# Slecht nieuws van de SIGNAL studie: pepinemad heeft geen effect op huntingtonsymptomen

**De SIGNAL-studie haalde haar primaire doeleinden niet om de ziekte van Huntington te vertragen of de symptomen te verbeteren. De resultaten bezorgen de huntingtongemeenschap en andere werkvelden wel interessante informatie**

**Geschreven door Dr Jeff Carroll** **12 januari 2021**

**Bewerkt door Dr Sarah Hernandez** **Vertaald door Gerda De Coster**
**Origineel gepubliceerd op 23 september 2020**

---

De klinische studie SIGNAL was bedoeld om het medicijn pepinemab te testen bij mensen met de ziekte van Huntington in de beginfase. De belangrijkste resultaten van dat onderzoek werden onlangs bekend gemaakt en helaas vertraagde of verbeterde pepinemab de huntingtonsymptomen niet zoals was gehoopt.

## Wat was de SIGNAL-studie en wie deed er mee?

De SIGNAL-studie werd in 2015 opgestart door Vaccinex. Ze was ontworpen om te testen of een medicijn pepinemab (ook bekend als VX15) veilig was voor mensen met de ZvH, en of het middel de effecten van de ziekte zoals veranderingen in de hersenen en problemen met denken, bewegen en gedrag, kon vertragen. De belangrijkste resultaten van het onderzoek zijn onlangs bekend gemaakt en het komt erop neer dat pepinemab geen voordelen heeft opgeleverd voor mensen met de ZvH.

*Bij het plannen van een huntingtonstudie moeten onderzoekers beslissen over de belangrijkste klinische doelen die 'primaire eindpunten' worden genoemd. Deze worden gekozen op basis van laboratoriumgegevens, deskundige medische en statistische meningen en input van huntingtonfamilies.*

*Foto of beeldvorming: Joseph Mucira*

De 301 deelnemers waren allemaal dragers van het huntington-gen. Sommigen hadden al last van chorea, de typische bewegingssymptomen van de ziekte en sommigen hadden dat nog niet. De periode net voor het begin van de chorea wordt de 'prodromale' fase (= fase van de voortekenen) van de ZvH genoemd en de periode waarin een persoon chorea begint te ervaren, wordt het 'vroege manifeste' stadium genoemd.

Huntingtononderzoeken selecteren vaak mensen met 'vroege manifeste huntington', mensen met subtiele bewegingssymptomen, omdat dit historisch gezien het moment is waarop een huntingtondiagnose wordt gesteld. In deze periode kunnen ook veranderingen in symptomen en de snelheid waarmee dat gebeurt, het meest betrouwbaar worden gemeten. We zijn veel dank verschuldigd aan de deelnemers van dit onderzoek die een moedig en genereus risico namen. De onderzoeksresultaten, hoewel teleurstellend, zullen informatie van onschatbare waarde opleveren over de progressie van de ZvH en over pepinemab dat nu wordt getest bij alzheimerpatiënten, evenals bij sommige vormen van kanker.

# Wat gebeurde er tijdens de studie?

Er waren twee hoofdgroepen van mensen in de studie: 'Cohort A' en 'Cohort B'. De mensen in groep A begonnen en beëindigden de studie als eerste en namen voor een kortere periode deel. Groep B was groter en deze deelnemers werden gedurende een langere periode opgevolgd en kregen een iets andere reeks van behandelingen. De resultaten van groep A werden medegedeeld in 2018, toen een analyse van de hersenbeeldvorming door het bedrijf suggereerde dat pepinemab de hersenkrimp bij de ZvH zou kunnen vertragen. Vaccinex heeft onlangs de resultaten van groep B medegedeeld, die helaas teleurstellend waren.

Over het algemeen bezocht iedereen in de studie een jaar lang elke maand het onderzoekscentrum om een intraveneus (IV) infuus te krijgen. De helft van de deelnemers kreeg pepinemab en de helft kreeg een placebo, een zoutoplossing zonder medicijn (in wezen wat extra vocht). Veel van deze bezoeken bestonden uit tests en procedures, zoals MRI- beeldvorming, leer- en geheugenactiviteiten, fysieke onderzoeken en bloedafnames. Om eventuele vooringenomenheid tijdens deze bezoeken te voorkomen, wisten de deelnemers noch de artsen wie pepinemab kreeg en wie een placebo kreeg. Dit staat bekend als een dubbelblind klinisch onderzoek en het is de gouden standaard voor het testen van medicijnen bij mensen.

Na het eerste jaar bleven de deelnemers nog 6 maanden tot maximaal twee jaar op consultatie komen om hun gezondheid, veiligheid en vaardigheden tijdens en na de studie te controleren. Vervolgens analyseerden statistici de gegevens en Vaccinex deelde de resultaten met de gemeenschap.

