



# یافتن روزنه امید: یک به روزرسانی از داده های کارآزمایی GENERATION-HD1 شرکت راش

اولین دور از یافته های کارآزمایی متوقف شده کاهش هانتینگتین تومینرسن ، GENERATION-HD1، که توسط راش اجرا می شد، این هفته با جامعه هانتینگتون به اشتراک گذاشته شد. HDBUZZ توضیح می دهد که آنها به چه چیزی دست پیدا کرده اند و چه چیزی در مرحله بعد است.

14 سپتامبر  
2023

ترجمه شده توسط Hamze Rahmani

توسط Dr Rachel و Dr Leora Fox Harding

ویراستاری شده توسط Dr Rachel Harding

در ابتدا در تاریخ 21 ژانویه 2022 منتشر شده است

در 20 ژانویه، راش مجموعه ای از داده های مورد انتظار را از آزمایش GENERATION-HD1 تومینرسن، یک داروی کاهش دهنده هانتینگتین، به اشتراک گذاشت. اگرچه این کارآزمایی به اهداف کلیدی خود نرسید و دوز مکرر بیش از حد ممکن است حتی بیماران را بدتر کند، یافته های جدید دلایلی را به ما داده است تا امیدوار باشیم که تومینرسن همچنان می تواند برای افراد خاصی با بیماری هانتینگتون مفید باشد. به ویژه، شرکت کنندگان جوان تر با علائم کمتر شدید ممکن است در کارآزمایی بهتر از سایرین عمل کنند. به همین دلیل، راش به توسعه تومینرسن با آزمایش آن در کارآزمایی فاز دوم جدید ادامه خواهد داد.

## آنچه می دانستیم

راش یکی از شرکت هایی است که در مورد درمان های کاهش دهنده هانتینگتین تحقیق می کند، با این امید که از این داروهای جدید برای درمان افراد مبتلا به بیماری هانتینگتون (HD) استفاده شود. امیدواریم داروهای کاهش دهنده هانتینگتین دقیقاً همان کاری را که دانشمندان می گویند روی هانتینگتین انجام دهند. آنها از تعدادی ترنندهای شیمیایی مختلف برای کاهش سطح پروتئین هانتینگتین استفاده می کنند. افراد مبتلا به هانتینگتون شکل متفاوتی از پروتئین هانتینگتین می سازند که به درستی کار نمی کند و ممکن است اثرات سمی در مغز و بدن داشته باشد. ایده پشت درمان های کاهش دهنده هانتینگتین این است که کاهش میزان پروتئین سمی می تواند علائم را در افراد مبتلا به هانتینگتون کاهش دهد یا بهبود بخشد. داروی راش "تومینرسن" نام دارد و در فاز 3 کارآزمایی بالینی ای به نام GENERATION-HD1 که نزدیک به 800 شرکت کننده در بسیاری از مناطق در کشورهای مختلف داشت، مورد بررسی قرار گرفت. در مارس 2021، جامعه هانتینگتون این خبر بسیار غم انگیز را دریافت کرد که مرحله تعیین دوز در آزمایش GENERATION HD1 باید متوقف شود. این بر اساس توصیه های کمیته مستقل نظارت بر داده ها (که IDMC نیز نامیده می شود) بود که داده ها را حتی قبل از اینکه هیچ یک از دانشمندان، پزشکان یا مناطق آزمایشی راش مشاهده نکرده باشند، بررسی کردند. این تصمیم به این دلیل گرفته شد که تجزیه و تحلیل شرکت کنندگان در حدود یک سال پس از آزمایش نشان داد که این دارو هیچ فایده ای ندارد و به نظر می رسد افرادی که بیشترین دوز را (هر 8 هفته) دریافت می کردند، در واقع بدتر شده اند. دوز تقریباً یک سال پیش متوقف شد، پس چرا برای به روزرسانی آن اینقدر طول کشیده است؟ خوب، وقتی کارآزمایی به پایان رسید، تمام داده ها، نمونه ها و تصاویر مغز باید از

نزدیک به 100 مکان مختلف جمع‌آوری شوند تا پردازش و تجزیه و تحلیل شوند. این برای راش دستاورد بزرگی نیست و ما می‌دانیم که انتظار برای جامعه هانتینگتون دردناک بوده است. ما سال گذشته با نمایندگان راش یک نشست برگزار کردیم تا در مورد این روند و آنچه که آنها امیدوار بودند از داده‌ها به دست آورند، بحث کنیم. دیروز، اولین نگاه اجمالی به یافته‌های آنها از نزدیک به یک سال تجزیه و تحلیل داده‌ها داشتیم.

