

PROOF-HD-Studie zu Pridopidin endet mit negativem Ergebnis

Die Phase-3-Studie hat ihren primären Endpunkt, die Verlangsamung des Funktionsverlusts bei der Huntington-Krankheit, verfehlt



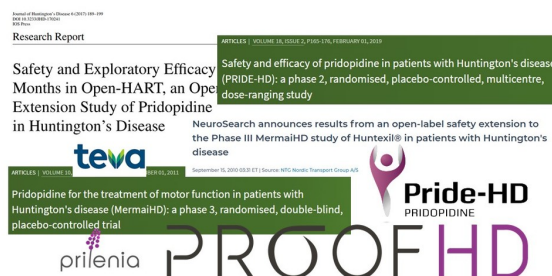
Von Professor Ed Wild | 25. April 2023 | Bearbeitet von Dr Rachel Harding

Übersetzt von Michaela Winkelmann

Die wichtigsten Ergebnisse der PROOF-HD-Studie, die von Prilenia Therapeutics durchgeführt wurde und in der Pridopidin getestet wurde, wurden auf dem Kongress der American Academy of Neurology bekannt gegeben. Leider war das Ergebnis der Studie negativ. Wir rekapitulieren die Geschichte von Pridopidin bei der Huntington-Krankheit, überprüfen die Studienergebnisse und überlegen, was dieses enttäuschende Ergebnis für uns bedeutet.

Das Medikament: Pridopidin

Pridopidin wird seit Anfang der 2000er Jahre als mögliches Medikament zur Behandlung der Huntington-Krankheit untersucht und hat eine lange und turbulente Geschichte. Ursprünglich wurde es von dem schwedischen Unternehmen Neurosearch entwickelt, das es Huntexil nannte.



Pridopidin hat eine lange und turbulente Geschichte als Prüfpräparat für die Behandlung der Huntington-Krankheit

Neurosearch ging davon aus, dass Pridopidin in der Lage ist, den Dopaminspiegel zu stabilisieren, der für die Bewegungskontrolle wichtig ist. Sie hofften daher, dass es unwillkürliche Bewegungen unterdrücken und willkürliche Bewegungen verbessern könnte.

Sie führten zwei Studien mit den Namen MermaiHD und HART durch, aber das Medikament zeigte keine schlüssigen Vorteile für die Bewegungskontrolle.

Im Jahr 2012 erwarb Teva Pharmaceuticals die Rechte an der Entwicklung von Pridopidin und führte eine dritte Studie mit der Bezeichnung PRIDE-HD durch, in der verschiedene Dosierungen von Pridopidin getestet wurden, wiederum mit dem Ziel, die Bewegungsfunktion zu verbessern.

Die PRIDE-HD-Studie endete 2016 mit einem negativen Ergebnis in Bezug auf die Verbesserung der Bewegungsfunktion, aber einem merkwürdigen Ergebnis, als die Daten im Nachhinein untersucht wurden. Bei einer der getesteten Dosierungen kam es zu einer offensichtlichen Stabilisierung eines klinischen Scores, des *Total functional capacity* oder *TFC* genannt wird.

Bei dem TFC handelt es sich um eine Punktzahl von 13, mit der die Fähigkeit einer Person, zu arbeiten, Haushaltsaufgaben zu erledigen, sich selbst zu versorgen usw. eingeschätzt wird. Die TFC nimmt mit dem Fortschreiten der Huntington-Krankheit stetig ab, und ein Medikament, das die Abnahme der TFC verlangsamt oder aufhält, wäre sehr interessant.

Ein Rätsel war damals, wie Pridopidin eine positive Wirkung auf die Funktion haben konnte, ohne die Bewegungskontrolle zu beeinträchtigen, die es ja eigentlich bewirken sollte.

Die Wendung: eine Änderung des Mechanismus

Während Teva Pridopidin in der PRIDE-HD-Studie untersuchte, machten seine Wissenschaftler neue Entdeckungen über die tatsächliche Wirkungsweise des Medikaments.

Unerwartet fanden sie heraus, dass die Hauptwirkung des Medikaments nichts mit Dopamin zu tun hat, sondern stattdessen auf ein Protein namens *Sigma-1-Rezeptor* oder *S1R* abzielt, das dazu beiträgt, dass Neuronen unter Stressbedingungen überleben. Sie können in diesem HDBuzz-Artikel ausführlich darüber lesen.

Diese Erkenntnisse über Pridopidin veranlassten ein Umdenken darüber, was das Medikament im Gehirn bewirken könnte. Die Verbesserung der Bewegungskontrolle wäre ein *symptomatischer* Nutzen, während die Verlängerung des Überlebens der Neuronen ein *krankheitsmodifizierendes* Ergebnis wäre, das das Fortschreiten der HK tatsächlich verlangsamen könnte.

Prilenia und PROOF-HD

Die Rechte an Pridopidin wurden dann an ein neues Unternehmen namens Prilenia Therapeutics übertragen. Gestärkt durch die neuen Erkenntnisse über S1R startete Prilenia 2020 die PROOF-HD-Studie.

