

"Hoop versus hype: op zoek naar de waarheid in recente Prilena-berichten"

Na vier negatieve klinische studies met pridopidine voor de ziekte van Huntington, blijft de boodschap van Prilena positief. Wat is hoop en wat is hype in deze zestien jaar durende zoektocht naar goedkeuring door de regelgevende instanties?



Geschreven door Dr Sarah Hernandez 17 september 2024

Bewerkt door Dr Rachel Harding en Dr Tamara Maiuri

Vertaald door Gabrielle Donné-Op den Kelder

Origineel gepubliceerd op 10 september 2024

******* **D**isclaimer: Ik heb dit stuk geschreven vanuit een bevoorrechte positie – als een Huntingtonfamilielid (<https://nl.hdbuzz.net/364>) die het geluk heeft gehad een opleiding te kunnen volgen waardoor ik de nuances van de ziekte van Huntington goed begrijp. Ik weet wat het betekent, niet alleen op biologisch niveau, maar ook op gezinsniveau. Ik ben me zeer bewust van het sterke verlangen naar een ziektemodificerend medicijn. Maar mijn hoop wordt getemperd door mijn bevoorrechte positie waardoor ik complexe wetenschappelijke gegevens kan begrijpen en interpreteren. In dit artikel rapporteer ik feiten en mijn mening over die feiten zonder enig belang bij een specifieke therapeutische behandeling. Wanneer Prilena van mening is dat er fouten zijn gemaakt, worden ze uitgenodigd om contact op te nemen en zullen eventuele feitelijke correcties graag worden doorgevoerd.

Onlangs publiceerde Prilena Therapeutics enkele persberichten over hun vooruitgang met het middel pridopidine richting goedkeuring door regelgevende instanties voor de behandeling van de ziekte van Huntington (ZvH). Er is echter sprake van wisselende berichtgeving over bevindingen uit klinisch onderzoek met pridopidine en zijn ook door Prilena wisselde uitspraken gedaan. Laten we eens kijken wat het onderzoek echt zegt en wat de recente persberichten betekenen in het grotere geheel.

MermaiHD-onderzoek



Pridopidine is in meer klinische proeven getest dan enig ander middel dat wordt onderzocht voor de ziekte van Huntington. Helaas zijn al deze studies tot nu toe negatief geweest.

We hebben al eerder geschreven over het lange en bewogen pad van pridopidine. Het middel is getest in een aantal verschillende klinische onderzoeken, door een paar verschillende bedrijven. In de loop der jaren is ook de toepassing van pridopidine verschoven. Ooit werd gedacht dat het middel nuttig was voor het reguleren van bewegingen die verband houden met de ziekte van Huntington, maar nu wordt het middel getest op het mogelijk vertragen van het ziekteverloop.

In 2008 werd pridopidine, voorheen Huntexil genoemd, getest in een Europese Fase 2-studie genaamd MermaiHD (<https://nl.hdbuzz.net/013>). Destijds dacht het bedrijf, dat de studie uitvoerde, NeuroSearch, dat pridopidine nuttig was bij veranderingen in bewegingscontrole veroorzaakt door de ziekte van Huntington.

In het bijzonder dachten ze dat het middel mensen zou kunnen helpen hun vrijwillige bewegingen te beheersen die stijver en rigider worden naarmate de ziekte vordert. Hoewel mensen die pridopidine gebruikten, lichte verbeteringen vertoonden in de bewegingscontrole, was het effect niet groot genoeg om vast te stellen dat dit door pridopidine werd veroorzaakt; de studie voldeed niet aan de gestelde eindoelen.

HART-onderzoek

Rond dezelfde tijd voerde NeuroSearch ook de HART-studie uit in Amerika (<https://nl.hdbuzz.net/118>). Ook in deze studie was er geen overtuigende verbetering zichtbaar in vrijwillige bewegingen die verband houden met stijfheid en rigiditeit.

Na de HART-studie voegden ze de gegevens samen met die uit de MermaidHD-studie; ze ontdekten dat er in deze gecombineerde dataset wel sprake leek te zijn van een verbetering van de vrijwillige bewegingen. Echter, zowel de Amerikaanse FDA als de Europese EMA bepaalden dat een grotere studie nodig was om vast te stellen welk effect pridopidine werkelijk had op bewegingsveranderingen gerelateerd aan de ziekte van Huntington.

PRIDE-HD-onderzoek

Hierna wisselden de rechten en het eigendom van het middel pridopidine. De nieuwe eigenaren, Teva Pharmaceuticals, wilden testen of een hogere dosis pridopidine nodig was om een positief effect op vrijwillige bewegingen te zien. Zo begon de PRIDE-HD-studie in 2013 (<https://nl.hdbuzz.net/227>).

