

В поисках надежды: обновленные данные исследования GENERATION-HD1 компании Roche

На этой неделе сообщество по БГ получило первые результаты остановленного исследования, проводимого компанией Roche, GENERATION-HD1 по томинерсену, который снижает уровень гентингина. HDBuzz рассказывает о том, что они обнаружили и что будет дальше.



Публикация [Dr Leora Fox](#) и [Dr Rachel Harding](#) 22 января 2022

Под редакцией [Dr Rachel Harding](#) | Перевод [Dr Yury Seliverstov](#)
Первоначально опубликовано 21 января 2022

2 0 января компания Roche представила ряд долгожданных данных, полученных в ходе исследования томинерсена в рамках исследования GENERATION-HD1, препарата, снижающего уровень гентингина. Хотя исследование не достигло своих ключевых целей, а слишком частое введение препарата могло даже ухудшить состояние пациентов, новые результаты дали нам некоторые основания надеяться, что томинерсен все же может принести пользу некоторым пациентам с БГ. В частности, более молодые пациенты с менее тяжелыми симптомами, возможно, прошли исследование лучше, чем другие. По этой причине компания Roche продолжит разработку томинерсена, протестировав его в новом исследовании II фазы.

Что мы знали

Roche является одной из многих компаний, разрабатывающих препараты, снижающие уровень гентингина, в надежде, что эти новые лекарства могут быть использованы для лечения людей с болезнью Гентингтона (БГ). Препараты, снижающие уровень гентингина, должны делать именно то, что написано на их этикетке; они используют ряд различных химических эффектов для снижения уровня белка гентингина. У людей с БГ вырабатывается другая форма белка гентингина, которая не работает должным образом и может оказывать токсическое воздействие на головной мозг и организм. Идея терапии, снижающей уровень гентингина, заключается в том, что уменьшение количества его токсичной формы может замедлить прогрессирование или уменьшить симптомы у людей с БГ. Препарат компании Roche называется томинерсен, и он исследовался в рамках клинического исследования фазы 3 под названием GENERATION-HD1, в котором приняли участие около 800 человек из разных стран.



Roche разбила данные на различные сегменты, известные как подгруппы, разделив участников на четыре группы в зависимости от их возраста (старше или младше 48 лет) и значения САР (высокое или низкое значение САР).

В марте 2021 года сообщество пациентов с БГ получило очень печальное известие о том, что введение препарата в исследовании GENERATION HD1 должно быть прекращено. Это решение было принято по рекомендации независимого комитета по мониторингу данных (также называемого IDMC), который рассмотрел данные еще до того, как их увидели ученые компании Roche, врачи или участники исследования. Решение было принято потому, что анализ показателей участников исследования примерно через год после его начала показал отсутствие всякой пользы от применения препарата, а у тех, кто получал наиболее частое введение дозы (каждые 8 недель), казалось, дела шли еще хуже.

Дозирование было прекращено почти год назад, так почему же так долго не было обновлений? Когда исследование закончилось, все данные, образцы и снимки головного мозга необходимо было собрать почти из 100 различных исследовательских центров, чтобы обработать и проанализировать. Это нелегко далось компании Roche, и мы знаем, что ожидание было мучительным для сообщества пациентов с БГ. В прошлом году мы встретились с представителями компании Roche, чтобы обсудить этот процесс и то, что они надеются извлечь из полученных данных. Вчера мы получили первое представление о результатах анализа данных, который длился почти год.

Что мы надеемся узнать из полученных данных

Когда специалисты IDMC и затем ученые компании Roche впервые проанализировали вместе все собранные данные, они увидели, что люди, получавшие томинерсен каждые 16 недель, имели примерно такие же показатели, как и те, кто не получал препарат, а те, кто получал томинерсен каждые 8 недель, имели худшие результаты, чем те, кто не получал препарат. Короче говоря, исследование GENERATION-HD1 не

достигло своей цели — замедления прогрессирования БГ — оно не достигло первичных конечных точек. Именно поэтому введение препарата было прекращено. Однако многие исследователи компании Roche и представители сообщества пациентов с БГ хотели узнать, мог ли препарат оказаться полезным для какой-либо подгруппы пациентов.

HDBuzz получал обратную связь от многих представителей сообщества пациентов с БГ, которые считают, что участие в исследовании пошло им или членам их семей на пользу. Поскольку исследование было двойным слепым (ни участники, ни врачи не знали, получал ли человек препарат или нет), невозможно узнать, были ли эти предполагаемые улучшения вызваны эффектом плацебо (случайностью) или тем, что препарат действительно замедлил прогрессирование БГ. Могли ли некоторые люди получить пользу от томинерсена, несмотря на то, что в целом исследование не достигло конечных точек? Участники исследования относились к категории людей с “ранними” симптомами, но у разных людей они проявлялись по-разному. Возможно, их возраст, количество САГ-повторов или симптомы могли повлиять на то, как они отреагировали на препарат?