## آنچه امیدواریم از داده‌ها بدانیم

هنگامی که IDMC و سپس دانشمندان راش ابتدا تمام داده‌ها را با هم تجزیه و تحلیل کردند، متوجه شدند که افرادی که تومینرسن را هر 16 هفته دریافت می‌کردند، تقریباً مشابه کسانی بودند که دارو را دریافت نکردند و افرادی که هر 8 هفته تومینرسن دریافت کردند، بدتر از کسانی اند که دارو را دریافت نکردند. به طور خلاصه، آزمایش GENERATION-HD1 در هدف خود برای کاهش سرعت پیشرفت هانتینگتون موفق نبود و به نقطه پایانی اولیه خود نرسید. به همین دلیل مرحله تعیین دوز دارو متوقف شد. با این حال، یکی از چیزهای کلیدی که بسیاری از دانشمندان در راش و در جامعه هانتینگتون می‌خواستند بدانند این بود که آیا این دارو ممکن است برای زیر مجموعه‌ای از بیماران مفید بوده باشد یا خیر. HDBuzz از بسیاری از افراد در جامعه هانتینگتون شنیده است که احساس می‌کردند خود یا یکی از اعضای خانواده از حضور در کارآزمایی سود برده‌اند. از آنجایی که کارآزمایی دوسوکور بود (نه شرکت‌کنندگان و نه پزشکان مطالعه نمی‌دانستند که آیا یک فرد دارو مصرف می‌کند یا خیر)، غیرممکن است که بدانیم آیا این بهبودها به دلیل اثر دارونما بوده، شانسی و تصادفی بوده یا به دلیل مصرف دارو بوده است. آیا افراد خاصی می‌توانستند از تومینرسن سود ببرند، حتی اگر کارآزمایی در کل به نقطه پایانی خود نرسید؟ در نظر گرفته شد که شرکت‌کنندگان در کارآزمایی دارای علائم "اولیه" بودند، اما این علائم از فردی به فرد دیگر متفاوت بود. شاید سن، تعداد CAG یا علائم آنها می‌تواند در نحوه واکنش آنها به دارو تفاوت ایجاد کند؟ در تلاش برای پاسخ به این سؤالات، دانشمندان راش با تقسیم کردن شرکت‌کنندگان به چهار گروه مختلف بر اساس سن (بالتر یا کمتر از 48 سال) و نمره CAP (نمره CAP بالا در برابر پایین) به برش داده‌های آزمایشی پرداختند. امتیاز CAP معیاری است که توسط پزشکان و دانشمندان مورد استفاده قرار می‌گیرد که سن فرد و تعداد تکرار CAG را در نظر می‌گیرد. این یکی از راه‌های تخمین تحت تاثیر قرار گرفتن یک فرد در طول زندگی با اثرات مضر ژن جهش یافته هانتینگتون است. بنابراین افراد مسن‌تر با تعداد CAG بالاتر، نمرات CAP بالاتری خواهند داشت و به احتمال زیاد علائم پیشرفته‌تری نسبت به افراد جوان‌تر با نمره CAP پایین‌تر خواهند داشت. راش با تقسیم داده‌ها به وسط بر اساس سن (زیر یا بالای 48 سال) و امتیاز CAP (کمتر یا بیشتر از میانگین همه شرکت‌کنندگان)، چهار گروه را برای تجزیه و تحلیل ایجاد کرد. اینها عبارتند از: سن پایین CAP، سن پایین CAP بالا، سن بالا CAP پایین و سن بالا CAP بالا. راش دارونما را با افرادی که هر 8 یا 16 هفته یکبار در هر یک از این گروه‌ها دارو مصرف می‌کردند، مقایسه کرد.



