



اخبار ناامیدکننده از نوارتیس: تعلیق مرحله تعیین دوز در کارآزمایی VIBRANT-HD

HDBuzz با ناراحتی این خبر را به اشتراک می‌گذارد که کارآزمایی VIBRANT-HD برای داروی خوراکی کاهش‌دهنده هانتینگتین، براناپلام، برای ایمنی شرکت‌کنندگان به‌طور موقت به حالت تعلیق درآمده است.

ویراستاری شده توسط Dr Jeff Carroll

21 ژوئیه
توسط Dr Leora Fox 2023

ترجمه شده توسط Hamze Rahmani

در ابتدا در تاریخ 8 اوت 2022 منتشر شده است

مطالعه VIBRANT-HD در اوایل سال 2022 آغاز شد و یک آزمایش طولانی مدت در مورد یک داروی کاهش‌دهنده هانتینگتین به نام براناپلام بود که می‌توانست به صورت خوراکی مصرف شود. روز دوشنبه، 8 آگوست، مطلع شدیم که به توصیه یک کمیته مستقل که بر داده‌های آزمایشی نظارت می‌کند، مرحله تعیین دوز به طور موقت به حالت تعلیق درآمده است. این تصمیم به دلیل علائمی است که نشان می‌دهد برخی از شرکت‌کنندگانی که براناپلام مصرف می‌کنند ممکن است مشکلات جدیدی در اعصاب خود داشته باشند که به عنوان نوروپاتی محیطی شناخته می‌شود. بیاید بیشتر در مورد آنچه اتفاق افتاد و آنچه در آینده رخ میدهد صحبت کنیم.

ژن هانتینگتون و تلاش برای کاهش هانتینگتین

بیماری هانتینگتون یک بیماری ژنتیکی است، به این معنی که از نسلی به نسل دیگر در خانواده‌ها منتقل می‌شود. جهش ژنتیکی که باعث هانتینگتون می‌شود در ژنی به نام هانتینگتین رخ می‌دهد که یک دستور RNA معیوب تولید میکند و در نهایت پروتئین هانتینگتین بسیار طولانی‌ای را تولید میکند. اعتقاد بر این است که این پروتئین برای سلول‌های مغز مضر است و باعث بیماری و در نهایت از بین رفتن آنها می‌شود و این منجر به بسیاری از علائم مختلف هانتینگتون می‌شود.

در حدود یک دهه گذشته، رویکردهای جدید برای درمان هانتینگتون بر روی تکنیکی به نام کاهش هانتینگتین متمرکز شده است که هدف آن کاهش میزان پروتئین مضر هانتینگتین در مغز بیماران هانتینگتون است. تا کنون، آزمایش‌هایی که روی افراد آزمایش شده‌اند، بسیار تهاجمی بوده‌اند و برای ورود به مغز نیاز به تزریق مکرر ستون فقرات یا جراحی مغز دارند. با این حال، Novartis اخیراً یک آزمایش بالینی را آغاز کرده است (<https://en.hdbuzz.net/323>) یک داروی کاهش‌دهنده هانتینگتین که می‌تواند یک بار در هفته به صورت خوراکی مصرف شود.

براناپلام و وعده‌ی کاهش هانتینگتون به صورت خوراکی

داستان براناپلام و آزمایش VIBRANT-HD با بیماری متفاوتی به نام SMA آغاز شد که کودکان را تحت تاثیر قرار می دهد. SMA نیز ژنتیکی است. باعث بدتر شدن ضعف عضلانی در نوزادان و خردسالان می شود و در نهایت در عرض چند سال بیمار را از پای در می آورد.

براناپلام در ابتدا به عنوان یک درمان ژنتیکی برای SMA توسعه یافت. این به عنوان یک تعدیل کننده اتصال شناخته می شود - اساساً به این معنی است که می تواند اختلاط مجدد دستور RNA برای ژن درگیر در SMA را هدایت کند و عملکرد پروتئین را بازیابی کند. در یک پیچ و تاب شگفت انگیز از علم Novartis کشف کرد که براناپلام همچنین می تواند بر دستور RNA برای هانتینگتین تأثیر بگذارد و در این مورد منجر به تولید کمتر هانتینگتین شود.

در تابستان 2021، زمانی که گزینه های درمانی ژنتیکی بیشتری برای کودکان مبتلا به SMA در دسترس قرار گرفت، Novartis تصمیم گرفت توسعه براناپلام را برای کودکان مبتلا به SMA متوقف کند و تلاش های خود را بر بزرگسالان مبتلا به هانتینگتون متمرکز کند. این تصمیم توسط داده های موجود در حیوانات مدل هانتینگتون و آزمایش های ایمنی اولیه براناپلام در بزرگسالان سالم پشتیبانی شد. هیجان ایجاد شده در جامعه هانتینگتون پیرامون امکان درمان خوراکی کاهش دهنده هانتینگتین و فاز 2 آزمایشی VIBRANT-HD در اوایل سال 2022 آغاز شد.

