ผลการศึกษา LMTX(R) เฟส 3 ครั้งที่สอง ได้รับการเผยแพร่ในวารสาร Journal of Alzheimer’s Disease

TauRx Therapeutics Ltd รายงานผลการศึกษาฉบับสมบูรณ์จากการวิจัยเฟส 3 ครั้งที่สองของยา LMTX(R) ซึ่งเป็นสารยับยั้งการจับกลุ่มของโปรตีนเทาตัวแรกที่ใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ โดยรายงานดังกล่าวได้รับการเผยแพร่ในวารสาร Journal of Alzheimer’s Disease ฉบับออนไลน์

http://mma.prnewswire.com/media/609663/TauRx_Therapeutics_Logo.jpg

ผลจากการวิจัยครั้งนี้ (TRx-237-005) สอดคล้องกับผลที่ได้จากการวิจัยเฟส 3 ครั้งแรกที่เพิ่งได้รับการเผยแพร่ทางวารสาร The Lancet [(TRx-237-015) Gauthier et al. 2016(1)] สำหรับการรักษาโรคอัลไซเมอร์เล็กน้อยถึงปานกลาง ซึ่งสนับสนุนสมมุตฐานที่ว่า การให้ยา LMTX(R) เพียงอย่างเดียวสามารถรักษาโรคได้ผล โดยอาจให้ยาเพียง 4 mg วันละ 2 ครั้ง

การวิจัยล่าสุด (TRx-237-005) ได้ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา LMTX(R) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์เล็กน้อยจำนวน 800 คน โดยให้ผู้ป่วยได้รับยาปริมาณ 100 mg หรือ 4 mg (ปริมาณยาควบคุม) วันละ 2 ครั้ง ตลอดระยะเวลาการรักษา 18 เดือน

ผลการวิจัยครั้งแรกแสดงให้เห็นผลลัพธ์ที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญในการให้ยา LMTX(R) ปริมาณมากกว่า (75 mg และ 125 mg วันละ 2 ครั้ง) ในลักษณะการให้ยาตัวเดียว เมื่อเทียบกับการให้ยา 4 mg ในลักษณะการให้ยาตัวเดียวหรือใช้เป็นยาเสริมควบคู่กับเทคนิคการรักษาโรคอัลไซเมอร์ที่ได้รับการรับรองอยู่เดิม ในการวิเคราะห์แบบ post hoc อย่างจำเพาะมาก่อน และเมื่อทำการวิเคราะห์เพิ่มเติมก็พบหลักฐานที่สนับสนุนว่าการให้ยาตัวเดียวให้ผลลัพธ์ดีกว่าเมื่อเทียบกับการใช้เป็นยาเสริม ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา 4 mg วันละ 2 ครั้ง

ด้วยเหตุนี้ ก่อนที่จะล็อกฐานข้อมูลและเปิดเผยข้อมูลการรักษา จึงได้มีการปรับการวิเคราะห์ข้อมูลปฐมภูมิของ TRx-237-005 เพื่อประเมินผลการให้ยา LMTX(R) ปริมาณ 100 mg วันละ 2 ครั้งในลักษณะการให้ยาตัวเดียว เปรียบเทียบกับปริมาณยาควบคุม รวมถึงประเมินผลการให้ยาปริมาณ 4 mg วันละ 2 ครั้งในลักษณะการให้ยาตัวเดียว เทียบกับการให้ยาปริมาณเดียวกันในฐานะยาเสริมจากการวิเคราะห์ตามรุ่น (cohort analyses) แบบไม่สุ่ม โดยมีเป้าหมายเพื่อทดสอบว่า ผลการค้นพบจากการวิจัยครั้งแรกนั้นจะยืนยันให้เป็นผลลัพธ์หลักในโครงการวิจัย

อิสระครั้งที่สองได้หรือไม่ โดยมีมาตรการควบคุมอย่างเข้มงวดเพื่อป้องกันความคลาดเคลื่อนเชิงสถิติ

