

来自罗氏和Ionis公司的悲伤消息-反义寡核苷酸临床 (ASO) 试验提前中止

来自罗氏和Ionis令人失望的消息,三期临床试验提前被叫停



Dr Jeff Carroll 和 **Dr Rachel Harding** 撰写 | 2021年3月23日 | **Xi Cao** 译制

Dr Leora Fox 编辑



今天，罗氏和Ionis公司宣布，他们正在亨廷顿病患者身上进行的大型ASO临床试验已经提前停止，这是一个令人悲伤的消息。虽然到目前为止还没有具体的安全性相关的问题被发现，但是试验已经提前停止了。这意味着什么呢？

背景-这个试验在做什么？

罗氏和Ionis公司开发了tominersen，这是一种被称为反义寡核苷酸的药物，简称为ASO。ASO疗法能够降低特定蛋白质分子的水平，这是通过干扰我们身体细胞制造这种蛋白质的遗传信息来实现。在tominersen的案例中，这种ASO药物干扰了亨廷顿蛋白的遗传信息。tominersen治疗降低了亨廷顿蛋白的正常和突变版本的水平。

这不是tominersen的第一个临床试验。在进入临床3期试验之前，tominersen首先在一个1/2期的临床试验中进行了测试，并对它的安全性进行了评估，研究也显示它在HD患者中能够降低亨廷顿蛋白水平。目前这项临床3期试验（也称为GENERATION-HD1试验）的目的是确定tominersen是否有效，意味着除了评估它能不能降低更多患者的亨廷顿蛋白，也要看它能不能帮助改善HD患者的症状。

发生了什么？

2021年3月22日，罗氏公司的一份新闻稿披露，根据独立数据监测委员会（IDMC）的建议，tominersen的第三阶段研究已经暂停。这个委员会是一个独立的专家小组，他们从研究开始就一直在监测研究数据。这些数据监测委员会在临床试验中发挥着非常重要的作用——他们的工作是作为中立方，观察试验产生的数据，他们对试验结果不感兴趣。因此，按照设计，这些委员会完全独立于参与研究的患者、医生和制药公司。他们唯一的工作就是定期监督临床试验，以确定试验是不是应该继续开展。

总的来说，这些委员一般看两类问题——第一，临床试验有没有出现任何意外的安全性问题？比如说，如果所有接受临床试验药物治疗的人都开始出现一些非常奇怪的症状，这个委员会就会发现这一点，并下令停止试验。其次，这些委员会能够决定正在开展的临床试验是不是看起来极不可能对参与试验的患者带来任何益处。

例如，之前几种其它药物的HD研究也因为这种数据监测委员会的数据分析而被叫停过，因为数据显示病人极不可能从试验药物中受益。如果人们的HD症状明显没有好转，那么对于患者服用实验药物的风险和收益分析就发生了变化，可能就不再值得继续试验。

我们现在知道什么

重要的是，在未来几周和几个月，要记住我们目前所知道的是非常有限的。我们从罗氏新闻稿中了解到的所有重要信息都来自下面几句话：“这项决定是基于一个非盲独立数据监测委员会（iDMC）对三期临床研究数据的有计划的审查结果。iDMC根据研究治疗对试验参与者的潜在益处/风险状况提出了建议。在对本研究数据的回顾中，没有tominersen的安全风险信号被发现。”

这告诉我们几件事情。首先，没有新的“安全风险信号”——这意味着试验中的患者没有新的不良医疗事件。举个例子，如果服用该药的患者有突发性心脏病发作（没有！！），如果有这种情况，这个在新闻稿里肯定会告诉我们。然而这次新闻稿里没有提到，所以，值得庆幸的是，参与试验的人们还没有出现任何可怕的新副作用。

其次，新闻稿说，他们决定停止试验是因为“试验治疗对研究参与者的潜在受益/风险情况”。那么，既然没有出现可怕的新副作用，临床试验受益/风险状况又会发生什么变化呢？目前，我们还不知道原因。然而，如果我们假设说，这可能是药物让HD症状恶化了。或者，再假设说这种药物不能改善HD的症状，那么这一点，在那些有权获得所有试验数据的人看来，显而易见的是如果治疗的效果并不明确，那就不值得冒险让人们去尝试一种新药。

