Sorry mensen, maar de PRIDE-HD studie toont NIET aan dat Pridopidine de voortgang van de ziekte van Huntington vertraagt.

HDBuzz helpt beweringen van de zojuist aangekondigde resultaten van de pridopidine PRIDE-HD studie te ontrafelen

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 26 oktober 2016
Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Vik Hendrickx
Origineel gepubliceerd op 30 september 2016

Een recent persbericht van Teva Pharmaceuticals zorgt voor opwinding bij de ZvH gemeenschap. Teva stelt dat "In de PRIDE-HD Studie Werd Aangetoond dat Pridopidine de Voortgang van de ZvH vertraagt". Wat is pridopidine en wat kunnen we echt zeggen over de voortgang van de ZvH bij patiënten die met dit medicijn behandeld werden?

Een korte geschiedenis van pridopidine in de ZvH

Pridopidine is een geneesmiddel met een lange geschiedenis in ZvH . In de loop van deze geschiedenis heeft het verschillende namen gekend waaronder pridopidine, ACR16 en Huntexil. Het werd oorspronkelijk ontwikkeld door een klein Zweeds biotechnologiebedrijf, Carlsson Research, dat later werd overgenomen door het Deense biotechbedrijf NeuroSearch.

Het geneesmiddel (dat we in dit artikel pridopidine zullen noemen) heeft complexe effecten op de hersenchemie. Iets dat wetenschappers "dachten" te begrijpen was dat het middel schijnbaar helpt bij de controle van bewegingen bij mensen met de ZvH. Deze personen vertonen ongewilde nerveuse bewegingen die men **chorea** noemt, maar ze hebben ook problemen met gewilde bewegingen zoals een glas grijpen of de trap op gaan.

PRIDE-HD was oorspronkelijk gepland om te beoordelen of pridopidine de bewegingsfuncties in de ZvH verbeterde.

Om na te gaan of pridopidine voordelen biedt aan ZvH patiënten voerde NeuroSearch twee klinische studies uit. Een in Noord-Amerika heette **HART**, en de andere in Europa werd **MermaiHD** genoemd. In elk afzonderlijk experiment werden meerdere honderden ZvH patiënten behandeld met pridopidine of een placebo. Uiteindelijk werd tijdens beide proeven dezelfde vraag gesteld: verbeteren de bewegingen bij patiënten met een pridopidine behandeling in vergelijking met mensen die alleen een placebo ontvangen?

Helaas leverden zowel de MermaiHD als de HART studie geen overtuigend bewijs van een verbetering van de bewegingssymptomen bij de ZvH. In beide gevallen leken patiënten die het geneesmiddel innamen het een klein beetje beter te doen, maar het verschil was te klein om vertrouwen te wekken.

En wanneer Teva?

In 2012 werd pridopidine overgenomen door de Israëlische farmaceuticareus Teva Pharmaceuticals. Dr Michael Hayden - sinds lang ZvH-onderzoeker bij de University van British Columbia - was toen juist benoemd tot algemeen hoofd research bij Teva.

Teva startte snel met de planning van een nieuwe studie. Het doel ervan was overtuigend aan te tonen of pridopidine ZvH patiënten al dan niet helpt bij het controleren van bewegingen.

De studie werd **PRIDE-HD** genoemd en volgens de initiële planning zou ze 6 maanden duren. Er werd met hogere dosissen gewerkt dan bij de HART en MermailHD studies, in de hoop dat hogere doseringen van het medicijn meer voordeel zou kunnen leveren dan lagere.

Wat zijn de resultaten?

Zoals vroeger reeds besproken moet elk klinisch onderzoek een **primair eindpunt** hebben. Je kan dit vergelijken met een poolbiljart spel. Je moet **op voorhand**, voordat je met de proef begint, de verwachte effecten van het geteste medicijn specifiëren. Deze vereiste om op voorhand uw doelstellingen te formuleren zorgt er voor niet afgeleid te worden door eigenaardige maar toevallige resultaten die tijdens de proef worden vastgesteld.

Voor de PRIDE-HD studie specificeerde Teva te willen onderzoeken of een behandeling met pridopidine de zogenaamde **total motor score** zou verbeteren. Op 18 september 2016, tijdens de European Huntington Disease Network meeting in Nederland, presenteerde Dr Hayden de eerste resultaten van de studie.

