

De PROOF-HD studie eindigt met een teleurstellend resultaat

De fase 3 studie haalde zijn primaire eindpunt, het vertragen van verlies aan functionele capaciteit bij de ZvH, niet.



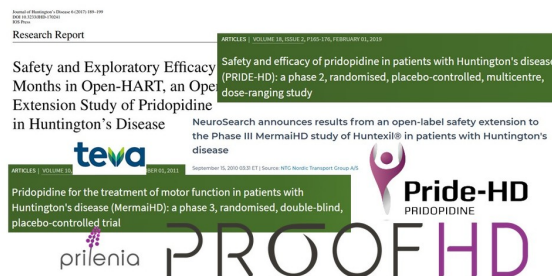
Geschreven door Professor Ed Wild 2 mei 2023

Bewerkt door Dr Rachel Harding Vertaald door Gabrielle Donné-Op den Kelder
Origineel gepubliceerd op 25 april 2023

De belangrijkste resultaten van de PROOF-HD studie waarin Prilenia Therapeutics de werking van pridopidine onderzocht, zijn naar buiten gebracht tijdens de conventie van de American Academy of Neurology. Helaas bleek de uitkomst van het onderzoek negatief te zijn. We vatten de geschiedenis van pridopidine bij de ziekte van Huntington samen, bekijken de onderzoeksresultaten en zoeken uit wat dit teleurstellende resultaat voor ons betekent.

Het onderzoeksmiddel pridopidine

Sinds het begin van de jaren 2000 wordt pridopidine onderzocht als een mogelijke behandeling voor de ZvH en kent een lange en kleurrijke geschiedenis. Het middel werd oorspronkelijk ontwikkeld door het Zweedse bedrijf Neurosearch die het middel Huntexil noemde.



Pridopidine kent een lange en turbulente geschiedenis als een onderzoeksmiddel bij de ziekte van Huntington.

Neurosearch dacht dat pridopidine in staat was om de niveaus van dopamine te stabiliseren; dopamine is belangrijk voor de controle van bewegingen. Neurosearch hoopte daarmee onwillekeurige bewegingen te kunnen onderdrukken en vrijwillige bewegingen te

verbeteren. Ze voerden twee onderzoeken uit genaamd MermaiHD en HART (013). Echter, het middel liet geen overtuigende, positieve effecten zien op de bewegingscontrole.

In 2012 kocht Teva Pharmaceuticals het recht om pridopidine te ontwikkelen. Dit bedrijf voerde een derde studie uit, genaamd PRIDE-HD, waarin verschillende doses van pridopidine getest werden, opnieuw met het doel om de bewegingsfunctie te verbeteren.

De PRIDE-HD studie eindigde in 2016 (227) met een negatief resultaat voor bewegingsverbetering. Echter, toen de gegevens achteraf werden onderzocht, werd er iets merkwaardigs gevonden. Voor een van de geteste doses zag men een schijnbare stabilisatie in een klinische score genaamd *totale functionele capaciteit* ofwel *TFC*.

TFC is een score op een schaal van 0 tot 13 die een schatting geeft van iemands vermogen om te werken, huishoudelijke taken uit te voeren, voor zichzelf te zorgen, enzovoort. Naarmate de ziekte vordert, neemt de TFC-waarde gestaag af. Een medicijn om de achteruitgang van TFC te vertragen of te stoppen, zou uiterst wenselijk zijn.

In die tijd was het een mysterie hoe pridopidine een gunstig effect zou kunnen hebben op functioneren zonder invloed te hebben op bewegingscontrole.

De twist: een verandering van mechanisme

Terwijl Teva Pharmaceuticals pridopidine bestudeerde in de PRIDE-HD-studie, ontdekten hun wetenschappers meer over de werkelijke werkwijze van pridopidine.

Onverwacht ontdekten ze dat de belangrijkste werkwijze van pridopidine niets te maken heeft met dopamine, maar gericht is op een eiwit genaamd *sigma-1-receptor* of *S1R*. Dit eiwit is betrokken bij het overleven van neuronen in stressvolle situaties. [Meer details in HDBuzz-artikel (307)].

Deze bevindingen leidden tot een heroverweging over wat pridopidine in de hersenen zou kunnen doen. Het verbeteren van bewegingscontrole zou een *symptomatisch* voordeel zijn, terwijl het verlengen van de levensduur van neuronen een *ziekte-modificerend* resultaat zou zijn dat de progressie van de ziekte van Huntington zou kunnen vertragen.