Een belangrijk doel in PRIDE-HD was om te zien of pridopidine de totale motorscore kon verbeteren – een robuuste verzameling tests die een numerieke waarde toekennen aan bewegingssymptomen die verband houden met de ziekte van Huntington. Helaas voldeed pridopidine opnieuw niet aan het primaire doel van de studie en liet de studie geen verbetering zien van de totale motorscore.

Een koerswijziging

Op dit punt gingen wetenschappers terug naar de tekentafel om het middel beter te kunnen begrijpen (<https://nl.hdbuzz.net/307>). Ze deden meer experimenten en kwamen met een nieuw model over hoe pridopidine de gezondheid van de hersenen zou kunnen verbeteren.

Nu was het idee dat pridopidine niet alleen de aan Huntington gerelateerde bewegingen zou kunnen beheersen, maar mogelijk ook het verloop van de ziekte zou kunnen wijzigen. Dit zou betekenen dat pridopidine niet alleen de symptomen van de ziekte behandelt, maar de ziekte zelf – een enorm verschil.

Nieuw doel voor PRIDE-HD

Met deze nieuwe theorie voegden de onderzoekers halverwege de PRIDE-HD-studie een paar nieuwe doelen toe. Het primaire einddoel waarbij beweging werd getest, bleef hetzelfde en werd niet gehaald, maar ze voegden ook een tweede test toe – het meten van de TFC, de totale functionele capaciteit.

TFC wordt gemeten door middel van een verzameling tests die bepalen hoe goed iemand dagelijks functioneert. Dit gebeurt bijvoorbeeld door het vaststellen van het vermogen om een baan te behouden, financiën te beheren en huishoudelijke taken uit te voeren. Deze vaardigheden nemen af naarmate de ziekte vordert.

“Mensen die pridopidine innamen in de PROOF-HD-studie vertoonden geen verbetering in hun dagelijks functioneren zoals gemeten op de TFC-schaal. Dit was wederom een negatieve studie voor pridopidine.”

Dus, verbeterde pridopidine de TFC-scores in de PRIDE-HD-studie? Min of meer. Van de vier geteste doseringen liet alleen de laagste dosis een verbetering zien op de TFC-schaal. De resultaten waren ook niet consistent. TFC was geen primair eindpunt van de studie; er waren ook onvoldoende gegevens om een definitieve conclusie uit te trekken. Voor het middel om een kans te hebben om goedgekeurd te worden, zou weer een andere studie nodig zijn.

Er werden te sterke conclusies getrokken

Ondanks deze inconsistente bevindingen concludeerde Teva dat pridopidine de progressie van de ziekte vertraagde. Dit was een sterke conclusie voor de gegevens die waren gegenereerd, een te sterke conclusie. Deze kon niet worden onderbouwd met de resultaten uit de PRIDE-HD-studie.

Waarom niet? Het is belangrijk om te begrijpen dat het verbeteren of stabiliseren van de TFC **niet** noodzakelijkerwijs betekent dat iets de voortgang van de ziekte heeft vertraagd. Bijvoorbeeld, een succesvolle behandeling van depressie bij iemand met Huntington zou die persoon in staat kunnen stellen om weer te gaan werken waardoor de TFC van die persoon met 1 of 2 punten verbetert; dit betekent echter niet dat de onderliggende progressie van de ziekte is vertraagd.

Om duidelijk te zijn, een medicijn dat het functioneren van mensen met Huntington verbetert, zou fantastisch zijn. En een medicijn dat de progressie van de ziekte vertraagt, zou super fantastisch zijn! Maar er is een duidelijk onderscheid tussen die twee.

Verbeteringen in functioneren kunnen niet direct worden geïnterpreteerd als het vertragen van de voortgang van de ziekte – daar is veel steviger bewijs voor nodig. Dit bewijs kan komen uit opnames van MRI-scans of via metingen van biomarkers die ons kunnen vertellen of er door het middel hersencellen gered zijn. Ook kan dit aangetoond worden door het over veel langere periodes zichtbaar maken van verbeteringen in symptomen.

PROOF-HD-onderzoek

Na de PRIDE-HD-studie veranderde pridopidine opnieuw van eigenaar; dit keer werd het Prilenia Therapeutics. Er werd opnieuw een onderzoek gestart om het vermogen van pridopidine te testen om het ziekteverloop van Huntington te wijzigen. Deze nieuwe Fase 3-studie begon in 2020 onder de naam PROOF-HD (<https://nl.hdbuzz.net/342>).

