

Прямой разговор: вопросы и ответы с компанией Roche об исследовании GENERATION-HD1

Команда HDBuzz села (виртуально) за стол переговоров с командой Roche, чтобы получить ответы на вопросы о томинерсене и недавней остановке исследования GENERATION-HD1.



Публикация [Dr Sarah Hernandez](#) и [Dr Leora Fox](#) 19 января 2022

Под редакцией [Dr Jeff Carroll](#) | Перевод [Dr Yury Seliverstov](#)
Первоначально опубликовано 28 сентября 2021

В конце первого дня конференции Европейской сети по болезни Гентингтона (EHDN) команда HDBuzz (за вычетом одного) села за стол переговоров с сотрудниками компании Roche, чтобы провести откровенный разговор о недавней остановке GENERATION-HD1, клинического исследования фазы 3, в котором проверялась способность антисмыслового олигонуклеотида томинерсена снижать гентингтин и улучшать состояние пациентов с БГ.

Мы поговорили с доктором Лорен Боак, руководителем глобального развития программы по томинерсену в компании Roche, Дэвидом Уэстом, директором по взаимодействию с пациентами в глобальной организации по сотрудничеству с пациентами компании Roche, и Джанет Рафферти, директором по международным коммуникациям, которая отвечает за внешние коммуникации по программе по болезни Гентингтона в компании Roche.

Ниже вы найдете копии вопросов, которые мы задали сотрудникам Roche, и краткое изложение их ответов, взятых из автоматизированной расшифровки записанного интервью. Прямые цитаты сотрудников Roche отмечены “кавычками”, все, что находится за пределами этих кавычек — это резюме, написанное авторами HDBuzz, а не прямые цитаты кого-либо из сотрудников Roche.



Исследования масштаба GENERATION-HD1 порождают большой объем данных — перед командой Roche сейчас стоит задача организовать и проанализировать более 40 000 образцов, каждый из которых имеет около 20 000 параметров.

Понимание текущего состояния исследования:

Вопрос: Несмотря на то, что введение препарата в рамках исследования было официально остановлено, само исследование продолжается — не могли бы вы объяснить текущее состояние исследования?

Ответ: В соответствии со стандартной практикой в целях обеспечения безопасности независимый комитет по мониторингу данных имел доступ ко всем данным исследования GENERATION-HD1 и анализировал их. В марте этот комитет рекомендовал прекратить введение препарата, но продолжить наблюдение за пациентами, чтобы лучше понять влияние лечения на пациентов, получающих препарат томинерсен.

Лорен Боак из компании Roche пояснила: “ В рамках исследования будет продолжено наблюдение за пациентами, поэтому, когда они приедут в исследовательский центр, их врачи будут внимательно наблюдать за [ними] с точки зрения общей безопасности, оценки показателей безопасности и клинических результатов, которые были упомянуты в ходе клинического исследования... Это действительно важная часть анализа того, что произошло в GENERATION-HD1”.

Продолжение участия в исследовании позволит компании Roche извлечь как можно больше ценных данных, полученных благодаря усилиям компании Roche и сообщества по БГ в целом в рамках исследования GENERATION-HD1. Это будет крайне важно для понимания того, как томинерсен повлиял на пациентов с БГ — даже если он не дал того результата, на который мы все надеялись. Подобные всеобъемлющие массивы данных помогут в организации будущих исследований. Таким образом, несмотря на прекращение введения препарата, исследование формально не завершено и продолжается.

Понимание данных, из-за которых было остановлено исследование

Вопрос: Не могли бы вы кратко описать хронологию событий, которые привели к остановке GENERATION-HD1? Как происходит процесс предоставления результатов заключения независимого комитета компании Roche и, в конечном счете, врачам и общественности?

Ответ: В случае GENERATION-HD1 независимый комитет собирался каждые 4 месяца, чтобы проанализировать данные исследования, полученные до этого момента. В отличие от кого-либо в компании Roche, комитет оценивал данные без ослепления — это означает, что они знали, в какую группу лечения, активную или контрольную, был включен каждый пациент.