راش داده ها را به بخش های مختلف به نام زیر گروه تقسیم می کند و شرکت کنندگان را بر اساس سن آنها (بالتر یا کمتر از 48 سال) و امتیاز CAP (نمره CAP بالا در مقابل پایین) به چهار گروه تقسیم می کند.

## آنچه اکنون می دانیم

دو نتیجه کلیدی در این کارآزمایی، علاوه بر بسیاری از آزمایشات اکتشافی دیگر اندازه گیری شد. اینها با نامهای CUHDRS (مقیاس رتبه بندی بیماری هانتینگتون یکپارچه ترکیبی) و TFC (طرفیت عملکردی کل) شناخته می شوند و آزمایشها و گزارشهای مربوط به حرکت و تواناییهای تفکر فرد را ترکیب می کنند. در هر یک از چهار گروه، همه افرادی که تومینرسن را هر 8 هفته یک بار دریافت می کردند، در مقایسه با افرادی که دارو را دریافت نکردند، صرف نظر از سن یا نمره CAP، نمره های CUHDRS و TFC بدتری داشتند. اگرچه هیچ عارضه جانبی خطرناکی مشاهده نشد، اما واضح است که دادن مکرر تومینرسن می تواند در دراز مدت مضر باشد. برای کسانی که تومینرسن را هر 16 هفته دریافت می کردند، تصویر کمی امیدوارکننده تر بود - اما پیچیده تر. از میان چهار گروه، تنها شرکت کنندگان در گروه سن پایین CAP (زیر 48 سال و احتمالاً کمتر علامت دار) ممکن است از مزایای تومینرسن بهره مند باشند: نمرات CUHDRS و TFC آنها پس از بیش از یک سال مصرف تومینرسن در مقایسه با گروهی که دارو را دریافت نکردند کم کن است کمی بهتر بوده باشد. با این حال، توجه به این نکته مهم است که این مشاهدات از نظر آماری معنادار نیست، فقط امیدوارکننده است و مستلزم مطالعه بیشتر است. راش همچنین برخی از یافته های خود را از تجزیه و تحلیل نشانگرهای زیستی خود از نمونه های مایع نخاعی جمع آوری شده در طول مطالعه ارائه کرد. سطوح هانتینگتین جهش یافته در شرکت کنندگانی که تومینرسن دریافت کردند، همانطور که انتظار می رفت کاهش یافت، زمانی که آن را به دفعات بیشتر تجویز می کردند شدیدتر کاهش یافت - این به عنوان "وابستگی به دوز" شناخته میشود. این نشان می دهد که دارو همان کاری را که برای آن طراحی شده است انجام می دهد. یکی دیگر از نشانگرهای زیستی اندازه گیری شده در این مطالعه NFL بود که تصور می شود سطوح بالاتر آن منعکس کننده آسیب به مغز است. در گروه های سنی بالاتر که هر 8 هفته یک بار تومینرسن مصرف می کردند، سطح NFL در ابتدا افزایش یافت، اما در پایان کارآزمایی به سطح پایه کاهش یافت. فقط افزایش بسیار خفیف، در صورت وجود، NFL برای زیرگروه های جوان تر مشاهده شد و همه تا هفته 69 نزدیک به پایه بودند. در کل این یافته مثبتی است زیرا به این معنی است که در افراد جوان تر مغز می تواند از چالش اولیه این نوع دوز دارو بهبود یابد.