Dit keer was de primaire uitkomst TFC; die werd echter niet behaald. Mensen die pridopidine in de PROOF-HD-studie innamen, vertoonden geen verbetering in dagelijks functioneren zoals gemeten door TFC. Opnieuw was dit een negatieve pridopidine-studie (<https://www.businesswire.com/news/home/20230424006021/en/Prilenia-Shares-Preliminary-Topline-Results-from-Phase-3-PROOF-HD-Clinical-Trial-in-Huntington>). De studie voldeed ook niet aan haar secundaire eindpunt, een algemene beoordeling van de ernst van ziekte gemeten op de cUHDRS-schaal, de Unified Huntington's Disease Rating Scale. Deze scoringslijst stelt vast hoe licht of ernstig een patiënt is aangedaan op het gebied van motoriek (bewegen), cognitie (denken), gedrag en functioneren.

Het blijft moeilijk om bovenstaande negatieve resultaten te rijmen met de koppen boven de publicaties van Prilenia over de PROOF-HD-studie. Er was opnieuw sprake van controversiële interpretaties van de resultaten uit de PROOF-HD-studie (<https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000208206>).

Geneesmiddelinteracties

Eerdere resultaten suggereerden dat er een interactie zou kunnen zijn tussen pridopidine en geneesmiddelen die de dopamineactiviteit in de hersenen verminderen. Dopamine is een chemische stof die helpt bij het beheersen van beweging, geheugen en stemming. De interactie tussen pridopidine en deze dopamine-veranderende geneesmiddelen is misschien niet verrassend: pridopidine was namelijk oorspronkelijk ontworpen om de dopamineactiviteit te veranderen om zo vrijwillige bewegingen bij Huntington te kunnen beheersen.

Geneesmiddelen, die de dopamineactiviteit bij Huntington verminderen, omvatten veelgebruikte medicijnen zoals tetrabenazine voor chorea, of 'neuroleptische' medicijnen zoals olanzapine en risperidon. Deze laatste middelen worden gebruikt om enkele van de moeilijkste symptomen van Huntington onder controle te houden, zoals agressie, impulsiviteit, paranoia, wanen of suïcidaliteit. Artsen schrijven deze medicijnen niet lichtzinnig voor; ze doen dit vaak om het risico te verkleinen dat iemand met Huntington zichzelf of anderen schade berokkent.

Prilenia besloot vooraf een 'subgroepanalyse' te doen van de PROOF-HD-onderzoekresultaten bij mensen die geen van deze dopamine-veranderende medicijnen gebruikten. Deze subgroep bestond uit slechts 79 mensen met Huntington in vergelijking met de volledige populatie van 499 mensen met Huntington. Prilenia meldde dat deze subgroep baat had bij de behandeling volgens de cUHDRS-schaal, volgens een aparte maat voor cognitie, maar niet volgens de TFC-schaal.

Een verontrustend verhaal



Bij HDBuzz vinden we het onze plicht om de resultaten uit klinische studies nauwkeurig over te brengen aan de gemeenschap die het meeste risico loopt bij het bereiken van deze resultaten: de patiënten met de ziekte van Huntington en hun families.

Dr. Michael Hayden, CEO van Prilenia, zegt over het middel: "Metingen van de werkzaamheid van pridopidine laten consistente voordelen van dit middel zien." Echter, wij bij HDBuzz zijn het er **niet** mee eens dat de tot nu toe verzamelde gegevens deze interpretatie ondersteunen.

Pridopidine is in meer onderzoek getest dan enig ander middel in het Huntingtonlandschap en is er consequent **niet** in geslaagd om de voordelen waar te maken die de bedrijven, die de onderzoeken uitvoerden, verwachtten. Schijnbare verbeteringen in één aspect van de ziekte, konden niet herhaald worden in later onderzoek.

Wat als het waar is dat pridopidine werkt bij mensen die géén neuroleptica gebruiken? Dat zou goed nieuws zijn! Maar om deze bewering te kunnen onderbouwen en de regelgevende instanties hiervan te overtuigen, zou over het algemeen ander klinisch onderzoek nodig zijn. Dat onderzoek zou zich uitsluitend op deze groep moeten richten en voldoende mensen moeten inschrijven om dit op een robuuste manier te testen. Dit is een geldige wetenschappelijke hypothese en het is redelijk om deze hypothese met zo'n onderzoek te testen.

Echter, dat is niet wat Prilenia van plan is.