Во время регулярного заседания контрольного комитета в четверг, 18 марта, «они пришли к выводу, что информация, содержащаяся в данных, указывает на необходимость прекращения введения препарата во всех группах [исследования]», — сказала Лорен.

Затем это решение было доведено до сведения небольшой группы сотрудников компании Roche, которые в выходные дни занялись организацией информирования общественности. В понедельник, 22 марта, компания Roche опубликовала пресс-релиз о том, что введение препарата в исследовании GENERATION-HD1 будет прекращено.

«Лорен говорит: “И поэтому мы пока не в том положении, чтобы предоставить данные, потому что мы не хотим предоставлять их по частям... Мы действительно хотим убедиться, что когда мы поделимся полученными результатами с сообществом, мы сможем дать как можно больше объяснений, описаний и понимания того, что означают эти данные [насколько это возможно]”. »

Они также разработали скоординированную систему коммуникации, так что сразу после выхода пресс-релиза они проинформировали руководителей исследования, чтобы те в свою очередь могли оповестить участников исследования. Также в тот понедельник компания Roche разослала обращения к общественности и провела переговоры с пациентскими организациями.

Но, как мы все знаем, новости распространяются быстро, будь то хорошие или плохие. И новости такого масштаба означали, что некоторые члены сообщества по БГ и даже участники исследования услышали по неофициальным каналам, что GENERATION-HD1 было остановлено. Лорен объясняет: “Мы понимаем, что некоторых людей удивило то, что они получили эту информацию из источников, откуда не

ожидали. Но мы были ограничены ситуацией, в которой находились. Мы старались коммуницировать настолько быстро, насколько это было возможно в данных обстоятельствах”.

Возможно, это не очевидно, но одна из причин, по которой новости не могут быть немедленно доведены до сведения руководителей и участников исследования, связана с правилами и нормами, которым должны следовать компании, чтобы не оказывать ложного влияния на фондовый рынок. При проведении исследования такого масштаба любая информация, связанная с неудачей или успехом препарата, может повлиять на цены акций. По этой причине при появлении подобных новостей компании обязаны выпустить пресс-релиз, прежде чем напрямую сообщать кому-либо о результатах.

Вопрос: Каковы следующие шаги по анализу, публикации и распространению данных продолжающегося исследования GENERATION-HD1? Как эта информация будет доводиться до сведения сообщества — как ученых, так и семей?

Ответ: GENERATION-HD1 — это крупное исследование с большим количеством данных. Кроме того, никто не планировал, что введение препарата будет прекращено, когда это произошло. Поэтому все предполагали, что будет больше времени, чтобы разработать план анализа данных, но на самом деле это нужно делать уже сейчас. И это будет довольно сложная задача.

Первый шаг — выявить все образцы, которые были получены в исследовательских центрах по всему миру, и отправить их в центральную лабораторию. Лорен объясняет: “И это была очень большая, сложная задача. В нашем исследовании собрано более 40 000 образцов”. Эти образцы включают такие образцы пациентов, как кровь и цереброспинальная жидкость, которые требуют специальной доставки и обработки.

После сбора и отправки образцов следующим шагом будет анализ данных. Компания Roche хочет получить как можно больше полезной информации из этих данных, поэтому они планируют провести тщательный анализ с использованием множества различных показателей. Вот лишь некоторые из них: уровни белка гентингина, лёгкий цепей нейрофиламентов (NfL) и то, как томинерсен распространяется по организму от люмбальной пункции до головного мозга. “На самом деле у нас более 20 000 различных показателей, потому что нужно оценить множество различных параметров”, — говорит Лорен.

Анализ 20 000 параметров из более чем 40 000 образцов — это огромный массив данных по любым меркам! Чтобы провести этот анализ как можно быстрее, в компании Roche сотни людей изучают данные и используют поэтапный подход, при котором образцы будут обрабатываться партиями.