Prilenia en de PROOF-HD studie

De rechten op pridopidine werden vervolgens overgedragen aan een nieuw bedrijf genaamd Prilenia Therapeutics. Gesterkt door de nieuwe bevindingen over het S1R-eiwit lanceerde Prilenia in 2020 de PROOF-HD studie.

PROOF-HD zou de vierde studie met pridopidine worden met als doel om een positieve invloed van het middel op de ZvH aan te tonen. De studie omvatte 499 deelnemers met de ziekte van Huntington en testte één dosis pridopidine (45 mg per dag) tegen placebo.

“Het niet halen van het primaire eindpunt betekent dat pridopidine geen licentie

verkrijgt van de FDA en andere regelgevende instanties. ”

De primaire uitkomstmaat was TFC. De vraag was dus of pridopidine de progressie van de ZvH gedurende een periode van 15 maanden kon vertragen en of dit aangetoond kon worden door veranderingen in de TFC-waarde te vergelijken tussen deelnemers die het medicijn al dan niet kregen.

PROOF-HD werd geclassificeerd als een fase 3 studie. Dit betekent dat bij een positief resultaat Prilenia goedkeuring zou krijgen om pridopidine op de markt te brengen voor ZvH-patiënten.

Een negatief resultaat

PROOF-HD eindigde in maart van dit jaar. Tijdens de conventie van de American Academy of Neurology bracht hoofdonderzoeker dr. Andy Feigin de belangrijkste resultaten naar buiten. “We zullen de resultaten niet verbloemen: De onderzoeksresultaten zijn helaas negatief. Het medicijn vertraagt de progressie van de ZvH, zoals gemeten op de TFC-schaal, niet.”

Het niet halen van het primaire eindpunt betekent dat pridopidine geen licentie krijgt van de FDA en andere regelgevende instanties om pridopidine op de markt te brengen.

Echter, alle studies hebben ook secundaire eindpunten; dat zijn meetpunten die kunnen aangeven dat het medicijn mogelijk wel iets nuttigs doet, zelfs als het zijn primaire eindpunt niet haalt. Helaas meldde Feigin dat PROOF-HD ook niet aan de secundaire eindpunten voldeed.

Wat nu?

Het nieuws van het negatieve resultaat van de PROOF-HD studie zal natuurlijk een grote teleurstelling zijn voor iedereen die deelnam aan de studie en voor de hele ZvH-gemeenschap.

De ZvH-gemeenschap raakt maar al te gewend aan het horen van nieuws uit klinische onderzoeken die niet uitpakken zoals we hadden gehoopt. Maar het is de moeite waard om onszelf te herinneren aan een paar fundamentele waarheden.

Ten eerste: Een negatieve trial is geen mislukte trial, zolang we er maar al het mogelijke van leren. De gegevens van PROOF-HD zullen ons helpen meer te weten te komen over het effect van pridopidine en hoe we betere medicijnen en onderzoeken kunnen ontwerpen.

Ten tweede: Elke studie zal negatief zijn totdat er een positief is. Er lopen op dit moment vele studies of worden binnenkort gestart met middelen die gericht zijn op het bestrijden van bekende symptomen van de ZvH.

En tot slot: de ZvH-gemeenschap is sterk, slim en vastberaden. We weten verdriet en teleurstelling om te zetten in een positieve, onstuitbare drive om te slagen. We komen weer

overeind om het volgende veelbelovende medicijn te testen, om ervoor te zorgen dat er geen enkele dag verloren gaat bij het tot stand brengen van de toekomst waar we allemaal voor werken: een toekomst die we samen creëren waarin we veilige en effectieve behandelingen hebben die de ZvH vertragen of voorkomen.

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

GLOSSARIUM

secundaire eindpunten Bijkomende vragen in een klinisch onderzoek dat wetenschappers toelaat om de effecten van het geneesmiddel zo breed mogelijk te bekijken in behandelde patiënten

primaire eindpunt De belangrijkste vraag in een klinisch onderzoek

dopamine Een signaalstof (neurotransmitter) betrokken bij de controle van bewegingen, stemming en motivatie

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.

© 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 januari 2024 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/342>