

שאלות ותשובות על המחקר של חברות ROCHE-ו IONIS

האם התרופה עליה מדובר יכולה לעזור למישהו שכבר חולה? אני יודעת שבמחקר נמצאה ירידה ברמת החלבון המוטנטי אבל אילו שכבר חולים וכבר נפגעו האם זה יעזור להם? האם זה יעזור לחולים חדשים?

תשובה: הנמכת רמת הגן המוטנטי היא בשורה נפלאה אך אינה מרפא. נראה לי שצריך להתמקד בציפיות ריאליות- כלומר לראות בכך טיפול משמעותי. הרף של ריפוי הוא גבוה מדי! אנחנו לא יודעים לרפא איידס או סכרת, אבל התקדמות הרפואה הפכה מחלות אילו לברות ניהול ושליטה. התקדמות הוא תהליך איטי. לאחר שאמרנו זאת, אנחנו חושבים שלהנמכת רמת החלבון המוטנטי עם IONISHTTX יש פוטנציאל של השפעה חיובית גם לאחר שהחלו תסמיני המחלה. לא נדע זאת לבטח, עד שלא יתבצע מחקר גדול וארוך יותר. במחקר שהסתיים זה עתה, הטיפול ניתן לאנשים רק למשך 4 חודשים וזה זמן קצר מדי כדי להעריך אם יש לתרופה השפעה על הסימפטומים.

במהלך המחלה, יש תאי מוח שמתים ויש תאי מוח שניזוקים. תאי מוח שמתו לא ניתן להחליף. אבל אלו שניזוקו ועדיין חיים אולי ישתפרו בעקבות השימוש בתרופה. ההשערה היא שככל שנתחיל את הטיפול מוקדם יותר כך יעלה הרווח ממנו. עם זאת, כרגע לפחות, ההשערה היא שבטווח הארוך מי שכבר בשלבי מחלה מתקדמים, ההתדרדרות במצבו לא תיעצר גם אם ישתמש בתרופה. גם את ההשערה הזו נצטרך לבחון במחקרי המשך ארוכי טווח.

מה הצעדים הבאים, שיאפשרו מוקדם ככל האפשר, שימוש בטיפול זה גם לחולים אחרים? מתי? היכן? כיצד? האם ינסו את התרופה על יותר אנשים? אם כן, למתי זה מתוכנן?

תשובה: בשלב הבא יערך מחקר ארוך יותר שיכלול מדגם גדול יותר ומטרתו העיקרית לבחון האם התרופה יעילה בהאטת קצב התקדמות המחלה. חברת ROCHE עוסקת בתכנון המשך המחקר ואנו מקווים בחודשים הקרובים לשמוע על כך. אם אתה חולה הנטינגטון או בסיכון לחלות במחלה יש לי 3 עצות עבורך:

1. ודא שאתה נמצא במעקב במרפאת הנטינגטון עם עניין במחקר כך שאם יחשפו מתנדבים למחקר הם ידעו עליך.
2. הרשם לתוכנית ENROLLHD (בארץ עדיין לא זמין). זה בסיס נתונים רחב שממנו מגייסים מתנדבים למחקרים קליניים.
3. טפל בעצמך! שמור על מועדי הביקור במרפאה, שמור על קשר עם רופא המשפחה, או כל מומחה אחר שמלווה אותך. השאר פעיל מבחינה גופנית ואכול מזון בריא. אם חו"ח מצבך מדרדר פנה מיד להתייעצות אולי יש עוד דברים חדשים בקנה.

מתי לדעתך ניתן יהיה לרכוש את התרופה לאנשים שאובחנו כנשאי הגן או שיש להם סימפטומים למחלה? מה הקריטריונים כדי שאוכל להשתתף במחקר המשך וכמה חולים הוא יכלול?