重要的是，现在连罗氏和Ionis公司的研究人员都不知道这些假设性问题的答案。但是，当这样的事情发生时，独立委员会必须做出自己的决定，并立即告知大家。所以，在你听到等多来自HDBuzz的报道之前，请不要理会其它的噪音——因为有很多我们目前不知道的信息。

哪些是我们不知道的？什么时候会有这些问题的答案呢？

为什么罗氏会通过这个不详细的新闻稿来告诉大家呢？不幸的是，一般临床试验因为类似这种情况导致暂停的时候，制药公司的常规做法是尽快发一个初步的新闻稿。这既可以让患者群体了解情况，也可以防止人们在接收信息和抛售公司股票等等的时候时耍花招。

例如，在今天的新闻发布后，Ionis公司的股票下跌了近19%，价值损失超过10亿美元。坏人可能会误用早一步获得的这些信息。

对于患者群体来说，这意味着当我们听到这样的坏消息时，从最初的警告到了解具体发生了什么事情之间总是有一个比较长时间差。这会是非常的沮丧，但事情就是这样发展的。

降低亨廷顿蛋白是个坏主意吗？

我们可能会看到很多关于降低亨廷顿蛋白是否是个坏主意的讨论，这是应该讨论的。根据我们当时掌握的所有科学知识，我们认为开展这项临床试验是正确的。而且我们现在有了一个新的设定点，我们知道我们可以降低HD患者的亨廷顿蛋白。因此，当我们设计下一个试验时——以后将会有更多

的试验——我们不会回到原点，而是会从这一点开始，也就是我们知道降低患者的亨廷顿蛋白是可能的。

下一步会发生什么？

在我们看到数据之前，我们无法预测接下来会发生什么。但这里有一些想法肯定会被讨论：首先，我们是否应该尝试更早地开始治疗HD患者，甚至在他们出现更严重的症状之前？第二，我们是否应该尝试只降低突变亨廷顿蛋白（正如Wave公司正在进行的临床试验所做的那样）？第三，和这次试验相比，我们应该试着降低更多还是更少的亨廷顿蛋白？像世界各地的其他HD科学家一样，现在Ionis公司和罗氏的人应该都在谈论这个问题。

感谢患者、医生和公司

这次临床试验是一项艰巨的任务。自愿参加这些早期试验的HD患者永远是患者社群的英雄，他们自己承担了巨大的风险，代表了整个HD社群。实验室的研究人员，无论是在Ionis还是罗氏，都是不知疲倦地工作，以设计可能的最佳药物进行试验。每个在世界各地的HD诊所工作的人都在不遗余力地检测这种药物是否有效。所有参与的人——HD家庭、科学家和医生——都希望得到另一个结果，但我们这次没有得到。

向前

毫无疑问，这对HD社群是一个悲伤的一天。HDBuzz和你一样感到悲伤和失望。但这次试验的开展将有助于我们更好地理解如何设计下一次试验，我们从这次挫折中学到的东西将为全球HD研究界提供宝贵的信息。而我们HD社群-包括HD家庭和科学家-已经不断证明我们可以一起克服困难，所以让我们再来一次。我们会一直坚持，直到HD对我们自己和我们所爱的人不再是个威胁。

Leora Fox博士在美国亨廷顿病协会工作，该协会与包括罗氏在内的制药公司有关系并签订了保密协议。雷切尔·哈丁博士和杰夫·卡罗尔博士没有利益冲突要声明。想了解更多关于本站公开制度的信息，请看常见问题解答。

HDBuzz2011-2021. HDBuzz内容在创作共享许可证下免费共享。

HDBuzz不提供医疗建议。了解更多请访问hdbuzz.net

于2021年9月18日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/300>下载

此文还没有被翻译，它是以原文发表的语言刊登的，我们正在尽快翻译所有内容。