خبر غم انگیز هفته

آزمایش VIBRANT-HD با شرکت 75 نفر با علائم اولیه هانتینگتون در بیش از 20 نقطه در سراسر جهان برنامه ریزی شده بود. اهداف اصلی این مطالعه آزمایش ایمنی و توانایی دارو در کاهش هانتینگتین اندازه گیری شده در مایع نخاعی است. برنامه آزمایش دوزهای بالا و پایین براناپلام بود که هر کدام به صورت مایع یک بار در هفته به مدت چهار ماه مصرف می شد. از اوایل سال 2022، فقط اولین گروه از شرکت کنندگان کارآزمایی را آغاز کرده بودند. تقریباً شامل 25 نفر بود که حدود 20 نفر براناپلام با دوز پایین و 5 نفر دارونما مصرف می کردند.

امروز فهمیدیم که مرحله تعیین دوز در کارآزمایی به دلایل ایمنی متوقف شده است. ما دقیقاً به اصل مطلب می پردازیم: براناپلام علائمی را نشان می دهد که می تواند برای سیستم عصبی مضر باشد. این موضوع توسط یک کمیته مستقل نظارت بر داده ها (DMC) گروهی از ارزیابان که به داده ها دسترسی دارند، مدت ها قبل از اینکه پزشکان، بیماران یا حامی مطالعه (Novartis) از نتایج آن مطلع شوند، تعیین شد. این یک روش مهم و استاندارد در اکثر آزمایش های دارویی است و دقیقاً به همین دلیل است - برای ایمن نگه داشتن شرکت کنندگان در صورت بروز مشکلات.

توصیه به تعلیق مرحله تعیین دوز در این مطالعه به طور خاص بر اساس علائمی بود که براناپلام ممکن است باعث آسیب به اعصاب خارج از مغز و نخاع شود که به عنوان نوروپاتی محیطی شناخته می شود. شواهد به دست آمده از معاینات عصبی، مطالعات هدایت عصبی، و ارزیابی علائم هانتینگتون، و همچنین اندازه گیری سطح پروتئینی به نام NfL در خون، همه به برخی نگرانی ها اشاره می کند که برخی از بیماران ممکن است آسیب عصبی جدیدی را در اندام های خود تجربه کنند.

سپس چه اتفاقی می افتد؟

در یک مدت فوری، هرکسی که در کارآزمایی شرکت می کند، درمانی را که برایش تعیین شده است، متوقف خواهد کرد. با این حال، از آنها خواسته می شود که به قراردادهای مطالعاتی برنامه ریزی شده خود که شامل جمع آوری خون و مایع نخاعی و آزمایشات سلامت اعصاب است، ادامه دهند. اساساً، مطالعه ادامه خواهد

یافت، اما بدون براناپلام یا دارونما، و شرکت کنندگان از نظر سایر علائم ایمنی به دقت تحت نظر خواهند بود. این برای درک تا حد امکان در مورد اثرات براناپلام بر بزرگسالان مبتلا به هانتینگتون ضروری است.

همچنین ممکن است افرادی وجود داشته باشند که قرار بود در آزمایش VIBRANT-HD شرکت کنند، چه با دوز کم و چه با دوز بالاتر - این افراد مطالعه را آغاز نخواهد کرد. شرکت کنندگان و پزشکان فعلی تا پایان مطالعه بی اطلاع (کور) خواهند ماند، به این معنی که هنوز نمی‌دانند چه کسی دارو یا دارونما مصرف کرده است.

این برای براناپلام و کاهش هانتینگتون به چه معناست؟

اساساً، این تعلیق آزمایشی راهی برای محافظت از شرکت کنندگان در برابر خطرات احتمالی بیشتر برای سیستم عصبی آنها است. همچنین به این معنی است که Novartis باید یک قدم به عقب بردارد، زمانی را برای تجزیه و تحلیل و یادگیری بیشتر از داده‌ها اختصاص دهد و تعیین کند که آیا ادامه آزمایش براناپلام منطقی است یا خیر.

ممکن است این دارو واقعاً برای افراد مبتلا به هانتینگتون ایمن نباشد، و حرکت رو به جلو یک گزینه نیست. از سوی دیگر، ممکن است بتوان از دوز کمتر استفاده کرد، یا ممکن است براناپلام بر برخی شرکت کنندگان متفاوت از دیگران تأثیر گذاشته باشد. این احتمال اخیر شبیه روشی است که شرکت راش در یک گروه خاص از مردم آزمایشی جدید (<https://en.hdbuzz.net/316>) برای داروی تومینرسن، کاهش دهنده هانتینگتون، انجام خواهد داد.