תשובה: אני מעריך שמחקר המשך יתחיל בסוף 2018 או בתחילת 2019. זה אולי נידמה כהמון זמן אבל לתכנן ולהכין מחקר שיכלול מאות משתתפים ועשרות מרכזי מחקר דורש זמן. חברות ROCHE-ו IONIS וכן צוותי חוקרים עובדים במרץ על מנת להתחיל את המחקר הבא מהר ככל האפשר. להערכתי, ברגע שהמחקר יתחיל הוא ימשך 3 עד 4 שנים. אולי זה נידמה לכם כהמון זמן, אבל התקופה הזו נחוצה כדי להוכיח אם אכן התרופה יעילה ומשפיעה לטובה על מהלך המחלה. התסריט הגרוע ביותר הוא אם לא ניתן למחקר מספיק זמן, ונקבל תוצאות שליליות בגלל מרכיב הזמן. מצד שני, אם התרופה תוכיח שהיא טובה ויעילה, הרבה מעבר למצופה, ייתכן וניתן יהיה לקצר את משך המחקר. אם תתקבלנה התוצאות הרצויות, תצטרך חברת רושה לטפל ברישום ואישור השימוש בתרופה, כך שהזמן הכולל עד שנראה תרופה שמישה, יכול להמשך אפילו ל-5 עד 6 שנים ואולי אף יותר, בהנחה שלא יתגלעו קשיים בלתי צפויים. לגבי השאלה של נקודת הזמן - קשה להיות כן ולענות ביושר על שאלה זו, מה גם שלחוקרים ולמדענים יש נטייה להמעיט בהערכת הזמן של תהליכי המחקר והיישום. אני מאוד אצטער אם זה ייקח יותר משש שנים, ויכול להבטיח לכם נאמנה שאנו כחוקרים נותנים 100% מעצמנו כדי לקדם את המחקר. אני רוצה לחזור ולציין שיייתכן ולאורך זמן לא נמצא שהתרופה יעילה בהאטת קצב המחלה או בהנמכת חומרת הסימפטומים שלה אילו יכולות להיות בשורות רעות אבל צריך ללמוד גם מהן כדי להתקדם הלאה. בכל מקרה זה לא ישנה את הנחת היסוד שהגן או החלבון המוטנטיים הם יעדי המחקר העיקריים בתחום של מחלת הנטינגטון.

האם זה טיפול גם בהנטינגטון של גיל הילדות?

תשובה: במחקר הנוכחי נבדקו חולים רק מגיל 25 ומעלה. אבל החלבון המוטנטי נוכח הן אצל בוגרים והן אצל חולים צעירים. לכן אני מניח שזה טיפול שאמור לעבוד גם אצל חולי הנטינגטון מתחת לגיל 18. מצד שני, צריך לזכור שהנטינגטון של גיל הילדות הוא אגרסיבי יותר ומהיר בהתקדמותו, וכן שמוח של ילד או נער, פגיע ורגיש יותר להשפעות לוואי של תרופות ולכן אולי גם אם התרופה תהיה יעילה לא נוכל להשתמש בה כטיפול לחולים צעירים. אני יכול להבטיחך, שטיפול בחולי הנטינגטון של גיל הילדות הוא בעדיפות ראשונה אצל כל מי שמעורב במחלה.

האם חולים שהשתתפו במחקר ממשיכים לקבל את הטיפול?

תשובה: כן!! 46 החולים שהשתתפו במחקר הוזמנו להמשיך ולקבל את התרופה, גם כאלו שבמחקר עצמו קיבלו תרופת דמה. הסיבות לכך הן:

- להגיד להם תודה על כך שלקחו על עצמם את הסיכון להיות בני האדם הראשונים בעולם שהסכימו לקבל תרופה זו.
- כל מי ששתתף במחקר חלוץ מעין זה הוא גיבור שתורם לשינוי בעולם, וכל מי שהשתתף במחקר הזה הוא גיבור וחלוץ בקהילת ההנטינגטון.
- לאסוף יותר מידע, בעיקר לגבי מידת הבטיחות של התרופה לאורך זמן. הם לא יוכלו להתנדב לשלב הבא של המחקר שיהיה כמובן ארוך יותר.

אני חושבת שהרבה אנשים בחרו שלא לעבור את האבחון הגנטי, כי אחרי הכל אין הרבה מה לעשות כשאומרים לך שאתה נושא את הגן המוטנטי. אם לא אובחנה המחלה האם תוכל לקבל את הטיפול?

תשובה: ללכת להיבדק היא החלטה מאוד אישית ומאוד קשה ואני לא רוצה לשכנע אף אחד להיכנס לתהליך הזה. זה משהו שצריך להעלות עם בני משפחה, אנשים קרובים לך ויועץ גנטי. לדעתי, השלב הבא של המחקר יכול אנשים שאובחנו כנשאי הגן המוטנטי ויש להם כבר את תסמיני המחלה. ייתכן, והמחקר שיבוא אחר כך יכול אנשים שאובחנו כנשאי הגן אך עדיין ללא סימפטומים ושאת כדי לבחון אם התרופה יכולה לעצור או למנוע את הופעת המחלה. כלומר, מי שירצה אז להיות חלק מהמחקר יצטרך לעבור את האבחון הגנטי. עדיין אין צפי ותהליך תכנון של שלב עתידי זה.