Pridopidine is er helaas in PRIDE-HD niet in geslaagd om te voldoen aan het primaire eindpunt. Patiënten behandeld met pridopidine hadden over het algemeen geen betere motor totaalscores dan patiënten die behandeld werden met een placebo. Dit is hetzelfde resultaat als de twee eerdere studies van pridopidine in ZvH.

Als dit het uiteindelijke resultaat zou zijn, hoe kan Teva dan melden in de eerste lijn van haar persbericht “Pridopidine Toont in de PRIDE-HD Studie Aan dat de Voortgang van de Ziekte van Huntington Wordt Vertraagd”?

Symptomatische vs ziekte-wijzigende behandelingen

Laten we even pauzeren en nadenken, want deze studie werd op een lichtelijk ongewone manier uitgevoerd.

Na aanvang van de studie bleef Teva in het laboratorium verder werken aan het pridopidine onderzoek. Het is een goede aanpak - terwijl een medicijn wordt getest bij mensen - het onderzoek voort te zetten in het laboratorium om de werking van het geneesmiddel zo goed mogelijk te begrijpen. De details zijn een beetje ingewikkeld, maar op basis van dit nieuwe werk in het laboratorium denken onderzoekers bij Teva nu dat pridopidine zou kunnen werken op een manier die niemand had voorspeld.

De implicatie van Teva’s nieuwe werk bij dieren is dat pridopidine potentieel zou kunnen beschermen tegen de werkelijke schade aangericht door de ZvH-mutatie, in plaats van alleen symptomen te behandelen nadat deze zich ontwikkelden.

Waarom is dit onderscheid zo belangrijk?

Denk aan een gewone verkoudheid. Deze wordt door een virus veroorzaakt. Om te helpen kunnen we ofwel alle symptomen van een verkoudheid behandelen (hoofdpijn, koorts, niezen, hoesten), of we kunnen in de eerste plaats proberen een infectie met dat virus te voorkomen zodat geen van deze symptomen ooit ontstaat.

> “Pridopidine is er helaas niet in geslaagd om te voldoen aan het primaire eindpunt in PRIDE-HD. Patiënten behandeld met pridopidine hadden over het algemeen geen betere motortotaalscores dan patiënten die behandeld werden met een placebo.”

Dit onderscheid bestaat ook bij de ZvH. Wij kennen behandelingen die ontwikkeld werden om de impact van **symptomen** op iemands levenskwaliteit te verminderen: Antidepressiva tegen depressie en angst, tetrabenazine tegen de chorea. Wij denken niet dat deze behandelingen de voortgang van de ziekte vertragen, maar ze hebben een heel belangrijk effect op hoe patiënten zich voelen en functioneren in het dagelijks leven.

Andere behandelingen – die echter **niet** bestaan voor de ZvH, en evenmin voor een gewone verkoudheid – kunnen het ziekteproces zelf tot doel hebben, niet enkel de symptomen. Voor een verkoudheid zou dit een geneesmiddel kunnen zijn dat een virus belet om ooit een cel te infecteren. Bij de ZvH zou zo een behandeling de foute werking en het afsterven van hersencellen kunnen beletten. Een behandeling zoals deze kan in de eerste plaats verhinderen dat de ziekte zich zou ontwikkelen.

Om een onderscheid te maken met symptomatische benaderingen spreken wij van **ziekte -wijzigende behandelingen**. In wezen zullen zij de voortgang van de ZvH vertragen.

Bewijzen dat het verloop van een ziekte wordt gewijzigd is moeilijk!

Deze voortgang vertragende behandelingen zijn duidelijk een belangrijk maar moeilijk te realiseren doel van ZvH onderzoekers. Om te begrijpen waarom mogen we niet vergeten dat de symptomen van de ZvH zich gedurende decennia ontwikkelen, en het heel moeilijk is om te achterhalen of een verbetering van de symptomen een gevolg is van een direct effect op de symptomen zelf, of omdat het ziekteproces werd vertraagd.

Slimme wetenschappers en regelgevers hebben manieren bedacht om met deze problemen om te gaan. Zonder ons te verliezen in details: Klinische proeven kunnen zo opgezet worden dat men kan vaststellen of een geneesmiddel de voortgang van de ziekte vertraagt, of alleen maar de symptomen verbetert. Voor meer details, dit soort studies worden **vertraagde start** of **washout** studieontwerpen genoemd.

