

Poszukiwanie pozytywnych stron badania klinicznego GENERATION-HD1 firmy Roche: aktualizacja danych

Pierwsza seria wyników wstrzymanego badania klinicznego tominersenu GENERATION-HD1, przeprowadzonego przez firmę Roche, została udostępniona społeczności HD. HDBuzz wyjaśnia najnowsze informacje dotyczące tego badania.



Napisany przez [Dr Leora Fox](#) i [Dr Rachel Harding](#) | lipiec 11, 2022

Zredagowany przez [Dr Rachel Harding](#)

Przetłumaczony przez [Sabina Mydlarz](#)

Po raz pierwszy opublikowany styczeń 21, 2022

Dwudziestego stycznia firma Roche udostępniła długo oczekiwane dane badania klinicznego GENERATION-HD1 tominersenu, leku obniżającego poziom huntingtyny. Pomimo że badanie nie osiągnęło swych kluczowych celów, a zbyt częste dawki mogły nawet pogorszyć stan pacjentów, to nowe odkrycia dały nam powody do nadziei, że tominersen może przynieść korzyść niektórym osobom z HD, w szczególności młodszym uczestnikom z mniej nasilonymi objawami. Z tego powodu Roche będzie nadal rozwijać tominersen poprzez testowanie go w nowej fazie II badania.

Co wiedzieliśmy do tej pory

Roche jest jedną z wielu firm badających terapie obniżające poziom huntingtyny z nadzieją, że mogą być stosowane w leczeniu osób z chorobą Huntingtona (HD). Leki obniżające poziom huntingtyny działają dokładnie tak, jak sugeruje ich nazwa; poprzez zastosowanie różnych chemicznych metod obniżają poziom białka huntingtyny. U osób z chorobą Huntingtona wytwarzana jest inna forma tego białka, która nie działa prawidłowo i może mieć toksyczny wpływ na mózg i organizm. Ideą terapii obniżających poziom huntingtyny jest to, że zmniejszenie ilości toksycznego białka może spowolnić lub złagodzić objawy u osób z HD. Lek tominersen firmy Roche był testowany w badaniu klinicznym fazy III o nazwie GENERATION-HD1, w którym uczestniczyło prawie 800 osób z wielu ośrodków w różnych krajach.



Firma Roche podzieliła dane na różne segmenty zwane podgrupami, klasyfikując uczestników do czterech grup na podstawie ich wieku (powyżej lub poniżej 48 lat) oraz wartości CAP (wysokiej lub niskiej)

W marcu 2021 roku społeczność HD otrzymała bardzo smutną wiadomość o przerwaniu dawkowania w badaniu GENERATION-HD1. Zostało to oparte na zaleceniach komitetu IDMC (Independent Data Monitoring Committee), który dokonał przeglądu danych, zanim jeszcze którykolwiek z naukowców, klinicystów lub ośrodków badawczych Roche miał w nie wgląd. Decyzja została podjęta, ponieważ analizy stanu pacjentów po około roku od rozpoczęcia próby wykazały, że lek nie przynosił żadnych korzyści, a uczestnicy otrzymujący najczęstsze dawki (co 8 tygodni) czuli się nawet gorzej.

Kiedy prawie rok temu próba została wstrzymana, wszystkie dane, próbki i wyniki badań obrazowania mózgu z ponad 100 ośrodków musiały zostać zebrane i przeanalizowane przez Roche. W zeszłym roku spotkaliśmy się z przedstawicielami Roche, aby omówić ten proces.

Czego możemy dowiedzieć się z danych Roche

Kiedy IDMC, a następnie naukowcy Roche po raz pierwszy przeanalizowali wszystkie dane, zauważyli, że osoby, które otrzymywały tominersen co 16 tygodni czuły się tak samo jak te, które nie otrzymywały leku, a uczestnicy otrzymujący tominersen co 8 tygodni czuli się gorzej niż ci, którzy nie otrzymywali leku. Podsumowując, badanie GENERATION-HD1 nie osiągnęło swojego celu, jakim było spowolnienie progresji HD- nie osiągnęło pierwszorzędnego punktu końcowego, co było przyczyną wstrzymania dawkowania. Jednak jedną z kluczowych rzeczy, które wielu naukowców Roche oraz członków społeczności HD chciało wiedzieć, było to, czy lek może być korzystny dla pewnej grupy pacjentów.

Wiele osób uważało, że odnosiło korzyść z uczestnictwa w tym badaniu. Ponieważ próba była podwójnie ślepa (ani uczestnicy, ani lekarze biorący udział w badaniu nie wiedzieli, czy dana osoba otrzymuje lek, czy nie), nie można stwierdzić, czy postrzegana poprawa

wynikała z efektu placebo, przypadku czy też tego, że lek w rzeczywistości powodował spowolnienie progresji HD. Czy pewne osoby mogły odnieść korzyści ze stosowania tominersenu, pomimo że próba nie osiągnęła punktów końcowych? Uczestnicy badania byli uznawani jako posiadający „wczesne” objawy, mimo że pod tym względem występowały różnice w zależności od danej osoby. Być może ich wiek, ilość powtórzeń CAG lub objawy stwarzały różnicę w tym jaka była ich odpowiedź na lek.