ผลการวิจัยครั้งที่สองก็แสดงให้เห็นผลลัพธ์ที่เหนือกว่าซึ่งสนับสนุนการให้ยา LMTX(R) ตัวเดียว โดยกำหนดค่าเริ่มเปลี่ยนทางสถิติ (statistical threshold) ไว้ที่ $p < 0.025$ ในการทดสอบเปรียบเทียบผลของประสิทธิภาพยาขั้นปฐมภูมิ โดยวัดจากเกณฑ์ ADAS-cog และ ADCS-ADL

ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์เล็กน้อยที่ได้รับยา LMTX(R) ตัวเดียวหรือใช้เป็นยาเสริม ต่างมีภาวะสมองฝ่อทั้งสมอง (วัดจากการทำ MRI scan) ลุกลามในระยะแรกตามที่คาดการณ์ไว้ อย่างไรก็ดี หลังได้รับการรักษาเป็นเวลา 9 เดือน อัตราการเกิดภาวะสมองฝ่อทั้งสมองในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาตัวเดียวได้ปรับตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และพบในกลุ่มเปรียบเทียบที่ประกอบด้วยผู้สูงอายุที่ไม่ได้เป็นโรคอัลไซเมอร์ด้วยเช่นกัน ส่วนในกลุ่มที่ใช้เป็นยาเสริมนั้นปรากฏการลุกลามในกลุ่มผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์เล็กน้อย

ขณะเดียวกัน ผลการค้นพบเพิ่มเติมจากการทำ FDG-PET scan ในการวิจัย TRx-237-005 บ่งชี้ว่า กลุ่มผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วยการใช้ยา LMTX(R) ตัวเดียวนั้น มีอัตราการดูดซึมกลูโคสเข้าสมองกลีบขมับลดลงในระดับที่น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์เล็กน้อยทั่วไป

เมื่อปรับการวิเคราะห์ในลักษณะต่างๆ เพื่อหาข้อแตกต่างทั้งในแง่ของความรุนแรงหรือการวินิจฉัยโรคระหว่างกลุ่มที่รักษาด้วยการใช้ยาตัวเดียวกับกลุ่มที่ใช้เป็นยาเสริมแล้ว ผลลัพธ์ที่ได้ก็ยังคงมีนัยสำคัญ

ศ.คล้อด วิสชิค จากมหาวิทยาลัยอเบอร์ดีน และประธานบริหารของ TauRx Therapeutics Ltd กล่าวว่า “แม้กลุ่มย่อยที่รักษาด้วยยาตัวเดียวในการวิจัย LMTX(R) เฟส 3 ครั้งแรกและครั้งที่สองจะค่อนข้างเล็ก โดยอยู่ที่ 15% และ 20% ตามลำดับ แต่การที่โครงการวิจัยอิสระครั้งที่สองได้ยืนยันผลลัพธ์ที่มีรูปแบบเดียวกันนั้นบ่งชี้ว่า สิ่งนี้ไม่น่าจะเป็นการค้นพบโดยบังเอิญ”

“อัตราการคงอยู่ของการบำบัดรักษา (retention rate) โดยรวมในโครงการวิจัยครั้งที่สองนั้น อยู่ในระดับเท่าๆกันทั้งในกลุ่มที่รักษาด้วยการใช้ยาตัวเดียวกับที่ใช้เป็นยาเสริม ด้วยเหตุนี้ อัตราการหยุดยาที่แตกต่างกันจึงใช้เป็นข้ออธิบายไม่ได้ นอกจากนี้ การที่ได้เห็นผลลัพธ์เดียวกันในโครงการวิจัยครั้งที่สองซึ่งจัดขึ้นแค่ในอเมริกาเหนือ ยุโรปตะวันตก และออสเตรเลีย หมายความว่า โครงการวิจัยครั้งแรกไม่ได้มีความผิดปกติจากการที่มีประเทศที่ไม่ได้เป็นชาติตะวันตกเข้าร่วมด้วย ขณะเดียวกัน การค้นพบผลลัพธ์ในรูปแบบเดียวกันเมื่อดูจากผลลัพธ์ทางคลินิกและภาพวินิจฉัยก็หมายความว่า ผลลัพธ์ดังกล่าวไม่ได้เป็นผลจากยาหลอกในกลุ่มผู้ป่วยที่ร่วมโครงการรักษาเป็นครั้งแรก”