После того как данные проанализированы, их необходимо изучить, чтобы понять, что все это значит. Это самая важная часть, потому что она позволяет вписать все данные в общий контекст. Как только у Roche будет эта заключительная часть, они поделятся

тем, что узнали, с сообществом. Лорен говорит: “На данный момент мы еще не можем поделиться данными, потому что не хотим делиться ими по частям... Мы действительно хотим убедиться, что когда мы предоставим результаты сообществу, мы сможем максимально полно объяснить или описать и понять, что означают эти данные [насколько это возможно]”.

Вопрос: Есть ли предполагаемая дата, к которой, как вы ожидаете, завершится весь этот процесс? Когда пациенты, врачи и другие представители сообщества по БГ могут рассчитывать на доступ к информации, полученной в ходе исследования?



Для получения как можно большего объема знаний из GENERATION-HD1 члены команды Roche будут изучать результаты анализа, чтобы понять, как именно томинерсен повлиял на тех, кто проходил лечение. Полный массив данных такого размера также позволит им многое узнать об общем течении болезни Гентингтона.

Ответ: К сожалению, никто в компании Roche сейчас не знает ответа на этот вопрос, поскольку перед ними стоит огромная задача проанализировать все собранные данные и образцы. В сообществе по БГ мы все знаем, что наука не может развиваться столь быстро. Лорен говорит: “Но будьте уверены, мы делаем все, что в наших силах, со всей возможной срочностью, и мы поделимся этим с сообществом, как только сможем”.

Q: Какие полезные выводы можно будет сделать из результатов GENERATION-HD1? Как эти знания могут быть использованы в будущих исследованиях?

Ответ: Клинические исследования предназначены для изучения очень конкретных вопросов с совершенно определенными конечными точками. Это делается для того, чтобы в конце клинических исследований данные можно было использовать для доказательства факта однозначной связи результатов с тестируемым лечением. Поскольку GENERATION-HD1 было исследованием, предназначенным именно для изучения томинерсена, многое из того, что мы узнаем, будет касаться именно томинерсена.

GENERATION-HD1 также было спланировано для лечения людей с явными симптомами БГ. Таким образом, оцениваемые в этом исследовании исходы позволят нам узнать, как томинерсен подействовал именно на этот контингент пациентов.

Дизайн исследования GENERATION-HD1 был очень основательным: проводился сбор большого количества образцов в различные временные точки в течение длительного периода - даже в группе плацебо (контрольной группе). Таким образом, исследователи могут посмотреть на участников из группы плацебо, чтобы проанализировать естественное течение болезни.

Это кажется очевидным, но только такие методы анализа позволят получить критически важный всесторонний массив данных для понимания траектории развития БГ с помощью очень сложных измерений. “Качество данных будет очень высоким. И поэтому это будет очень ценно для изучения [проблемы БГ], чтобы понять естественное изменение этих маркеров при БГ”, - объясняет Лорен.

Что если томинерсен окажется полезным только для некоторой части пациентов

Вопрос: Возможно ли, что томинерсен сработал для одних людей и не сработал для других? Проводит ли Roche такой анализ, который позволит выявить подгруппы участников, которым томинерсен мог помочь?

Ответ: Короткий ответ на этот вопрос — да, компания Roche анализирует данные таким образом, чтобы определить, оказывал ли томинерсен различное воздействие на разных людей. Лорен говорит: “Мы анализируем характеристики пациентов на исходном уровне, в момент когда [участники] начали это исследование, а также то, на каких стадиях заболевания они были при начале терапии, с целью понять, влияло ли это на различные исходы при разных режимах дозирования препарата в рамках исследования GENERATION-HD1”.

Вопрос: Могут ли люди, получавшие томинерсен в GENERATION-HD1 или в расширенном открытом исследовании, и считающие, что он помогал им, подать заявку на расширенный доступ, несмотря на то, что в ходе исследования введение препарата было приостановлено?