Чтобы попытаться ответить на эти вопросы, исследователи компании Roche провели анализ полученных данных, разделив участников на четыре различные группы в зависимости от их возраста (больше или меньше 48 лет) и показателя САР (высокий или низкий балл САР). Балл САР — это показатель, используемый врачами и учеными, который учитывает возраст человека и число САГ-повторов. Это один из способов оценить, насколько человек уже испытал негативное воздействие мутантного гена БГ на протяжении прошедшей жизни. Таким образом, пожилые люди с большим числом САГ-повторов будут иметь более высокие значения САР, и, скорее всего, у них будут более выраженные симптомы, чем у молодых людей с более низкой оценкой САР. Разделив данные прямо посередине по возрасту (моложе или старше 48 лет) и количеству баллов САР (меньше или больше медианы всех участников), компания Roche сформировала четыре группы для анализа. Это были: низкий возраст/низкий САР, низкий возраст/высокий САР, высокий возраст/низкий САР и высокий возраст/высокий САР. В каждой из этих групп компания Roche сравнивала плацебо с людьми, получавшими препарат каждые 8 или 16 недель.

Что мы теперь знаем

В этом исследовании, помимо многих других показателей, оценивались два ключевых показателя. Они известны как cUHDRS (объединенная унифицированная шкала оценки болезни Гентингтона) и TFC (общая функциональная способность), и они включают в себя тесты и заключения о двигательных и мыслительных способностях человека. В каждой из четырех групп все, кто получал томинерсен каждые 8 недель, имели худшие показатели cUHDRS и TFC по сравнению с теми, кто не получал препарат,

независимо от их возраста или оценки САР. Хотя серьезных нежелательных явлений не наблюдалось, ясно, что слишком частое введение томинерсена может быть вредным в долгосрочной перспективе.

Для тех, кто получал томинерсен каждые 16 недель, картина была несколько более обнадеживающей, но более сложной. Из всех четырех групп только участники группы с низким возрастом/низким значением САР (моложе 48 лет и, вероятно, с меньшей симптоматикой) могли получить небольшую пользу от томинерсена: их показатели cUHDRS и TFC после более чем года терапии томинерсеном оказались немного лучше по сравнению с группой, не получавшей препарат. Однако важно отметить, что это наблюдение НЕ является статистически значимым, оно просто обнадеживающее и требует дальнейшего изучения.

Компания Roche также представила некоторые результаты анализа биомаркеров в образцах цереброспинальной жидкости, собранных в ходе исследования. Уровень мутантного гентингина снизился, как и ожидалось, у участников, получавших томинерсен, причем снижение было более сильным, когда препарат вводился чаще — это известно как “дозозависимый эффект”. Это показывает, что препарат действует так, как было задумано. Другим биомаркером, измерявшимся в ходе исследования, был уровень NfL, повышение которого, как считается, отражает повреждение головного мозга. В старших возрастных группах, получавших томинерсен каждые восемь недель, уровень NfL сначала повысился, но к концу исследования вернулся к исходному уровню. В младших подгруппах наблюдалось лишь очень слабое повышение уровня NfL, если оно вообще было, и все они были близки к исходному уровню к 69-й неделе исследования. В целом, это положительный результат, поскольку он означает, что у молодых людей головной мозг может восстановиться после первоначального стресса, вызванного таким режимом дозирования препарата.

Что мы еще не знаем

В отношении этого исследования остается много вопросов, на которые нет ответов, и Roche продолжит делиться информацией в предстоящих обновлениях. Важно помнить, что на данный момент это лишь частичное раскрытие данных, надеемся, что в будущих презентациях будет больше информации.

«Одним из ключевых моментов, который хотели выяснить многие исследователи в компании Roche и в сообществе по БГ, был вопрос о том, мог ли препарат оказаться полезным для определенной подгруппы пациентов.»

Один очень важный вопрос, на который мы до сих пор не знаем ответа, это то, почему томинерсен вызывал более сильное течение заболевания у людей в группе 8-недельного дозирования. Обсуждается множество идей, но убедительных доказательств пока нет.

Еще одной областью для дальнейшего изучения являются данные визуализации головного мозга, полученные в ходе исследования. В результатах анализа, представленных 20 января, ученые рассмотрели изменения в объеме части головного мозга под названием хвостатое ядро, которое, как правило, уменьшается по мере прогрессирования БГ. Они также обратили внимание на размер желудочков, в которых циркулирует жидкость по всему головному мозгу. Похоже, что в подгруппе людей с молодым возрастом и низким значением CAP, получавших самую низкую дозу препарата, объем хвостового ядра сохранился, что может быть хорошим сигналом. Однако эти данные трудно интерпретировать, поскольку объемы желудочков тоже увеличились, что может свидетельствовать о таких негативных явлениях, как воспаление или гибель клеток головного мозга в районе желудочков. Эти данные требуют дальнейшего анализа.