PROOF-HD wäre der vierte Versuch von Pridopidin, die Huntington-Krankheit sinnvoll zu beeinflussen. Die Studie umfasste 499 Teilnehmer mit Huntington und testete eine Dosis Pridopidin (45 mg pro Tag) im Vergleich zu Placebo.

Der primäre Endpunkt war der TFC, d. h. die Studie untersuchte, ob Pridopidin das Fortschreiten der Huntington-Krankheit über einen Zeitraum von 15 Monaten verlangsamen konnte, indem die TFC-Veränderungen der Teilnehmer, die das Medikament oder Placebo erhielten, verglichen wurden.

„Wenn der primäre Endpunkt nicht erreicht wird, bedeutet dies, dass Pridopidin von der FDA und anderen Aufsichtsbehörden nicht zugelassen wird.“

PROOF-HD wurde als Phase-3-Studie eingestuft, d. h. ein positives Ergebnis würde Prilena die Zulassung für die Verschreibung von Pridopidin an HK-Patienten ermöglichen.

Ein negatives Ergebnis

PROOF-HD wurde im März dieses Jahres abgeschlossen, und die wichtigsten Ergebnisse wurden heute auf der Tagung der American Academy of Neurology in Boston (USA) vom Leiter der Studie, Dr. Andy Feigin, bekannt gegeben.

Wir werden es nicht beschönigen: *Die Studienergebnisse waren leider negativ.* Das Medikament verlangsamte das Fortschreiten der Huntington-Krankheit nicht, wie mit dem TFC gemessen.

Das Nichterreichen des primären Endpunkts bedeutet, dass Pridopidin von der FDA und anderen Zulassungsbehörden nicht zugelassen werden wird.

Alle Studien haben sekundäre Endpunkte, d. h. Messungen von besonderem Interesse, die darauf hindeuten könnten, dass das Medikament etwas Nützliches bewirkt, auch wenn es seinen primären Endpunkt nicht erreicht. Leider hat Feigin berichtet, dass *PROOF-HD auch seine sekundären Endpunkte nicht erreicht hat.*

Was nun?

Die Nachricht über ein negatives Ergebnis für PROOF-HD ist natürlich eine große Enttäuschung für alle, die an der Studie teilgenommen haben, und für die gesamte HK-Gemeinschaft.

Die HK-Gemeinschaft hat sich nur allzu sehr daran gewöhnt, Nachrichten von klinischen Studien zu hören, die nicht den erhofften Erfolg bringen. Es lohnt sich jedoch, sich einige grundlegende Wahrheiten in Erinnerung zu rufen.

Erstens: Eine negative Studie ist keine gescheiterte Studie, solange wir alles daraus lernen, was wir können. Die Daten aus PROOF-HD werden uns helfen, mehr über die Wirkung von Pridopidin zu erfahren und bessere Medikamente und Studien zu entwickeln. Unsere

täglichen Updates von der derzeit stattfindenden HD Therapeutics Conference geben Ihnen einen umfassenden Überblick darüber, was entwickelt wird und welche Studien im Gange sind.

Zweitens: Jede Studie wird negativ sein, so lange bis eine positiv ist. Viele andere Studien laufen bereits oder stehen kurz bevor, in denen Medikamente getestet werden, die auf solide, bekannte Merkmale der HK abzielen.

Und schließlich: Diese Gemeinschaft ist stark, klug und entschlossen. Wir wissen, wie wir Traurigkeit und Enttäuschung in einen positiven, unaufhaltsamen Erfolgswillen verwandeln können. Wir wissen, wie man sich wieder aufrafft und das nächste vielversprechende Medikament testet, um sicherzustellen, dass kein einziger Tag verloren geht, um die Zukunft zu erreichen, für die wir alle arbeiten: eine Zukunft, die wir gemeinsam gestalten und in der wir über sichere, wirksame Behandlungen zur Verlangsamung oder Verhinderung der HK verfügen.

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt offenzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

GLOSSAR

sekundäre Endpunkte Zusätzliche Fragen, die in klinischen Studien gestellt werden, sie helfen Wissenschaftlern die behandelten Patienten so weit wie möglich zu überwachen, um die Wirkungen eines Medikaments festzulegen

Rezeptor Ein Molekül an der Oberfläche einer Zelle, an dem Signalmoleküle anheften

Placebo Ein Placebo ist ein Scheinmedikament, das keine Wirkstoffe enthält. Der Placeboeffekt ist ein psychologischer Effekt, der verursacht, dass sich Menschen besser fühlen, auch wenn sie eine Tablette einnehmen, die nicht wirkt.

Dopamin Eine signalgebende Chemikalie (Neurotransmitter), die in die Kontrolle der Bewegung, Stimmung und Motivation involviert ist.

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2024. Die Inhalte von HDBuzz können unter der Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License frei verbreitet werden.

HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe hdbuzz.net

Erstellt am 17. Februar 2024 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/342>