## چیزی که هنوز نمی دانیم

سوالات بی پاسخ زیادی در مورد این آزمایش وجود دارد و راش به اشتراک گذاری اطلاعات در به روزرسانی های آتی ادامه خواهد داد. مهم است که به خاطر داشته باشید که در حال حاضر این فقط یک افشای جزئی داده است، امیدواریم اطلاعات بیشتری در ارائه های بعدی مطرح شود. یک سوال بسیار مهم بی پاسخ این است که ما هنوز نمی دانیم دقیقاً چرا تومینرسن در گروه دوز 8 هفته ای افراد را بیشتر بیمار می کرد. ایده های زیادی در حال بحث است اما هنوز شواهد قطعی وجود ندارد. حوزه دیگری برای کاوش بیشتر، داده های تصویربرداری مغزی است که در این آزمایش جمع آوری شده است. در تجزیه و تحلیل ارائه شده در 20 ژانویه، دانشمندان به تغییرات در حجم بخشی از مغز به نام دم (caudate) نگاه کردند که با پیشرفت هانتینگتون کوچکتر می شود. آنها همچنین به اندازه بطن ها، جایی که مایع در سراسر مغز در گردش است، نگاه کردند. به نظر می رسد که حجم دم برای زیرگروه سن پایین CAP پایین که کمترین دوز دارو را دریافت کرده اند حفظ شده است که می تواند نشانه خوبی باشد. با این حال، تفسیر این داده ها دشوار است، زیرا حجم بطن ها نیز افزایش یافته است، که می تواند موارد منفی مانند التهاب یا از دست دادن سلول های مغزی اطراف بطن ها را نشان دهد. این داده ها باید بیشتر تحلیل شوند. مهمتر از همه، اگرچه تومینرسن به جلو حرکت می کند، ما هنوز نمی دانیم که آیا می تواند علائم هانتینگتون را کاهش دهد یا متوقف کند.

# پیام اصلی

به طور کلی، این داده ها دلگرم کننده هستند، زیرا نشان می دهند که تومینرسن هنوز هم می تواند مزایای در هانتینگتون داشته باشد، به ویژه برای بزرگسالان جوان با نمرات CAP پایین تر. این روزنه امید چیزی است که باعث شده راس تصمیم بگیرد یک گام به عقب بردارد و فاز دوم آزمایشی جدیدی از تومینرسن را اجرا کند. مهم است که به خاطر داشته باشید که این تحلیل ها بعد از این واقعیت اتفاق افتاده است که GENERATION-HD1 برای بررسی مزایای احتمالی تومینرسن در همه شرکت کنندگان طراحی شده است، نه در این زیر گروه ها. کارآزمایی فاز سوم به طور کلی به اهداف کلیدی خود نرسید، بنابراین باید با خوش بینی محتاطانه به این نتایج پس از وقوع نزدیک شویم. با این اوصاف، می توانیم اطمینان داشته باشیم که یافته های کلیدی حاصل از کارآزمایی متوقف شده نه تنها به شکل گیری آزمایش بعدی تومینرسن، بلکه سایر آزمایش های کاهش دهنده هانتینگتون کمک می کند. در گذشته، یکی از انتقادات کلیدی به طراحی کارآزمایی GENERATION-HD1، تک دوز بالای آن (120 میلی گرم) بود - که اکنون می دانیم که وقتی هر 8 هفته یک بار داده می شد، خیلی زیاد بود. علاوه بر این، به نظر می رسد که زیر گروه سن پایین CAP پایین در کارآزمایی، انعطاف پذیری بیشتری در مغز خود دارند، زیرا آن ها می توانستند دوز بالای تومینرسن را هر 16 هفته تحمل کنند و حتی ممکن است از آن سود برده باشند. این نشان می دهد که بررسی دوز با مقدار یا تعداد کمتر در این جمعیت می تواند استراتژی بهتری باشد و این یک هدف اصلی برای آزمایش فاز دوم بعدی خواهد بود. هیجان انگیزترین نتیجه تحلیلی که دیروز دانشمندان راس به اشتراک گذاشتند این است که نه تنها توقف کامل بلکه مسیری رو به جلو برای تومینرسن در هانتینگتون بسیار اولیه وجود دارد. Michaela Winkelmann، رئیس انجمن هانتینگتون آلمان (دوچه هانتینگتون هیلف) ارائه داده های امروزی را به عنوان "نوری در انتهای تونل" برای گروه کوچکی از جامعه هانتینگتون توصیف کرد. و اگرچه تمرکز راس در آینده نزدیک ممکن است نشان دهنده بخش محدودی از جمعیت هانتینگتون باشد، اما این احتمال را رد نمیکند که تومینرسن یا سایر داروهای کاهش دهنده هانتینگتون بتواند برای گروه بسیار گسترده تری مفید باشد.