We waren verontrust door een aankondiging op een recente, niet door experts beoordeelde, maar wel door Prilenia ondersteunde poster. De auteurs beweerden verbanden te kunnen leggen tussen neuroleptische behandeling en het voortschrijden van de ziekte van Huntington. Zo'n verband is echter zeer moeilijk te bewijzen met de bestaande gegevens en statistieken. De reden hiervoor is dat neuroleptica over het algemeen worden gegeven aan mensen met ernstige Huntingtontsymptomen of wanneer de ziekte sneller voortschrijdt.

Het is zeker belangrijk om te bestuderen hoe verschillende medicijnen de voortgang van de ziekte van Huntington kunnen beïnvloeden. Echter, het is zorgelijk wanneer een bedrijf, waarvan het niet-goedgekeurde geneesmiddel (pridopidine in dit geval) alleen werkt voor mensen die géén neuroleptica gebruiken, onderzoek gaat ondersteunen naar de vraag of neuroleptica slecht kunnen zijn voor mensen met Huntington. Dan maken we ons zorgen over conclusies die Huntingtonfamilies kunnen trekken. We maken ons vooral ook zorgen over mensen die mogelijk zullen stoppen met medicijnen zoals neuroleptica die hen beschermen tegen schade aan zichzelf of aan anderen.

Hoop versus hype

Bij HDBuzz maken we ons minder zorgen over de wetenschap rondom pridopidine – in elke studie zijn de resultaten wat ze zijn, en doorgaan met het testen van theorieën op basis van die resultaten is redelijk als de sponsor/het bedrijf denkt dat er een echt effect te vinden is in een bepaalde groep mensen. Dit proces moet worden doorlopen totdat we betere medicijnen voor de ziekte van Huntington krijgen.

Echter, wat ons wèl zorgen baart, is de boodschap die wordt uitgedragen over pridopidine, waarbij belangrijke eindpunten die het middel niet heeft bereikt, worden gebagatelliseerd en de nadruk wordt gelegd op minder overtuigende bevindingen in subgroepen of op individuele eindpunten. We maken ons zorgen dat mensen uit Huntingtonfamilies – families zoals de mijne (<https://nl.hdbuzz.net/364>) – een veel gunstiger indruk van pridopidine

krijgen dan gerechtvaardigd is, namelijk dat pridopidine het eerste medicijn is dat de ziekte van Huntington vertraagt. Helaas ondersteunt al het bewijs dat er toe nu toe is, die hoop niet.

Hoop dat een medicijn werkt, is zinvol – maar alleen als die hoop op waarheid is gebaseerd.

We willen dat mensen uit Huntingtonfamilies deelnemen aan onderzoek naar geneesmiddelen met een goede kans van slagen. Geneesmiddelen met een sterke wetenschappelijke onderbouwing en solide bewijs om mensen en gezinnen te vragen om tijd en moeite te investeren en mogelijke risico's te nemen.

We hebben het recht om te verwachten dat onderzoeksresultaten duidelijk en begrijpelijk worden gepresenteerd. Onderzoeken, die hun doelen niet halen, mogen niet als positief worden gepresenteerd, en bedrijven met gevestigde belangen moeten uiterst voorzichtig zijn met commentaar op hoe artsen en hun patiënten kiezen uit de momenteel beschikbare behandelingsopties.

Een aanvraag geaccepteerd krijgen voor beoordeling door regelgevende instanties

Recentelijk hoorden we nieuws van Prilenia over het voordragen van pridopidine voor beoordeling door de Europese regelgevende agentschap, de EMA. Hun recente persbericht getiteld, "Prilenia's Pridopidine for Huntington's Disease Accepted for European Marketing Authorisation Review" (<https://news.prilenia.com/press-releases/press-release-details/2024/Prilenias-Pridopidine-for-Huntingtons-Disease-Accepted-for-European-Marketing-Authorisation-Review/default.aspx>) valt op door het gebruik van het woord "Accepted (geaccepteerd)" ruim vóór het woord "Review (beoordeling)".

Wat het persbericht feitelijk zegt, is dat Prilenia de papieren heeft opgesteld om de EMA te vragen de resultaten van pridopidine tot nu toe in overweging te nemen; de EMA heeft de indiening van hun aanvraag geaccepteerd.

“Wat ons verontrust is de boodschap die naar buiten wordt gebracht over pridopidine. Belangrijke eindpunten, die het middel niet heeft behaald, worden gebagatelliseerd; de nadruk wordt gelegd op minder overtuigende bevindingen in subgroepen of op individuele meetpunten.”