אני אומר בפירוש - ההודעה לעיתונות שפורסמה אינה סיבה ללכת לאבחון גנטי. אם נגיע לשלב בו יתקיימו מחקרים שמטרתם מניעת המחלה, ואם יידרש כתנאי מוקדם אבחון גנטי, יש מספיק זמן להיערך לכך. יש דבר אחד שאתה יכול לעשות וזה להירשם בבסיס הנתונים של ENROLLHD כבן משפחה בסיכון. כך תוכל לקבל מידע על גיוס מתנדבים למחקרים קליניים שונים. זה נכון גם לגבי יצירת קשר עם מרכז רפואי שמתמחה בטיפול במחלה ועוסק גם במחקרים אודותיה.

באיזה שלב של המחלה תינתן התרופה? האם זה יינתן לאנשים שהם נשאי הגן ועדיין אין להם סימפטומים? לפי הבנתי (ותקן אותי אם אני טועה) ככל שהחלבון פעיל יותר במוח, תסמיני המחלה מתגברים.

תשובה: אנו מעריכים שהמחקר הבא יכול אנשים בשלבי המחלה הראשוניים. אולם, יש כעת גם תהליך של חשיבה לגבי המשך המחקרים שבהן תיבדק ההשערה שהתרופה אמורה למנוע הופעת סימפטומים אצל נשאי הגן שעדיין אין להם תסמינים של המחלה. אנחנו לא יודעים כמה מוקדם נכון לתת את התרופה ומתי היא באמת יעילה. ייתכן שבעתיד ההחלטה לגבי מתי לתת את התרופה ובאיזה מינון תהיה קשורה לאבחון של רמת החלבון המוטנטי בנוזל השדרה וכן במדדים אחרים (ביו מרקרים), אבל לפני שנגיע לחלק היישומי יש צורך לבחון את הסוגיות הללו במחקרים קליניים.

אני מבין שהמחקר מראה שמדובר בתהליך בטוח בתרופה ללא תופעות לוואי ואולי אף רמזים לכך שהיא תורמת להאטת המחלה. האם בשלב הבא יבדקו שאלות כמו לתת את התרופה דרך הפה? לצמצם את מספר ההזרקות לעמוד השדרה? לדוגמה, אם אתה מקבל פעם בשנה זריקה לעמוד השדרה המותני זה דבר אחד ואם אתה מקבל זריקה פעם בשבוע זה לא סביר.

תשובה: כל מי שעוסק במחקר הזה מעוניין מצד אחד לייצר משטר של קבלת תרופות שיהיה יעיל, ומצד שני שיכלול כמה שפחות זריקות לעמוד השדרה. אני מניח שבמחקרים הבאים תיבחן סוגיה זו אבל כרגע אין לי מידע ספציפי על כך.

מעניין אותי לדעת מה יהיו שלבי המחקר הבאים. כמו כן בגישה אופטימית או שמרנית מתי לדעתך זה יהיה טיפול זמין בשוק? האם מוקדם יותר ניתן יהיה לקבל את הטיפול כטיפול חמלה?

תשובה: אם אכן ימצא במחקרים שה- HTTRX אכן מאט את התקדמות המחלה, בגישה אופטימית אני מעריך שזה ייקח 5-6 שנים, בגישה שמרנית 10-12. כמובן שאם נקבל תוצאות מאכזבות הכל צפוי להשתנות. חשוב לזכור שיש עוד תרופות בשלבי פיתוח שונים וישנן דרכים נוספות להאטת או הנמכת רמת החלבון המוטנטי. חלק מהתרופות הללו בשלבי ניסוי קליני ראשוניים וחלק לקראת התחלת ניסוי. עדיין מוקדם לדבר על טיפולי חמלה. ראשית נתמקד בבדיקת התרופה ועד כמה היא עובדת, ולאחר מכן ננסה מוקדם ככל האפשר לטפל באישורה וברישומה.

האם לונדון תמשיך להיות הבסיס למחקר ההמשך או שיכנסו לתמונה מרכזי מחקר נוספים?

תשובה: עדיין לא פורסם אילו מרכזי מחקר יכללו בשלב הבא של המחקר. הציפיה היא למחקר שיכלול מרכזי מחקר ממספר רב של מדינות כולל עוד מרכזי מחקר באנגליה וכמובן לונדון.

לפני מספר שבועות הצטרפתי ל-ENROLLHD. האם כשיורחב המחקר תהיה חובה שלכל משתתף יהיה אבחון גנטי ומידע על מספר חזרות ה- CAG שלו? אם נתתי דם לצורך נתוני הבסיס של ENROLLHD האם זה יספיק לצורך המחקר או שצריך לעבור בדיקת דם בנפרד?