Voor symptoom-behandelende geneesmiddelen is dit makkelijker. We moeten patiënten enkel een medicijn geven, en dan meten of dat medicijn het bedoelde symptoom onderdrukt. Artsen zijn vrij goed in het meten van dingen zoals bewegingen, en nog moeilijker dingen zoals depressie en denkproblemen als gevolg van de ZvH.

Dus, wijzigt pridopidine de voortgang van de ziekte?

Nu deze inleiding over klinische testaanpak achter ons ligt kunnen we nader ingaan op Teva's suggestie dat een pripopidine behandeling leidt tot een "vertraging van de voortgang van de ZvH". Vooreerst, de PRIDE-HD studie was **niet** gestructureerd zodat wetenschappers ooit enige vertraging in ziektevoortgang zouden kunnen meten – er was geen **vertraagde start** of **washout** ontwerp voorzien. Dus, er is geen enkele manier waarop de gegevens die nu beschikbaar zijn **zouden kunnen** aantonen of pridopidine de voortgang vertraagt. Enkel impact op sommige symptomen werd onderzocht.

Uitvoeren van een klinische proef is een beetje als een spelletje pool. Mooie punten maken meer indruk als ze op voorhand worden aangekondigd.

Zoals hierboven besproken was het oorspronkelijke PRIDE-HD studieontwerp strikt gericht op de veronderstelling dat pridopidine een gunstig effect zou hebben op de bewegingsproblemen van ZvH patiënten. Teva heeft echter beslist - misschien gemotiveerd door nieuwe laboratorium resultaten die suggereren dat pridopidine mogelijk de hersenen beschermt –de structuur van de PRIDE-HD studie tijdens de uitvoeringfase te wijzigen.

Teva heeft met succes aan de regelgevers gevraagd om het ontwerp van de PRIDE-HD studie op twee belangrijke punten te wijzigen. Ten eerste beslisten ze om de duur van de behandeling te verlengen van 6 tot 12 maanden. Als men een vertraging van ziektevoortgang wil vaststellen dan kan een langere observatietijd helpen om na te gaan of het verloop van de ziekte wordt gewijzigd.

Ten tweede heeft Teva een ander eindpunt toegevoegd aan haar studie. Het primaire eindpunt bleef onveranderd – de studie werd ontworpen om na te gaan of pridopidine de bewegingssymptomen van de ZvH verbeterden, en dat gebeurde niet. Maar Teva besliste ook om na 12 maanden de zogenaamde **Totale Functionele Capaciteit** van met pridopidine behandelde patiënten te onderzoeken. Totale Functionele Capaciteit klinkt ingewikkeld, maar is eigenlijk heel simpel. Bij het meten van totale functionele capaciteit vraagt een arts gewoon aan een ZvH-patiënt hoe goed hij/zij een aantal normale activiteiten uitvoert – zaken als functioneren in het arbeidscircuit, klusjes rond het huis, de financiën enz. Een hogere totale functionele capaciteitscore wil zeggen dat een patiënt dagelijkse activiteiten beter kan uitvoeren, activiteiten die er dikwijls op achteruitgaan als gevolg van de ziekte.

Dus, verbetert pridopidine functionele capaciteit?

Bij de laagste dosering leken ZvH -patiënten die behandeld werden met pridopidine algemeen beter te functioneren dan patiënten die gedurende twaalf maanden behandeld werden met een placebo. Hun totale functionele capaciteitscores verschilden 'aanzienlijk'. Bij de drie hogere doseringen van pridopidine, werd dit effect niet waargenomen.

In een persmededeling (http://tevapharm.com/news/teva_announces_results_from_exploratory_52_week_phase_2_pride_hd_study_of_pridopidine_in_huntington_disease_09_16.as), stelde Spyros Papapetropoulos, Teva's VP Klinische Ontwikkeling en Neurodegeneratieve Ziekten dat **tot op vandaag bewezen werd dat het vertragen van de ziektevoortgang onmogelijk is**. (vetgedrukte tekst door ons). Deze verklaring suggereert dat terwijl het tot nu toe onmogelijk zou zijn om de voortgang van de ZvH te vertragen, de PRIDE-HD studie dit wel doet.