این یک ناامیدی فوق العاده است که براناپلام برای بزرگسالان مبتلا به هانتینگتون بسیار خطرناک تر از حد انتظار است. البته این امر به ویژه برای اولین شرکت کنندگان شجاع آزمایشی در VIBRANT-HD سخت خواهد بود. اما این خبر همه افراد جامعه را تحت تأثیر قرار می‌دهد که نسبت به اولین داروی خوراکی کاهش دهنده هانتینگتون که در افراد آزمایش می‌شود امیدوار بودند.

با این اوصاف، این خبر دلیلی برای چشم پوشی از امید به کاهش هانتینگتون - و نه حتی در کاهش هانتینگتون با داروی خوراکی نیست. براناپلام در ابتدا برای درمان یک بیماری متفاوت طراحی شده بود و اگرچه میزان هانتینگتون را کاهش می‌دهد، ممکن است دلایل دیگری نیز وجود داشته باشد که به عنوان "اثرات خارج از هدف" شناخته می‌شود. در حال حاضر یک داروی خوراکی کاهش دهنده هانتینگتون در آزمایشات بالینی وجود دارد - این دارو PTC-518 نام دارد و توسط شرکت PTC Therapeutics در حال توسعه است. بر اساس داده‌های منتشر شده توسط این شرکت، آن دارو ممکن است خواص دارویی ایده آل تری نسبت به براناپلام داشته باشد. نکته مهم این است که PTC-518 تجمع بیشتری را در مغز نسبت به بقیه بدن نشان می‌دهد و مغز هدف اصلی درمان هانتینگتون است. ما مشتاقانه منتظر به روزرسانی‌های PTC پس از تحلیل نتایج براناپلام هستیم، اما امیدواریم که آزمایش آن‌ها ادامه یابد، اگر کارشناسان احساس کنند که احتمالاً ایمن است.

سپاسگزاری و حرکت رو به جلو

فراتر از این داروهای خوراکی، حوزه وسیعی از افرادی وجود دارد که روی رویکردهای مختلف برای کاهش هانتینگتون کار می‌کنند و آزمایشات بالینی در حال انجام توسط شرکت Wave و شرکت یونیکور انجام می‌شود و مطالعه بعدی شرکت راش هم در مراحل برنامه ریزی است. همچنین چند کنفرانس مهم تحقیقاتی هانتینگتون در تابستان و پاییز امسال نزدیک است، و مطمئناً اخبار هیجان انگیزی برای به اشتراک گذاشتن از مطالعات بالینی هانتینگتون و آزمایشگاه‌های تحقیقات پایه در سراسر جهان وجود دارد.

شکی نیست که این روز سختی برای جامعه هانتینگتون است و برای کسانی از ما که امیدوار بودند که داروهای کاهش دهنده هانتینگتین یک درمان موثر برای هانتینگتون باشد. اما، همانطور که اغلب می‌گوییم، علم تجمعی است، و اگر ما آن را به درستی انجام دهیم، حتی شکست در کلینیک می‌تواند بیش از آنچه قبل از شروع آزمایش می‌دانستیم به ما بیاموزد.

کل جامعه به شرکت کنندگان در مطالعه VIBRANT-HD بدهی هنگفتی بدهکار است. آنها به سرعت برای مطالعه ثبت نام کردند، و مشارکت آنها ما را قادر ساخت تا در اسرع وقت به این نقطه - هر چند ناامیدکننده - برسیم. مشارکت فداکارانه آنها طراحی مطالعه بعدی را قادر می‌سازد تا درس‌های آموخته شده در VIBRANT-HD را در نظر بگیرد و ما را به روزی نزدیک کند که درمان‌های موثری برای هانتینگتون داشته باشیم.

دکتر لورا فاکس در انجمن بیماری هانتینگتون آمریکا کار می‌کند که با شرکت‌های ذکر شده در این مقاله از جمله Novartis ارتباط دارد برای اطلاعات بیشتر در مورد خط مشی افشای ما، به سوالات متداول ما مراجعه کنید...

واژه نامه

پروتئین هانتینگتین پروتئین تولید شده توسط ژن هانتینگتون

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.

درمانی درمان

اتصال برش دادن پیام‌های RNA، برای حذف مناطق غیر کدکننده و اتصال به مناطق کدکننده. **تاثیر** معیاری برای اینکه آیا یک درمان موثر است یا خیر

© 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 را ویزیت کنید در تاریخ 13 ژانویه 2024 ایجاد شده است — از <https://fa.hdbuzz.net/328> دانلود شده است