תשובה: תוצאות בדיקת הדם שנמסרה ל-ENROLLHD לעולם לא תימסר לך או למרכז הרפואי בו נרשמת ל-ENROLLHD. רק תוצאות של בדיקות קליניות שעשית במסגרת יעוץ גנטי יוכלו לשמש אותך לצורך השתתפות במחקר עתיד שיעסקו במניעת או האטת המחלה. ראי גם את תשובתי לשאלה 6.

האם לאנשים כמו לבעלי, שנמצאים בשלבים מתקדמים של המחלה יש סיכוי להתנדב למחקר המדהים הזה?

תשובה: פעילות זכויות האדם פאני לו האמר טבעה את האמרה "אף אחד אינו חופשי עד שכולם לא חופשיים". גם אנחנו בקהילה המדעית של מחלת הנטינגטון שואפים לכך שימצאו טיפולים שיתאימו לכל החולים, ולא נרפה ממאמצינו עד שנגיע למצב בו מחלת הנטינגטון אינה מהווה מקור סבל בחיים של מישהו עלי אדמות. אבל המציאות המרה היא, שגם אם חומר כמו HTTRX יוכח כיעיל ביותר, הוא עדיין לא יכול לתקן את הנזקים שכבר הסבה המחלה למוח של החולה. אנו שואפים לבחון את המחלה בספקטרום רחב ככל האפשר. אולם, המחקר הגדול הבא יתמקד באנשים שנמצאים בתחילת המחלה, כדי שיינתן הסיכוי הטוב ביותר להראות שהתרופה גורמת להאטת התקדמות המחלה. לצערנו, יש אנשים שעבורם התרופה תגיע מאוחר מדי ואני מצטער בשבילך, בשביל בעלך ובשביל כל אלה שלא הגענו אליהם בזמן.

אחי נמצא בבסיס נתונים של חולים שמעוניינים להשתתף במחקרים קליניים. האם הוא יקבל את הטיפול הזה?

תשובה: להיות חלק מבסיס נתונים של אוכלוסייה פוטנציאלית למחקר הוא צעד משמעותי וחשוב, אבל אין דרך להבטיח למישהו שהוא ישתתף בעתיד במחקר. כרגע איננו יודעים איפה יתבצע המחקר הבא ואילו משתתפים יגויסו אליו. אנה תני לאחייך את שלוש ההמלצות שפירטתי בתשובה לשאלה 2. יש יותר ממחקר אחד בדרך, ולכן יותר מהדדמנות אחת להשתתף במחקר. גם כל המחקרים האחרים מחפשים תרופה למחלה מהר ככל האפשר.

האם מחירי התרופה יהיו שווים לכל נפש ובהישג יד גם למי שמבוסס בביטוח בריאות ממלכתי?

תשובה: מוקדם מדי להעריך מה תהיה עלות התרופה. אנסה לתת תשובה כללית- לפתח ולחקור תרופות חדשות ובמיוחד כזו כמו HTTRX זה עסק מאוד יקר, מה גם שמעורבת בו טכנולוגיה יקרה (ההזרקה וכו'). מצד שני, אם מחשבים מה העלות של טיפול בחולה הנטינגטון וכמה עולה אובדן ההכנסה והשכר עקב המחלה, נתקרב כנראה לעלויות דומות. חברה לא מפתחת תרופה שאף אחד לא יכול לאפשר לעצמו לקנות אותה- זה נקרא לנהל עסק בצורה שלומיאלית. ההשערה החובבנית שלי היא שהמחיר ייקבע בסופו של דבר כפשרה בין נציגי חברת התרופות (שהיא גם הגוף שמממן את המחקר) לבין נציגי הממשלה ונציגי החברות שיספקו את התרופה.

אתם ואנחנו צריכים להבהיר למקבלי ההחלטות מה העלות הסבירה מנקודת המבט של החולים והמשפחות, אבל את זה נעשה כאשר נדע אם באמת התרופה עובדת.

האם התרופה יעילה גם במחלה 17 SPINOCEREBELLAR ATAXIA TYPE?

תשובה: התרופה ATTRX IONIS אמורה להפחית רק את החלבון המוטנטי הנטינגטין. לכן אינה מתאימה ל- SCA17, למרות שמדובר בשתי מחלות שנראות דומות, הן נגרמות משני חלבונים שונים לחלוטין. התרופה של IONIS שייכת למשפחה של תרופות שעוסקות בטיפולים של השתקת הגנים שבהן מולקולה מעוצבת של DNA משמשת כדי "לכבות" גן מוטנטי שגורם למחלה. באופן תיאורטי, ניתן לפתח תרופות ממשפחה זו ליעדים שהם חלבונים שונים ולכן ייתכן שבעתיד יפתחו תרופות גם למחלות נוספות.