Aby spróbować odpowiedzieć na te pytania, naukowcy z Roche podzielili uczestników badania na cztery różne grupy pod względem ich wieku (powyżej lub poniżej 48 lat) oraz wartości CAP (niska lub wysoka wartość CAP). Wartość CAP jest miarą używaną przez klinicystów i naukowców, która uwzględnia wiek danej osoby oraz ilość powtórzeń CAG. Jest to jeden ze sposobów oszacowania czasu ekspozycji danej osoby na szkodliwe działanie zmutowanego genu HD. Tak więc starsze osoby z wyższą ilością powtórzeń CAG będą miały wyższą wartość CAP i najprawdopodobniej bardziej zaawansowane symptomy, niż młodsze osoby z niższą wartością CAP. Dzieląc dane według wieku (poniżej lub powyżej 48 lat) oraz wartości CAP (poniżej lub powyżej mediany wszystkich uczestników), naukowcy Roche stworzyli cztery grupy: młodszy wiek/niska wartość CAP, młodszy wiek/wysoka wartość CAP, starszy wiek/niska wartość CAP, starszy wiek/wysoka wartość CAP. Następnie porównali osoby przyjmujące placebo do osób przyjmujących lek co 8 lub 16 tygodni w każdej z tych grup.

Co wiemy obecnie

Spośród wielu analiz danych, zostały w nich określone dwie główne wartości za pomocą skal cUHDRS (composite Unified Huntington's Disease Rating Scale) oraz TFC (Total Functional Capacity), które łączą testy oraz oceny zdolności ruchowych i sprawności umysłowej. W każdej z czterech grup, wszyscy uczestnicy otrzymujący tominersen co 8 tygodni mieli gorsze wyniki w skalach cUHDRS oraz TFC w porównaniu do osób, które nie otrzymywały leku bez względu na ich wiek czy wartość CAP. Pomimo braku poważnych skutków ubocznych, jest oczywiste, że zbyt częste podawanie tominersenu przez dłuższy okres czasu może być szkodliwe.

U osób otrzymujących tominersen co 16 tygodni, obraz był bardziej skomplikowany. Spośród czterech grup tylko grupa osób młodszych i z niską wartością CAP (mających poniżej 48 lat i mniej objawowych) mogła odnieść pewne niewielkie korzyści ze stosowania tominersenu: wyniki w skalach cUHDRS i TFC po ponad roku stosowania leku były nieco lepsze w porównaniu do grupy, która nie otrzymywała tominersenu. Należy jednak zaznaczyć, że te obserwacje NIE są istotne statystycznie, a jedynie obiecujące i dają podstawy do dalszych badań.

Firma Roche przedstawiła również niektóre z wyników analizy biomarkerów próbek płynu mózgowo-rdzeniowego zebranych w trakcie badania. Spadek poziomu zmutowanej huntingtyny był większy, gdy lek podawany był częściej, tzn. był zależny od dawki, co pokazuje, że efekt leku był taki jak oczekiwano. Kolejnym analizowanym biomarkerem był

Nfl. Uważa się, że jego podwyższony poziom odzwierciedla stopień uszkodzenia mózgu. W grupach starszych uczestników, którym podawano tominersen co 8 tygodni, poziomy Nfl wzrastały na początku, ale pod koniec próby obniżyły się do poziomu wyjściowego. W młodszych podgrupach zaobserwowano tylko bardzo łagodne, jeśli w ogóle, wzrosty Nfl i do 69. tygodnia wszystkie były bliskie wartości wyjściowych. Podsumowując, jest to pozytywne odkrycie, ponieważ oznacza, że mózg może się zregenerować po początkowym obciążeniu, jakim jest tego typu dawkowanie leku u młodszych osób.

Czego jeszcze nie wiemy

Wiele pytań dotyczących tej próby pozostaje bez odpowiedzi. Firma Roche planuje nadal udostępniać nowe informacje na temat tego badania. Należy jednak pamiętać, że na tym etapie badań jest to tylko częściowe udostępnienie danych i w przyszłości pojawią się nowe informacje.

„Jedną z kluczowych rzeczy, które wielu naukowców z firmy Roche oraz członków społeczności HD chciało wiedzieć, było to, czy lek może być korzystny dla pewnej grupy pacjentów. ”

Jednym z bardzo ważnych pytań, na które nie znamy odpowiedzi, jest to, że nie wiemy dlaczego podawanie tominersenu co 8 tygodni pogarszało stan zdrowia pacjentów. Jest wiele omawianych koncepcji, jednak wciąż brakuje ostatecznych wniosków.