Onderzoekers bij Teva hebben besloten dat zij aannemen dat een verbetering van de totale functionele capaciteit betekent dat de voortgang van de ZvH trager verloopt bij patiënten die met pridopidine behandeld werden. Dokter Hayden vertelde aan HDbuzz, ''we geloven dat trager verlopende functionele achteruitgang gelijk staat aan vooruitgang''. We zijn het hiermee niet eens, en we denken **niet** dat het verschil gewoon semantisch is.

Wij denken dat patiënten die een medicijn nemen op vele manieren beter kunnen **functioneren** zonder dat het medicijn **het verloop van de ziekte beïnvloedt**.

Bijvoorbeeld een geneesmiddel tegen apathie en angst zou bij ZvH patiënten kunnen helpen bij het beter functioneren in het dagelijkse leven. Apathie en angstsymptomen verbeteren zou prachtig zijn voor de patiënten, maar hen behandelen zou niet noodzakelijk het verloop van de ziekte wijzigen. Uiteindelijk zou het proces dat hersenceldood veroorzaakt de overhand krijgen op de symptoomvoordelen van het medicijn.

Een controversiële aankondiging

Om deze reden zijn we het oneens met Teva's interpretatie van de PRIDE-HD data, ten minste uitgaande van de data die we tot nu toe hebben gezien.

Wat meer is, wij denken niet dat van ZvH patiënten en familieleden redelijkerwijze kan worden verwacht dat zij "vertragen van de voortgang" kunnen verstaan als "een functionele score stabiliseren met een medicijn dat enkel symptomen verbetert".

We zijn niet de enigen die deze mening aandoen. Veel ZvH onderzoekers die wij gesproken hebben reageerden verontrust bij het horen dat de voorgestelde resultaten beschreven werden als vertraging van de ziektevoortgang.

Dr Karen Andersen, Directeur van het HDSA Center of Excellence in Georgetown, Washington DC zei: "De PRIDE-HD resultaten van de Totale Functionele Capaciteit zijn interessant maar ik denk dat het riskant is te spreken van 'vertraagde voortgang', want men zou dit fout kunnen interpreteren als het vertragen van het onderliggende hersendegeneratieproces." Dat zou het grote nieuws zijn waarop ZvH families wachten, maar PRIDE-HD was niet ontworpen om deze vraag te beantwoorden.

> "De resultaten van PRIDE-HD zijn interessant en wij kijken uit naar de publicatie

Dr Martha Nance, reeds 25 jaar medisch directeur van het ZvH centrum in Minnesota zegde: “de eindconclusie is dat PRIDE-HD niet voldaan heeft aan het primaire eindpunt, het verbeteren van de bewegingen. De overige gepresenteerde resultaten moeten met de nodige voorzichtigheid worden gelezen, met name het argument aangaande het vertragen van de voortgang. Wij willen geen valse hoop wekken, maar moeten zo zeker als mogelijk zijn over onze bevindingen en interpretaties.

van de volledige resultaten van de studie. Wij zijn het volledig eens met TEVA dat een vervolgstudie een goed idee is. ”

Dr. Neil Aronin, een senior ZvH-onderzoeker van de Universiteit van Massachusetts voegde daar aan toe: “de aankondiging en data van Teva geven ons echt niet de nodige informatie om te kunnen stellen dat het geneesmiddel enig effect zou hebben. Er lijkt heel wat variabiliteit uit de data, wat het trekken van conclusies bemoeilijkt. Dit toont aan hoe moeilijk het is de ZvH te bestuderen. Reproduceerbare, robuuste, objectieve maatregelen zijn moeilijk te vinden bij dit soort ziekten. Dat vind ik de echte boodschap van deze studie. Ik denk dat Teva in de toekomst enkele objectieve maatregelen moet nemen als ze willen aantonen dat pridopidine de voortgang vertraagt.”