ศ.วิสชิค ให้ความคิดเห็นอีกว่า “แม้ผลลัพธ์เหล่านี้มาจากการวิเคราะห์ตามรุ่นแบบไม่สุ่ม แต่ผลลัพธ์หลายๆอย่างก็ได้ชี้ให้เห็นถึงการรักษาที่ได้ผลจริง ไม่ใช่เพียงข้อแตกต่างระหว่างผู้ป่วยคนที่รับหรือไม่รับการรักษาขั้นพื้นฐาน ผลการวิเคราะห์ที่แสดงให้เห็นการชะลอตัวลงของอัตราการเกิดภาวะสมองฝ่อนั้น เป็นการวิเคราะห์แบบก่อนและหลังการรักษา ซึ่งผู้ป่วยที่รักษาด้วยการใช้ยาตัวเดียวนั้นเปรียบเทียบผลลัพธ์กับตัวผู้ป่วยเอง ไม่ขึ้นอยู่กับการเปรียบเทียบ

กับกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้เป็นยาเสริม นอกจากนี้ เรายังเริ่มมีความเข้าใจพื้นฐานทางเภสัชวิทยาเกี่ยวกับปฏิกิริยาเชิงลบระหว่างตัวยา LMTX(R) กับเทคนิคการรักษาขั้นพื้นฐาน เพราะเราได้เห็นสิ่งเดียวกันนี้เกิดขึ้นในสัตว์ทดลองขณะศึกษาเรื่องการจับกลุ่มของโปรตีนเทา”

“ผลลัพธ์ที่สำคัญนี้สนับสนุนการรักษาด้วยโปรตีนเทาในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์” จอร์จ เพอร์รี คณบดีคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเท็กซัสในซานอันโตนิโอ และบรรณาธิการบริหารของ Journal of Alzheimer’s Disease กล่าว

กอร์ดอน วิลค็อก ศาสตราจารย์เกียรติคุณสาขาชราภาพวิทยา และนักวิจัยทางการแพทย์ระดับอาวุโสประจำ Nuffield Department of Clinical Neurosciences มหาวิทยาลัยอ๊อกซฟอร์ด ซึ่งเป็นผู้นำในการศึกษาครั้งนี้ กล่าวว่า “ข้อมูลเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่า เราจำเป็นต้องทำการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเพิ่มเติม เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการใช้ LMTX(R) ปริมาณต่ำ ในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการรักษาใดๆ”

การทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจะเกิดขึ้นในอีกไม่นานนี้ โดยจะเป็นการเปรียบเทียบการให้ยา LMTX(R) ปริมาณ 4 mg วันละ 2 ครั้ง กับการให้ยาหลอกในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่ไม่ได้รับการรักษาอื่นๆ (สารยับยั้งโคลีนเอสเตอเรส และ/หรือ เมแมนทีน)

ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับการเผยแพร่ผลการวิจัย TRx-237-005 ใน Journal of Alzheimer’s Disease
https://content.iospress.com/download/journal-of-alzheimers-disease/jad170560?id=journal-of-alzheimers-disease%2Fjad170560

เกี่ยวกับการวิจัย TRx-237-005

การวิจัยเฟส 3 นี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมราว 800 คน โดยเป็นการทดลองแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และอำพรางสองฝ่าย ในสถานที่ทดลอง 98 แห่ง ใน 12 ประเทศ ผลของประสิทธิภาพยาขั้นปฐมภูมิถูกให้คะแนนจาก Alzheimer’s Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-Cog) และ Alzheimer’s Disease Co-operative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL) ขณะที่ผลขั้นทุติยภูมิครอบคลุมถึงการเปลี่ยนแปลงปริมาตรสมอง (วัดด้วย MRI) เพื่อประเมินผลของการรักษาโดยพิจารณาจากความฝ่อของสมอง และการเปลี่ยนแปลงในการดูดซึมกลูโคสเข้าสมอง (วัดด้วย FDG-PET) เพื่อประเมินผลปฏิกิริยาการทำงานของสมอง การทดลองนี้เป็นการทดลอง LMTX(R) เฟส 3 ครั้งที่สองสำหรับรักษาโรคอัลไซเมอร์ซึ่งได้รับความสนใจอย่างมากในปี 2559