Kolejne dane, które należy przeanalizować to wyniki badań obrazowania mózgu zebrane w trakcie próby. W danych przedstawionych 20 stycznia, naukowcy zwrócili uwagę na zmiany objętości części mózgu zwanej jądrem ogoniastym, która zmniejsza się wraz z postępem choroby Huntingtona. Naukowcy przyjrzeni się także rozmiarom komórek mózgowych, w których krąży płyn mózgowo-rdzeniowy. W grupie osób młodszych z niższą wartością CAP, która otrzymywała najmniejszą dawkę leku, rozmiar jądra ogoniastego nie zmienił się, co jest dobrym znakiem. Jednak dane te są trudne do zinterpretowania, ponieważ rozmiar komórek zwiększał się, co może świadczyć o negatywnych skutkach, np. takich jak zapalenie czy utrata komórek mózgowych wokół komórek. Te dane wymagają dalszej analizy.

Co najważniejsze, badania nad tominersenem będą się nadal rozwijać, ale nie wiemy, czy może on spowolnić lub zatrzymać objawy HD.

Główne wnioski

Ogólnie rzecz biorąc, dane te są obiecujące, ponieważ sugerują, że stosowanie tominersenu w chorobie Huntingtona może przynieść korzyść, zwłaszcza młodszym dorosłym osobom z niższą wartością CAP. Ta dobra strona badania skłoniła firmę Roche do przeprowadzenia nowej II fazy badania. Należy jednak pamiętać, że analiza tych danych została wykonana po wstrzymaniu badania; próba GENERATION-HD1 została zaprojektowana, aby sprawdzić, czy stosowanie tominersenu może przynieść korzyści wszystkim uczestnikom, nie tylko pewnej podgrupie. Faza III tej próby klinicznej nie

osiągnęła więc kluczowych celów, dlatego musimy traktować te analizy post hoc z umiarkowanym optymizmem.

Niemniej jednak możemy mieć pewność, że kluczowe wyniki wstrzymanej próby pomogą ukształtować nie tylko następne badania nad tominersenem, ale także inne badania, których celem jest obniżenie poziomu huntingtyny. Z perspektywy czasu jednym z głównych zarzutów, dotyczących zaprojektowania próby GENERATION-HD1, była pojedyncza wysoka dawka tominersenu (120 mg)- która była zbyt wysoka, gdy podawano ją co 8 tygodni. Ponadto osoby w młodszym wieku z niską wartością CAP miały pewną odporność mózgu, ponieważ tolerowały wysoką dawkę tominersenu podawaną co 16 tygodni, a nawet mogły odnieść korzyść ze stosowania tego leku, co sugeruje, że badanie niższych lub rzadszych dawek w tej populacji może być lepszą strategią, co będzie głównym celem następnej fazy II próby.

Najbardziej istotnym wnioskiem z analiz udostępnionych przez naukowców Roche jest to, że istnieje ścieżka rozwoju tominersenu w grupie osób na bardzo wczesnym etapie HD i nie nastąpi całkowite wstrzymanie badań nad tym lekiem. Michaela Winkelmann, prezes Deutsche Huntington-Hilfe, określiła prezentację firmy Roche jako „światło na końcu tunelu” dla małej grupy pacjentów HD. Pomimo że firma Roche w najbliższej przyszłości skupi się na wąskiej populacji osób z chorobą Huntingtona, to istnieje możliwość, że tominersen lub inne leki obniżające poziom huntingtyny mogą przynieść korzyść znacznie szerszej grupie pacjentów HD.

Co dalej z badaniami nad tominersenem

Bardzo ważne jest, aby pamiętać, że wszystkie te analizy są dokonane post hoc, co oznacza, że próba nie została zaprojektowana, aby odpowiedzieć na pytanie, które teraz postawiła firma Roche, dzieląc dane na mniejsze grupy. Musimy więc traktować te wyniki z odrobiną rezerwy. Aby jednoznacznie określić, czy tominersen rzeczywiście jest korzystny dla grupy osób młodszych z niską wartością CAP, firma Roche planuje przeprowadzić kolejną II fazę badania, jednak żadne szczegóły nie zostały dotąd przedstawione.

Będziemy przekazywać na bieżąco nowe informacje dotyczące próby GENERATION-HD1 i zaplanowanej nowej fazy II badania, więc śledźcie nasze najnowsze wiadomości dotyczące tej próby.

Rachel Harding nie zgłosiła konfliktu interesów. Leora Fox pracuje dla Huntington's Disease Society of America, które posiada powiązania i umowy o zachowaniu poufności z firmami farmaceutycznymi, w tym z Roche. Ed Wild jest w Komitecie Sterującym badanie GENERATION-HD1 firmy Roche; odpowiadał na naukowe pytania dotyczące wartości CAP oraz objętości komór mózgowych, ale nie miał żadnego wkładu w pisanie lub redagowanie tego artykułu. [Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...](#)

SŁOWNIK

zapalenie aktywacja układu odpornościowego, uważa się, że ma znaczenie w postępie HD

faza III Faza w procesie badań nad nowym sposobem leczenia, w której przeprowadzane są próby kliniczne z udziałem wielu pacjentów, by ustalić skuteczność tego leczenia.

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.

TFC Total Functional Capacity- ujednolicona skala oceny funkcjonowania osób z chorobą Huntingtona; służy ocenie zdolności do pracy, zarządzania finansami, wykonywania obowiązków domowych i czynności związanych z codziennym funkcjonowaniem

© 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

Wygenerowano maj 16, 2025 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/316>