowy punkt końcowy bądź skupiała się na osobach, które początkowo miały większe zaburzenia funkcji poznawczych, wynik byłby inny. Podstawowy

problem z takim “gdybaniem” i ewentualnym sprawdzaniem wszystkich możliwych opcji, to fakt, że pacjenci z HD potrzebują leczenia o udowodnionej skuteczności, a nie prawie-skutecznego. Potrzebują terapii choroby Huntingtona, która jest znacząco pomocna pod względem klinicznym, której skuteczność można wykazać matematycznie, która poprawi wyniki badań pacjentów, a także pomoże radzić sobie z objawami bądź spowolni przebieg choroby.

Obecny punkt uchwytu pepinemabu w organizmie to pewien typ receptora, który otrzymuje sygnały od cząsteczki nazywanej semaforyną 4D (SEMA4D). SEMA4D nadzoruje tę część reakcji zapalnej, która ma na celu zwalczenie intruza oraz “posprzątanie” wokół komórek, które uległy zapaleniu - jednak w wielu chorobach np. chorobach mózgu czy nowotworach, nadaktywna odpowiedź zapalna stanowi problem. SEMA4D pełni rolę nie tylko w chorobie Huntingtona - nie jest to rola specyficzna dla HD - dlatego część naukowców i klinicystów była sceptyczna wobec decyzji o testowaniu u pacjentów z HD leku działającego na receptor dla tej cząsteczki. Jednak istniała nadzieja, że zablokowanie działania SEMA4D za pomocą pepinemabu złagodzi reakcję zapalną w mózgu u pacjentów z HD, chroniąc przy tym komórki mózgu, umożliwiając im pozostanie w dobrej kondycji i wzrost, co mogłoby pozytywnie wpłynąć na radzenie sobie z objawami HD.

Pepinemab nie okazał się korzystny dla osób z HD w badaniu SIGNAL - pierwszorzędowe punkty końcowe nie zostały spełnione. Właśnie dlatego wiele źródeł podaje, że ta próba kliniczna była “porażką”. Nie oznacza to jednak, że było to marnowanie czasu lub że wkład uczestników badania poszedł na marne. Wszystkie dobre badania kliniczne są zaprojektowane tak, by dostarczyć więcej informacji na temat leku i samej choroby, niezależnie od tego, czy dana metoda terapeutyczna okaże się sukcesem. Próbkę krwi oraz innego rodzaju dane zbierane przez lata od pacjentów podczas wizyt w ramach tego badania są bezcenne dla lepszego zrozumienia, jak przebiega postęp HD, a wyniki z badania SIGNAL są cennym źródłem informacji dla testów pepinemabu przeprowadzanych w grupach pacjentów z chorobą Alzheimera oraz z rakiem głowy i szyi.

## Co dalej?

Możliwym jest, że leki biorące za cel cząsteczkę SEMA4D mogą być korzystne dla pacjentów z demencją, którzy cierpią na inny rodzaj zaburzenia pamięci, a także dla pacjentów z rakiem, którzy mają inny problem z nadmierną reakcją zapalną. Dobrze zaprojektowane badania kliniczne powiedzą nam, czy tak właśnie jest; niedawno zaczęto rekrutację pacjentów z chorobą Alzheimera do badania SIGNAL-AD. Firma Vaccinex podaje, że kolejne badanie pepinemabu w grupie osób z HD może być uzasadnione, jeżeli będzie dotyczyło pacjentów z większymi problemami w zakresie funkcji poznawczych, lecz prawdopodobnie nie będzie to miało miejsca w najbliższej przyszłości.

Na szczęście w toku jest wiele badań nad chorobą Huntingtona, w ramach których testowana jest terapia genowa celowana bezpośrednio w źródło choroby, a także inne metody leczenia ukierunkowane na objawy HD. Na każdą “porażkę” patrzymy z

wdzięcznością wobec osób, których wysiłki pomogły zdobyć nową wiedzę na temat samej choroby oraz jej leczenia; nie możemy się również doczekać wyników trwających obecnie prób klinicznych oraz badań mających rozpocząć się w przyszłości.

---

*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

**badanie kliniczne** dokładnie zaplanowane eksperymenty mające na celu ustalenie jak lek działa na ludzi

**receptor** cząsteczka na powierzchni komórki, do której dołączają się cząsteczki sygnałowe

**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 2011-2025. 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](https://hdbuzz.net)

Wygenerowano maj 17, 2025 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/292>