Однако самое главное это то, что хотя разработка томинерсена и будет продвигаться вперед, мы все еще не знаем, сможет ли он замедлить или остановить симптомы БГ.

Выводы

В целом, эти данные обнадеживают, поскольку позволяют предположить, что томинерсен все же может принести определенную пользу при БГ, особенно для молодых пациентов с более низкими значениями CAP. Этот положительный момент и побудил компанию Roche принять решение сделать шаг назад и провести новое исследование томинерсена фазы II. Важно помнить, что эти результаты были получены в ходе дополнительного post-hoc анализа; исследование GENERATION-HD1 было разработано для изучения возможных преимуществ томинерсена у всех участников, а не в этих подгруппах. Исследование III фазы в целом не достигло своих ключевых целей, поэтому мы должны подходить к представленным результатам с осторожным оптимизмом.

Тем не менее, мы можем быть уверены, что основные выводы, сделанные в ходе остановленного исследования, помогут не только в подготовке следующего исследования томинерсена, но и других исследований по снижению уровня гентингина. Оглядываясь назад, можно сказать, что одним из основных критических замечаний к дизайну исследования GENERATION-HD1 была его однократная высокая доза (120 мг), которая, как мы теперь знаем, оказалась слишком высокой при введении препарата каждые 8 недель. Более того, похоже, что подгруппа людей с молодым возрастом и низким значением CAP, участвовавшая в исследовании, действительно характеризуется более устойчивым к различным стрессам головным мозгом, поскольку они смогли перенести высокую дозу томинерсена каждые 16 недель и, возможно, даже получили от этого пользу. Это позволяет предположить, что изучение режимов введения с более низкими дозами или менее частым введением в этой группе пациентов может стать лучшей стратегией, и это будет основной целью следующего исследования II фазы.

Наиболее интересным выводом из анализа, которым поделились вчера сотрудники Roche, является то, что на ранних стадиях БГ у томинерсена есть перспективы для изучения в противоположность полному прекращению его применения. Микаэла Винкельманн, президент Немецкого общества БГ (Deutsche Huntington Hilfe), назвала сегодняшнюю презентацию результатов исследования “светом в конце тоннеля” для небольшой группы людей, страдающих БГ. И хотя в центре внимания компании Roche в ближайшем будущем может оказаться узкая категория людей с БГ, это не исключает возможности того, что томинерсен или другие препараты, снижающие уровень гентингина, могут принести пользу гораздо более широкой популяции.

Что будет дальше с томинерсеном

Очень важно помнить, что весь представленный анализ считается “post hoc”. Это означает, что исследование не было разработано для того, чтобы ответить на вопросы, которые сейчас задает Roche, разделив собранные данные на более мелкие группы, поэтому мы должны воспринимать все эти выводы с большой горстью соли. Чтобы более точно определить, действительно ли томинерсен полезен для людей с молодым возрастом и низким значением САР, компания Roche планирует провести еще одно исследование II фазы. Никаких подробностей об этом пока не сообщается, но мы обязательно будем держать вас в курсе.

Анализ имеющихся данных все еще продолжается, и мы надеемся, что компания Roche расскажет о своих дополнительных результатах на конференции CHDI Palm Springs Therapeutics Conference, которая состоится в конце февраля. HDBuzz будет вести прямую трансляцию всех презентаций на этой конференции, так что следите за новостями.

Рейчел Хардинг не имеет конфликтов, о которых можно было бы заявить. Леора Фокс работает в Американском обществе болезни Гентингтона, которое имеет связи и соглашения о неразглашении с фармацевтическими компаниями, включая Roche. Эд Уайлд входит в руководящий комитет исследования GENERATION-HD1 компании Roche; он ответил на научные запросы по показателю САР и объему желудочков, но не принимал участия в написании или редактировании статьи. [Для получения более подробной информации о политике распространения информации перейдите в наш раздел ЧАВО...](#)

ГЛОССАРИЙ

Общая функциональная способность — стандартизированная шкала оценки функций при БГ, используемая для оценки способности работать, распоряжаться

финансами, выполнять домашние обязанности и задачи по самообслуживанию.

воспаление — активация иммунной системы, которая, как считается, вовлечена в процесс развития БГ.

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.

© 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 16 мая 2025 — Загружено с <https://ru.hdbuzz.net/316>