«Компания Roche понимает, что по-прежнему могут быть пациенты, которые хотят применять или продолжить применение томинерсена, однако данные не подтверждают положительный эффект от применения томинерсена при БГ. Возможности использования томинерсена в рамках программы сочувственного применения не существует, поскольку пока у нас нет доказательств того, что он улучшил чьи-либо симптомы БГ, и, к сожалению, возможно он может ухудшить некоторые из них. »

Ответ: К сожалению, короткий ответ на этот вопрос — нет. Компания Roche понимает, что по-прежнему могут быть пациенты, которые хотят применять или продолжить применение томинерсена, однако данные не подтверждают положительный эффект от применения томинерсена при БГ. Возможности использования томинерсена в

рамках программы сочувственного применения не существует, поскольку пока у нас нет доказательств того, что он улучшил чьи-либо симптомы БГ, и, к сожалению, возможно он может ухудшить некоторые из них.

Завершение исследования

Вопрос: Продолжают ли участники GENERATION-HD1 участвовать в исследовании, даже если введение препарата закончилось?

Ответ: Совершенно неудивительно, что сообщество по БГ является удивительным — только благодаря поддержке и участию пациентов с БГ и их семей клинические исследования этого заболевания продвинулись так далеко. Лорен говорит: “Мы можем отметить, что более 85 % пациентов продолжили участие в GENERATION-HD1 в течение 25 месяцев, что невероятно”. Каким бы ни был результат этого исследования, семьи больных с БГ, принявшие в нем участие, проделали огромную работу для всего сообщества — даже если это не принесло пользы им лично. Мы в глубоком долгу перед ними.

Вопрос: Как, по вашему мнению, опыт GENERATION-HD1 повлияет на будущий набор участников в клинические исследования в сообществе по БГ для компании Roche или иных компаний?

Ответ: К сожалению, клинические исследования не имеют гарантированного результата — они проводятся для того, чтобы проверить, *сработает ли* лекарство, независимо от того, сколько исследований было проведено до этого в лаборатории. Хотя GENERATION-HD1 закончился не так, как мы все хотели, мы многому научились. Не только на основе данных, полученных в ходе исследования, но и на основе опыта его участников.

Лорен говорит: “Это значит, что люди будут более информированы о возможностях, о взлетах и падениях, о том, что нет никаких гарантий. Вот почему мы должны проводить эти клинические исследования”. Таким образом, несмотря на то, что некоторые члены сообщества могут более настороженно отнестись к следующему исследованию, они также могут задавать более основательные вопросы об участии в исследовании, что является хорошим фактором.

Будущее поиска лекарств от БГ и томинерсена в компании Roche:

Вопрос: Планирует ли Roche продолжать разработку томинерсена? Есть ли другие препараты для снижения уровня гентингина или другие препараты для лечения БГ, которые разрабатывает Roche?

Ответ: В настоящее время судьба томинерсена неизвестна, поскольку предстоит еще много работы, чтобы понять, почему препарат не оказывал желаемого эффекта. Компания Roche намерена ознакомиться с данными, прежде чем принять решение о

том, продолжать ли работу с томинерсеном и если да, то каким образом. Лорен говорит: “Эта информация пока недоступна. У нас нет ответа. У меня нет ответа. Но мы обязательно поделимся этой информацией, как только сможем”.



GENERATION-HD1 показала, насколько стойким является сообщество по БГ — 85 % отважных его членов, добровольно принявших участие в этом исследовании, продолжают участвовать в нем для последующего наблюдения, чтобы все могли извлечь как можно больше пользы из этого исследования.

Но ответ компании Roche о продолжении работы над терапией БГ ясен: “Независимо от того, будет ли продолжаться разработка томинерсена или нет, работа над [болезнью] Гентингтона продолжается, - говорит Лорен. В группе компаний Roche Group есть компания Spark Therapeutics, у которой на ранней стадии находится программа по лечению БГ, использующая совершенно другую технологию для снижения уровня белка гентингина. Это означает, что мы, вероятно, увидим еще много нового от команды Roche в отношении БГ, с томинерсеном или без него.

Вопрос: Что теперь ощущают и как относятся к остановке GENERATION-HD1 те сотрудники Roche, кто работал над томинерсеном, после того, как они познакомились с удивительными людьми из сообщества по БГ?