“Wetenschap is hard,” merkt **Marcus Munafò** op, een methodologie expert van de Universiteit van Bristol, “en helaas komt het voor dat proeven de vooraf vastgestelde eindpunten niet kunnen staven. Om begrijpelijke redenen wordt dit vaak gevolgd door zorgvuldige analyse van de resultaten, en door het zoeken naar mogelijk andere denkpistes. Soms leiden deze na-de-feiten aankondigingen tot andere proeven – maar er is helaas ook een lange geschiedenis van falende testen, en dat is de reden waarom we beter geen conclusies te trekken uit deze denkpistes voordat ze degelijk getest werden. ‘’

Te onthouden

Om definitief aan te tonen dat pridopidine de voortgang van de ZvH vertraagt, moet Teva - om dit soort bewijs te leveren - een correct ontworpen proef uitvoeren. Dit lijkt echter niet in het vooruitzicht. In een e-mail naar HDBuzz verklaarde Dr Papapetropoulos: "momenteel plannen we niet om het ziekte wijzigend effect verder te onderzoeken … evenmin beweren we aan te tonen in PRIDE-HD dat Pridopidine invloed zou hebben op het verloop van de ZvH”. Dat is een zeer nuttige aanvulling, en we waarderen dat Teva de tijd nam om dit te verduidelijken.

Het blijft een beetje onduidelijk wat Teva zegt over het medicijn. Als pridopidine echt de voortgang van ZvH vertraagt door de neuronen tegen schade te beschermen zou een speciaal ontworpen test nodig zijn om dit te bewijzen. Wij weten hoe dit soort proef dient te worden uitgevoerd, met de vertraagde start of washout methoden die we hierboven vermelden. Anderzijds als pridopidine patiënten enkel helpt beter te functioneren is dat **geweldig**, en is een andere test een goed idee.

Laat ons duidelijk zijn.

Wij zijn het eens met Dr Aronin dat de weg naar effectieve behandelingen voor ZvH lang en hobbelig is. We hebben alle hulp nodig die we kunnen krijgen, en zijn echt blij dat Teva haar motivatie, middelen en denkkracht inzet in de strijd. De resultaten van PRIDE-HD zijn interessant voor zowel de bewegingen als de functionele capaciteit, en we kijken uit naar verder nieuws als de resultaten worden vrijgegeven. Wij zijn het ook volledig eens met Teva dat het een goed idee is om naar mogelijk functionele effecten bij ZvH patiënten te kijken. Wij wensen enkel dat de gebruikte taal bij het beschrijven van de resultaten en van Teva’s plannen vanaf het begin iets duidelijker zou zijn.

Iedereen die betrokken is bij de PRIDE-HD studie hoopte op duidelijke voordelen voor de bewegingsproblemen. Dat is niet zo, maar als één deur sluit gaat soms een andere deur open. Gegevens verzameld door de moedige vrijwilligers van deze studie wijzen ons nieuwe richtingen aan voor toekomstige proeven, en met meer kans om vast te stellen of zij beter functioneren.

Jeff Caroll studeerde en werkte vroeger in het lab van Michael Hayden die nu hoofd Onderzoek en Ontwikkeling is bij Teva Pharmaceuticals. Ed Wild is een onderzoeker in de Legato-ZvH studie, een test , door Teva uitgevoerd, van een ander medicijn. Beiden hebben geen financiële belangenverstrengeling te melden met betrekking tot dit artikel. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangensconflicten, zie FAQ…

Verklarende woordenlijst

Totale Functionele Capaciteit Een gestandaardiseerde beoordelingsschaal voor het evalueren van patiënten met de ZvH, gebruikt om te beoordelen in welke mate patiënten nog kunnen werken, omgaan met geld, huishoudelijke taken uitvoeren en zichzelf verzorgen.
neurodegeneratieve ziekte veroorzaakt door progressieve disfuncties en dood van hersencellen (neuronen).
klinisch onderzoek zeer zorgvuldig geplande experimenten, ontworpen om specifieke vragen te beantwoorden omtrent het effect van een medicijn op mensen
primaire eindpunt de belangrijkste vraag in een klinisch onderzoek
placebo Een placebo is een namaakmedicijn zonder actieve ingrediënten. Het placebo effect is een psychologisch effect waardoor mensen zich beter gaan voelen, zelfs als zij een pil nemen die niet werkt.
chorea onvrijwillige, onregelmatige 'ongedurige' bewegingen die veel voorkomen bij de ZvH

© HDBuzz 2011-2017. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.
HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar hdbuzz.net
Gegenereerd op 26 april 2017 — Gedownload van https://nl.hdbuzz.net/227