เกี่ยวกับโรคอัลไซเมอร์

โรคอัลไซเมอร์ (AD) เป็นโรคทางสมองที่ค่อยๆเกิดขึ้นและก่อให้เกิดความเสียหายต่อเซลล์ประสาท ซึ่งเป็นเซลล์พิเศษของระบบประสาทที่ทำหน้าที่ไหลเรียงข้อมูล ความคิด และความทรงจำในสมอง เมื่อเซลล์ประสาทเสียหายก็จะทำให้สูญเสียความทรงจำและการใช้เหตุผล ซึ่งกระทบต่อความสามารถในการสื่อสารทางสังคมและการทำงาน ปัจจุบันยังไม่มีวิธีหยุด ชะลอ หรือป้องกันกระบวนการเสื่อมของสมองที่มาจากโรคอัลไซเมอร์ ยาที่มีอยู่ในปัจจุบัน

สามารถรักษาอาการได้เพียงชั่วคราวเท่านั้น(2)

เกี่ยวกับสารยับยั้งการจับกลุ่มของโปรตีนเทา

สารยับยั้งการจับกลุ่มของโปรตีนเทา (TAI) ของ TauRx เกิดจากการศึกษาค้นคว้ามานานกว่า 30 ปี TAI ทำงานโดยการคลายขดโปรตีนเทาที่พันกันอันเป็นสาเหตุของภาวะสมองเสื่อม จึงสามารถชะลอและอาจหยุดการสูญเสียความจำได้(3) โดย TAI รุ่นแรก ได้แก่ rember(R) คือเมทิลไทโอนิเนียมคลอไรด์ (เมทิลีนบลู) กลั่นบริสุทธิ์ขั้นสูง ซึ่งเคยถูกนำไปใช้รักษาโรคต่างๆ ขณะที่ LMTX(R) เป็นสารในสภาพลดหลั่นและคงที่ของเมทิลไทโอนิเนียม ซึ่งสามารถดูดซึมได้ดีกว่าและทนกว่าเมทิลีนบลู

เกี่ยวกับ TauRx Therapeutics Ltd

TauRx Therapeutics Ltd เป็นบริษัทในเครือ TauRx Pharmaceuticals ซึ่งแยกออกมาจากมหาวิทยาลัยอเบอร์ดีนในสกอตแลนด์ บริษัทก่อตั้งขึ้นในปี 2545 ในสิงคโปร์ โดยมีเป้าหมายเพื่อพัฒนาการรักษาและการวินิจฉัยใหม่ๆ สำหรับโรคเกี่ยวกับภาวะเสื่อมของประสาท เช่น สารยับยั้งการจับกลุ่มของโปรตีนเทา LMTX(R) ซึ่งโจมตีเส้นใยที่ผิดปกติของโปรตีนเทาที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ประสาทในสมองอันเป็นสาเหตุของการเกิดขดโปรตีนเทา ทั้งนี้สำนักงานใหญ่ของ TauRx อยู่ในสิงคโปร์ และมีศูนย์วิจัยหลักอยู่ในอเบอร์ดีน รับชมข้อมูลเพิ่มเติมได้ที่ http://www.taurx.com

อ้างอิง

1. Gauthier S, et al. Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer’s disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial. The Lancet 2016, 388:2873-84.
2. Alzheimer’s Association. 2015 Alzheimer’s disease facts and figures. Available at: http://www.alz.org/facts/downloads/facts_figures_2015.pdf Accessed 20 October 2017.
3. Wischik CM, et al. Tau-aggregation inhibitor therapy for Alzheimer’s disease. Biochem Pharmacol 2014; 88:529-39.

ที่มา: TauRx Therapeutics Ltd