Ответ: Наверное, нет ничего удивительного в том, что для ученого легко увлечься исследованиями в области БГ — здесь есть великие научные достижения, делаются очень крутые вещи, и, что, возможно, наиболее важно, сообщество БГ просто потрясающее. Лорен очень эмоционально поделилась тем, что преждевременное завершение исследования было очень тяжелым для нее и для всей команды Roche. Она сказала: “Это был очень, очень большой эмоциональный удар, потому что мы все вложили в это сердце и душу”.

По словам Лорен, она и другие получили поддержку от сообщества людей с БГ, и были очень признательны за то, что о ней и членах команды “Рош” подумали в это непростое время, когда все сообщество было в шоке от остановки GENERATION-HD1. Неожиданное понимание того, что сотрудники компании “Рош” также были потрясены этой новостью, свидетельствует о стойкости невероятного сообщества людей с БГ.

Но в компании Roche не было никакого простоя. Остановка GENERATION-HD1 означала, что у них осталось много работы. Пытаясь понять, что произошло в ходе исследования, Лорен говорит, что перед ними стояла задача “вновь оказаться на коне, ... нам нужно провести в полном объеме весь этот анализ, нам нужно, чтобы все работало”.

Что это значит для будущих клинических

исследований?

Вопрос: Какие уроки мы можем извлечь из GENERATION-HD1, не только из процесса планирования исследования и его конечных результатов, но и из взаимодействия с сообществом по БГ? Можно ли было что-то сделать по-другому?

Ответ: Несмотря на неожиданный исход исследования, мы многое узнаем из GENERATION-HD1, о БГ, о том, как работают АСО, и о том, что мы можем улучшить в следующий раз. Вся отрасль получит новые знания о том, как применять цифровые биомаркеры, такие как данные с часов и смартфонов, как обеспечить ежедневную оценку состояния дома и как облегчить ее для людей с БГ, как успешно набрать участников и гладко провести исследование такого масштаба в более чем 100 исследовательских центрах по всему миру.

Что касается вопроса о возможностях прогнозирования, Лорен Боак подчеркнула, что, как и во всех других исследованиях, “дизайн был основан на информации, которую мы знали на тот момент”, но признала, что в исследовании могли быть разные способы выбора количества и частоты дозирования. Это было подтверждено в ходе презентации на конференции EHDN доктором Скоттом Шобелем, медицинским директором группы и руководителем клинических исследований программы томинерсена компании Roche.

Возможно, самое главное, что компании, работающие в сфере БГ, могут перенять опыт компании Roche, которая стремится учитывать мнение членов семей больных БГ на самых ранних этапах подготовки исследования. “Мы были очень рады возможности сотрудничать с сообществом, даже на этапе клинической разработки и планирования, и это было очень полезно и обогатило нас. Мы надеемся, что это будет полезно для других, потому что я думаю, что это было очень, очень полезно для нашей программы... для таких вещей, как пересмотр протокола, восприятие пациентами определенных вещей, вопросы, задаваемые при определенных оценках, и нагрузка на клинические центры”.

«Но ответ компании Roche о продолжении работы над препаратами для лечения БГ ясен: “Независимо от того, будет ли продолжаться разработка томинерсена или нет, работа над болезнью Гентингтона продолжается”, - говорит Лорен. »

Компания Roche сотрудничает с членами HD-COPE и пациентскими организациями, чтобы поделиться тем, чему они научились благодаря партнерству с сообществом, чтобы другие ученые могли учесть это в будущих исследованиях. Эти выводы также были официально представлены в постерном докладе на EHDN.

Вопрос: Как Roche учитывает опыт участников исследования, который может выходить за рамки стандартного анализа?