## گام بعدی تومینرسن

بسیار مهم است که به یاد داشته باشید که همه این تجزیه و تحلیل ها "پسا هوک" در نظر گرفته می شوند. این بدان معناست که کارآزمایی در واقع برای پاسخ به سوالاتی که راس اکنون می پرسد با تقسیم داده ها به گروه های کوچکتر طراحی نشده است، بنابراین ما باید همه این یافته ها را با کمی ارفاق بپذیریم. راس برای تعیین دقیق تر اینکه آیا تومینرسن در واقع در افراد سن پایین CAP پایین مفید است یا خیر، برنامه کارآزمایی فاز دوم دیگری را دارد. هنوز جزئیاتی در این مورد منتشر نشده است اما مطمئناً شما را در جریان خواهیم گذاشت. تجزیه و تحلیل بیشتر داده های موجود هنوز در حال انجام است و امیدواریم در کنفرانس CHDI شرکت دارویی پالم اسپرینگز که قرار است در پایان فوریه برگزار شود، اطلاعات بیشتری از راس در مورد یافته های اضافی آنها بشنویم. HDBUZZ تمام سخنرانی های این کنفرانس را به صورت زنده توییت می کند، بنابراین لطفاً با ما همراه باشید.

---

ریچل هاردینگ هیچ تضادی برای اعلام ندارد. لورا فاکس برای انجمن بیماری هانتینگتون آمریکا کار می کند که با شرکت های داروسازی از جمله راس روابط و قراردادهای عدم افشای اطلاعات دارد. اد وایلد در کمیته راهبری آزمایشی راس GENERATION-HD1 است. او به سوالات علمی در مورد نمرات CAP و حجم بطنی پاسخ داد، اما هیچ ورودی به نوشتن یا ویرایش مقاله نداشت. برای اطلاعات بیشتر در مورد خط مشی افشای ما، به سوالات متداول ما مراجعه کنید...

---

**پروتئین هانتینگتین** پروتئین تولید شده توسط ژن هانتینگتون  
**نقطه پایانی اولیه** سوال اصلی که در یک کارآزمایی بالینی پرسیده می شود  
**کارآزمایی بالینی** آزمایش‌هایی با برنامه‌ریزی بسیار دقیق برای پاسخ به سؤالاتی خاص که در مورد  
چگونگی تأثیر دارو بر انسان طراحی شده‌اند  
**تکرار CAG** کشش DNA در ابتدای ژن هانتینگتون که حاوی توالی CAG است که بارها تکرار شده  
است و در افرادی که به هانتینگتون مبتلا می شوند به طور غیر طبیعی طولانی است.  
**دارونما** دارونما یک داروی قلبی است که هیچ ماده فعالی ندارد. اثر دارونما یک اثر روان‌شناختی  
است که باعث می‌شود افراد حتی اگر قرص‌هایی مصرف می‌کنند که موثر نباشد، احساس بهتری  
داشته باشند.  
**التهاب فعال** شدن سیستم ایمنی، تصور می‌شود در روند بیماری هانتینگتون نقش دارد.  
**فاز 3** مرحله توسعه یک درمان جدید که در آن کارآزمایی‌های بالینی با استفاده از بیماران زیادی  
انجام می‌شود تا مشخص شود آیا درمان مؤثر است یا خیر  
**تأثیر** معیاری برای اینکه آیا یک درمان مؤثر است یا خیر  
**بطن** فضاهاى طبیعى پر از مایع در مغز.

---

© HDBuzz 2011-2024. اشتراک‌گذاری محتوای HDBuzz تحت Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License رایگان است.

HDBuzz منبع توصیه‌های پزشکی نیست. برای اطلاعات بیشتر [hdbuzz.net](https://hdbuzz.net) را ویزیت کنید  
در تاریخ 9 ژانویه 2024 ایجاد شده است — از <https://fa.hdbuzz.net/316> دانلود شده است