# Planning van een klinische studie

> **“Alle goede klinische studies worden opgezet om ons meer informatie te bezorgen over het medicijn en de ziekte los van het feit of de behandeling succesvol is. ”**

Om de resultaten van de SIGNAL-studie in de juiste context te plaatsen, is het nuttig om eerst terug te gaan naar de planningsfase van een klinische huntingtonstudie. Dat is een lange, moeilijke weg. Farmaceutische bedrijven moeten rekening houden met hun laboratoriumgegevens (testen in cellen en dieren), evenals met het advies van veel mensen in het veld. Dit betreft onder meer artsen en onderzoekers die gespecialiseerd zijn in de ZvH, statistici en de echte experts, de huntingtonfamilies zelf. Vervolgens beslissen de onderzoekers over de belangrijkste klinische doelen, ook wel bekend als ‘primaire eindpunten’. Hiermee wordt de belangrijkste metingen bepaald die tijdens het onderzoek zullen worden uitgevoerd. Deze worden later gebruikt om te beslissen of het medicijn met succes deelnemers met de ZvH heeft behandeld.

Afhankelijk van het medicijn en de doelen van het onderzoek, kunnen dit metingen zijn van iemands bewegingspatronen, angstniveau, mate van depressie of zelfs rapportages over het dagelijkse functioneren van de patiënt en diens dierbaren. Voordat het onderzoek begint, moeten de onderzoekers een aanvraag indienen bij regelgevende instanties zoals de FDA in de VS en de EMA in Europa, om uit te leggen waarom ze deze primaire eindpunten hebben gekozen, wat precies een deelname aan het onderzoek inhoudt en hoe ze de gegevens zullen analyseren.

Als een medicijn niet werkt om de belangrijkste symptomen of metingen te verbeteren zoals dat bij de start werd beslist, voldoet het onderzoek ‘niet aan de primaire eindpunten’. Helaas is dit precies wat er gebeurde tijdens de SIGNAL-studie.

# Wat waren de resultaten van de SIGNAL-studie?

Naast het meten van de veiligheid en bijwerkingen van pepinemab, had de SIGNAL-studie twee primaire eindpunten met betrekking tot het denkvermogen van de deelnemers en hun algemene welzijn. Het eerste werd gemeten met een reeks cognitieve tests die het geheugen, planning en het vermogen om instructies op te volgen in kaart bracht. Het

tweede was het resultaat van een evaluatie die door de onderzoeksartsen werd uitgevoerd en vatte samen hoe elke deelnemer het in de loop van de studie deed, rekening houdend met hun gezondheid, gedrag en vermogen om van dag tot dag te functioneren.

Aan het einde van de SIGNAL-studie werd pepinemab als veilig en te verdragen beschouwd (niet te veel ernstige bijwerkingen). De deelnemers die het medicijn kregen, presteerden echter niet beter dan degenen die het placebo kregen, zowel bij de cognitieve tests als bij de beoordeling van de arts. Omdat de studie zijn klinische doelen niet heeft bereikt, hebben veel nieuwsbronnen de SIGNAL-studie als een 'mislukking' beschouwd. Het is waar dat het onderzoek is mislukt doordat het niet voldeed aan de primaire eindpunten.

Sommige rapporten hebben echter verklaard dat pepinemab nog steeds 'een potentieel cognitief voordeel ondersteunt', wat suggereert dat het nog steeds veelbelovend is. Dat komt omdat de groep huntingtonpatiënten die pepinemab kregen mogelijk lichte verbeteringen hebben doorgemaakt in sommige taken die worden gebruikt om denk- en organisatievaardigheden te testen. Het ging hier dan over het plannen van reeksen om objecten van de ene vorm naar een andere te verplaatsen of het behoud van wisselende snelheden bij het tikken met hun vingers. Deze verbeteringen bereikten geen 'statistische significantie', wat betekent dat er geen wiskundig verschil was tussen de placebo- en de medicijngroepen. Er waren dus geen duidelijke verbeteringen door de behandeling met pepinemab. Als de uitkomst dicht bij de significantiedrempel ligt, wordt er soms gezegd dat er een 'trend in de richting van het voordeel is', een uitspraak die lijkt te zeggen dat de studie *bijna* succesvol was. Dat is frustrerend voor de hele huntingtongemeenschap.