Ответ: После публикации новостей в марте многие члены сообщества поделились личными историями о том, как они сами или их близкие участвовали в GENERATION-HD1. Эти истории дошли до Roche напрямую, через исследователей и специалистов, участвующих в исследовании, а также через пациентские организации. Вот некоторые из них [историй], которые приходили к нам: “Я стал лучше читать”, или “Я смог следовать рецептам”, — сказал Дэвид Уэст. Компания Roche открыта для того, чтобы ознакомиться с такими наблюдениями, но при разработке GENERATION-HD1 было предусмотрено множество процедур оценки, чтобы зафиксировать подобные и другие показатели, важные для людей, страдающих БГ. Эти заранее спланированные тесты имеют огромное значение для понимания влияния томинерсена на многие аспекты повседневной жизни больных БГ. Как объяснила Лорен Боак, “для проведения подобного исследования необходимо, чтобы [информация] собиралась систематически”. Трудно сопоставить отдельные рассказы с общими результатами почти 800 участников GENERATION-HD1. По этой причине доведение исследования до конца будет наилучшим способом получить ответы и направить будущие исследования БГ.

Q: Помимо завершения и последующего анализа исследования GENERATION-HD1, что делает компания Roche в области исследований БГ и в поддержку сообщества БГ?

Ответ: Помимо завершения исследований томинерсена, обязательства компании Roche перед сообществом по БГ направлены на улучшение понимания пресимптомной и ювенильной БГ, а также на привлечение к исследованиям и совершенствование процесса регулирования. Например, компания поддерживает JOIN-HD, регистр для пациентов ювенильной БГ и ухаживающих за ними лиц, который был недавно запущен Молодежной организацией по болезни Гентингтона. Они также спонсируют проект Европейской ассоциации по болезни Гентингтона “Движение вперед”, который направлен на привлечение большего числа людей из семей с БГ к исследованиям и повышение рекрутинга.

Компания Roche также участвует в работе Регуляторного консорциума по болезни Гентингтона, целью которого является объединение усилий промышленных и научных партнеров для ускорения процесса вывода на рынок лекарств от БГ и учета мнения семей и новых представлений о БГ при принятии решений. “Это действительно важное начинание... в направлении возможности проведения клинических исследований с участием пациентов на ранних стадиях, разработки новых конечных точек и биомаркеров - вещей, которые действительно полезны и необходимы для совместного продвижения вперед, чтобы попытаться решить эти вопросы, связанные с регуляторными аспектами. И это происходит в сотрудничестве с Critical Path Institute, FDA и CHDI”.

Что касается непосредственного участия в новых направлениях исследований в области БГ, компания Roche недавно объявила о партнерстве между приобретенной ею компанией Spark Therapeutics, занимающейся генной терапией, и небольшой

биотехнологической компанией NeuExcell. В [предыдущей статье Buzz](#) рассказывалось об этой работе, которая направлена на преобразование вспомогательных клеток головного мозга в нейроны, которые потенциально могут заменить утраченные из-за БГ. Компания Roche также поддерживает множество образовательных и благотворительных мероприятий через пациентские организации по всему миру.

Основная мысль

Как и все члены сообщества, мы в HDBuzz глубоко опечалены тем, что исследование GENERATION-HD1 не показало положительных результатов. После разговора с сотрудниками компании Roche, получив представление об их участии и стремлении извлечь как можно больше уроков из этого печального результата, мы почувствовали себя немного лучше. Следите за новостями на HDBuzz, чтобы узнать больше о томинерсене, а также о других интересных исследованиях в области БГ.

Авторы не сообщают о конфликте интересов. Для получения более подробной информации о политике распространения информации перейдите в наш раздел [ЧаВо...](#)

ГЛОССАРИЙ

плацебо Плацебо — это фиктивное лекарство, не содержащее активных ингредиентов. Эффект плацебо — это психологический эффект, который заставляет людей чувствовать себя лучше, даже если они принимают таблетку, которая не работает.

АСО — тип лечения методом сайленсинга (глушения) генов, при котором специально разработанные молекулы ДНК используются для выключения гена.

© HDBuzz 2011-2025. Вся информация с HDBuzz может распространяться бесплатно с ссылкой на источник, согласно Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz не является источником медицинских рекомендаций. Подробная информация - на сайте hdbuzz.net

Сформировано 17 мая 2025 — Загружено с <https://ru.hdbuzz.net/312>