Dat aanvragen van bedrijven in overweging worden genomen, is een proces waar elk **goedgekeurd** medicijn doorheen is gegaan. Maar het is ook een proces waar elk **afgewezen** medicijn doorheen is gegaan. Een aanvraag indienen om op een universiteit te mogen studeren, is heel iets anders dan toegelaten worden. We zijn door een deskundige, die bekend is met de EMA-procedures, ervan op de hoogte gesteld dat deze stap van Prilenia niet zo'n grote stap is.

Meestal horen we niet wanneer bedrijven deze kleine stappen doorlopen. Persberichten worden over het algemeen niet uitgegeven voor deze alledaagse stappen in het regelgevingsproces. Hoewel het in grote lijnen goed is dat Prilenia ervoor zorgt dat de Huntingtongemeenschap regelmatig updates krijgt over waar ze zich bevinden in de regelgevingsketen, willen we er zeker van zijn dat het nieuws geen onnodige **hype** veroorzaakt. We zijn meer geïnteresseerd in het zien van volledige, door experts beoordeelde resultaten van de PROOF-HD-studie in een wetenschappelijk tijdschrift.

Wat we nu weten

Pridopidine is getest in verschillende klinische onderzoeken met verschillende primaire eindpunten, die helaas allemaal niet zijn gehaald. Ongeacht de berichten, die door Prilenia naar buiten worden gebracht, heeft pridopidine tot dusver negatieve resultaten opgeleverd voor elk belangrijk eindpunt, in elk onderzoek. Punt.

We zijn hier absoluut niet blij mee: we houden van medicijnen die werken, en we houden van onderzoeken die dat bewijzen. We houden zelfs van onderzoeken met negatieve resultaten wanneer deze duidelijk worden gepresenteerd, zonder verdraaiingen. En wanneer er vervolgens een wetenschappelijk onderbouwd pad vooruit geboden wordt, of dat nu het plannen van een ander onderzoek is of het stopzetten ervan.

Het doel voor het beoogde gebruik van pridopidine blijft verschuiven: om bewegingen te beheersen, om het ziekteverloop te wijzigen, om het ziekteverloop te wijzigen voor degenen die geen neuroleptica gebruiken. Het is geweldig dat Prilenia pridopidine blijft bestuderen in het laboratorium! Het is in ieders belang dat onderzoekers medicijnen vanuit zoveel mogelijk invalshoeken begrijpen. We moeten er echter voor zorgen dat het beoogde gebruik van een medicijn wordt aangetoond door middel van **positieve** klinische onderzoeksresultaten.

Een aanvraag is recent ter overweging door Prilenia ingediend bij de EMA. Dit betekent echter nog niet zoveel.

Het is nu aan de EMA om te besluiten of de aanvraag al dan niet wordt geaccepteerd voor beoordeling door de EMA.

Op zoek naar de waarheid

Wetenschappers zijn waarheidszoekers. Bij HDBuzz geloven we dat onderzoekers de plicht hebben om wetenschappelijke bevindingen nauwkeurig over te brengen aan de patiëntgemeenschappen die op zoek zijn naar een remedie, naar de waarheid.

Wanneer de **hoop** dat een medicijn zal werken verandert in een **hype**, dan is er iets misgegaan. Resultaten uit klinisch onderzoek zijn, per definitie, **niet subjectief**. Het rapporteren van deze resultaten zou dan ook niet subjectief moeten en mogen zijn.

Objectieve berichtgeving is belangrijk. Zorgen dat de patiëntengemeenschap de volledige en uitgebalanceerde waarheid ontvangt en begrijpt, is belangrijk.

Het team van HDBuzz hoopt oprecht dat pridopidine alles waarmaakt wat Prilenia zegt, en meer! We willen allemaal een medicijn dat een positief verschil maakt voor mensen met Huntington, maar op dit moment zijn er slechts gegevens van **79** mensen om de ontwikkeling van dit middel vooruit te helpen. Naar onze mening is dat niet voldoende voor goedkeuring door de regelgevende instanties; de tijd zal uitwijzen of de regelgevers dezelfde mening hebben of van het tegendeel zijn overtuigd.

Totdat we dat punt bereikt hebben, zal HDBuzz hier de waarheid blijven rapporteren en hoop van hype onderscheiden.

Het spijt ons als onze mening teleurstellend is, maar we verontschuldigen ons niet dat we openheid, eerlijkheid en wetenschap centraal stellen in onze berichtgeving.

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

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

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

© HDBuzz 2011-2025. 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](https://nl.hdbuzz.net)

Gegenereerd op 26 maart 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/379>