*Potentiële voordelen van pepinemab bereikten geen statistische significantie, wat betekent dat er geen wiskundig verschil was tussen de placebo- en medicijngroepen . Er is dus geen duidelijke verbeteringen door de behandeling.*

*Foto of beeldvorming: Gerd Altmann*

# Wat kunnen we leren van een 'mislukte' studie?

Kan pepinemab nog steeds een voordeel zijn voor een andere groep mensen met de ZvH of mensen met een andere ziekte? Zou kunnen. Als het onderzoek meer mensen had getest, was ontworpen met een ander primair eindpunt of zich had gericht op mensen met een grotere stoornis in het denken, zou de uitkomst anders kunnen zijn geweest. Het probleem met 'als' is natuurlijk dat huntingtonpatiënten behandelingen nodig hebben waarvan bewezen is dat ze nuttig zijn, niet bijna nuttig. Een behandeling van de ZvH die significant en klinisch nuttig is, zal de prestaties in het onderzoek verbeteren, de symptomen beheersbaarder maken of het beloop van de ziekte vertragen.

Het eigenlijke doelwit van pepinemab in het lichaam is een type receptor die berichten ontvangt van een molecuul genaamd semaphorin 4D (SEMA4D). SEMA4D houdt toezicht op delen van de ontstekingsreactie die bedoeld zijn om indringers te bestrijden en cellen op te ruimen. Overactieve ontstekingsreacties zijn echter een probleem bij veel hersenziekten en kankers. Omdat de rol van SEMA4D niet specifiek is voor de ziekte van Huntington, stonden sommige onderzoekers en clinici sceptisch tegenover de beslissing om het te testen bij huntingtonpatiënten. Maar de hoop was dat het blokkeren van SEMA4D met pepinemab bij hen, ontstekingen in de hersenen zou verminderen, de gezondheid en groei van hersencellen zou beschermen en zou helpen bij symptomen.

Pepinemab liet geen voordelen zien bij mensen met de ZvH in de SIGNAL-studie. De primaire eindpunten werden niet gehaald. Dit is de reden waarom zoveel nieuwsbronnen het onderzoek als een 'mislukking' rapporteren. Dit betekent echter niet dat de studie tijdverspilling was of dat de inspanningen van de deelnemers voor niets waren. Alle goede klinische onderzoeken zijn bedoeld om ons meer informatie te geven over het medicijn en de ziekte, ongeacht of de behandeling slaagt. In feite zijn bloedmonsters en de jarenlange gegevens die zorgvuldig zijn verzameld tijdens studiebezoeken van onschatbare waarde voor ons begrip over de progressie van de ZvH. En de resultaten van de SIGNAL-studie voorzien het onderzoek met pepinemab bij Alzheimer- en hoofd-halskankerpatiënten van bijkomende informatie.

# Wat nu?

Het is mogelijk dat het richten op SEMA4D gunstig zou kunnen zijn voor dementiepatiënten, die een ander soort geheugenstoornis ervaren of voor kankerpatiënten die een ander ontstekingsprobleem hebben. Goed opgezette klinische onderzoeken zullen ons vertellen of dit het geval is; SIGNAL-AD is onlangs begonnen met het rekruteren van mensen met de ziekte van Alzheimer. Vaccinex heeft gesuggereerd dat een andere studie met pepinemab bij huntingtonpatiënten gerechtvaardigd kan zijn, een die groter is of voor mensen met meer gevorderde cognitieve problemen, maar dat is niet waarschijnlijk in de nabije toekomst.

Gelukkig is er een overvloedige en actieve pijplijn voor het huntingtononderzoek met genetische therapieën die de directe oorzaak van de ziekte aanpakken en andere behandelingen die gericht zijn op een reeks huntingtonspecifieke symptomen. We kijken

met erkentelijkheid terug naar elk ‘mislukt’ onderzoek en degenen die nieuwe kennis over huntingtonbehandelingen mogelijk hebben gemaakt. En we kijken uit naar de resultaten van lopende en toekomstige onderzoeken.

---

*De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...*

---

## GLOSSARIUM

**klinisch onderzoek** Zeer zorgvuldig geplande experimenten, ontworpen om specifieke vragen te beantwoorden omtrent het effect van een onderzoeksmiddel op mensen

**therapieën** behandelingen

**manifeste** na de huntingtondiagnose, wanneer er al symptomen te zien zijn

**Receptor** een molecuul aan de oppervlakte van een cel waar signalerende chemicaliën zich aan kunnen hechten

**placebo** Een namaakmedicijn zonder actieve ingrediënten. Het placebo-effect is een psychologisch effect waardoor mensen zich beter gaan voelen, zelfs als zij een pil innemen die niet werkt.

**chorea** Onvrijwillige, onregelmatige en 'ongedurige' bewegingen die veel voorkomen bij de ZvH

---

© HDBuzz 2011-2024. 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 20 februari 2024 — Gedownload van https://nl.hdbuzz.net/292