

Prana offentliggør resultater fra Reach2HD-studiet



Resultaterne fra et klinisk studie om brugen af PBT2 til behandling af HS er klar. Holder de hvad de lover?

Skrevet af Dr Jeff Carroll den 1. april 2014

Redigeret af Dr Ed Wild; Oversat af Signe Marie Borch Nielsen

Oprindeligt offentliggjort 20. februar 2014

Resultaterne er klar fra Reach2HD-studiet, der var designet til at teste behandlingen med det eksperimentelle stof PBT2 i de tidlige- og mellemste faser af Huntingtons Sygdom. Stoffet lader til at være sikkert og veltolereret ved de doser, der blev testet, men vi er meget bekymrede over den fortolkning af resultaterne, der er blevet offentliggjort.

Hvad er PBT2?

Prana Biotechnology, en australsk lægemiddelvirksomhed, arbejder på at udvikle et stof kaldet **PBT2** til brug i Huntingtons Sygdom (HS) og Alzheimers Sygdom (AS). Firmaet har tidligere rapporteret, at lægemidlet har en positiv effekt i HS-dyremodeller, og at det er veltolereret, når det gives til forsøgspersoner.

Stoffet virker på en usædvanlig måde, som er at reducere samspillet mellem det HS-fremkaldende **huntingtin**-protein og metallet **kobber** i hjernen. Kobber er, i små og velregulerede mængder, afgørende for cellers normale funktion. Faktisk er kobber vigtigt for, at vores celler kan producere energi, så uden det ville vi have det svært!

Men i sygdomme som HS og AS kan metaller som kobber begynde at have skadelige såvel som nyttige egenskaber. Nogle forskere mener, at dette kan bidrage til den tidlige celledød i hjernen hos patienter med disse sygdomme.

Prana testede PBT2 i muse- og ormemodeller af HS, og så, at det medførte forbedringer af visse sygdomssymptomer hos disse dyr.

Hvad er Reach2HD?

De positive laboratorieresultater med HS-dyremodeller fik Prana Biotechnology til at beslutte sig for at teste PBT2 i mennesker med HS. De samarbejdede med kliniske centre under ledelse af Huntington Study Group i USA og Australien om at køre et Studie, de kaldte **Reach2HD**.



109 patienter med HS i de tidlige- eller mellemste stadier deltog i Reach2HD-studiet, som varede cirka 6 måneder. I løbet af denne periode blev de tilfældigt fordelt i en af tre grupper: en gruppe modtog en lav dosis PBT2, en gruppe modtog en højere dosis PBT2 og den sidste gruppe 'placebo'-gruppen modtog piller uden medicin. Hverken patienterne eller de forskere som stod for studiet vidste hvem der fik piller med PBT2, og hvem der fik placebo.

Denne type studie - som af forskerne kaldes for et **randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret** forsøg - er den gyldne standard for afprøvning af nye lægemidler. På to tidspunkter - efter 3 og 6 måneder - fik alle deltagere foretaget en række tests, herunder hjerneskanninger og blodprøvetagninger.

Pranas udmelding

I en pressemeddelelse, rapporterede Prana om resultaterne af studiet, som umiddelbart lød meget imponerende. De udtaler at PBT2 var "sikkert og veltolereret", "opnåede sit primære effektmål" samt gav en "betydelig positiv effekt på evnen til at tænke" og hjerneskanningsændringer der "tyder på en gavnlig effekt".

Det lyder fantastisk ... næsten for godt til at være sandt, faktisk.

Lad os først minde os selv om, at påstandene blev fremsat i en pressemeddelelse, og ikke i en fagfællebedømt videnskabelig artikel. Det betyder, at virksomhedens påstande endnu ikke er blevet kritisk bedømt som det kræves før de kan blive accepteret af det videnskabelige samfund.

Lad os nu se på, hvad påstandene betyder i praksis. Først skal vi lære lidt om kliniske forsøg.

Et fase 2-forsøg

Kontrolorganer som FDA har brug for forskellige former for beviser på, at en ny behandling duer, før de kan godkende det til brug for patienterne. Først og fremmest skal de sikre sig, at stoffet generelt er **sikkert** at indtage for folk, efter at det er blevet testet i dyremodeller. Dette afgør man ved det, der kaldes en **fase 1**-undersøgelse, hvor et par frivillige indtager doser af lægemidlet under observation, for at sørge for at der ikke er uventede bivirkninger.

Når man har fastslået, at stoffet ikke er alt for giftigt, så er det interessant at afgøre om lægemidlet er sikkert for patienterne, og om det virker. Såkaldte **fase 2**-studier er designet til nærmere at undersøge om et lægemiddel er sikkert - at det ikke gør sygdommen værre for eksempel. De sigter også mod at få et indtryk af, hvorvidt et lægemiddel virker.

Endelig kan et lægemiddel efter et vellykket fase 2-studie afprøves i en større gruppe patienter for at bekræfte de gavnlige virkninger set i det mindre fase 2-studie. Disse **fase 3**-undersøgelser udgør normalt grundlaget for ansøgninger om at få et lægemiddel godkendt og solgt til patienterne.

Reach2HD var et **fase 2**-forsøg - som altså havde til formål at afgøre om stoffet var sikkert, og give et indtryk af hvorvidt det kan have nogle fordelagtige virkninger. Så Pranas erklæring om, at PBT2 "opnåede sit primære effektmål" betyder blot, at stoffet var sikkert og veltolereret.

Hvorfor har vi brug for effektmål

At teste om et lægemiddel er "virksomt" eller ej kan være udfordrende. I HS kan masser af ting være påvirket. Patienter oplever bevægelsesproblemer, problemer med at tænke og hukommelsesproblemer, depression, apati, hjernesvind, og en lang række problemer med dagligdagsaktiviteter. Hvilke af disse symptomer, bør vi gå målrettet efter, hvis vi ønsker at bekæmpe HS?

Hvad der komplicerer tingene yderligere er, at der ofte er snesevis af forskellige måder at måle en bestemt funktion på. For eksempel er der mange måder at måle evnen til at tænke eller 'kognition' på i HS. Hvilken målemetode bør vi bruge til at afgøre, om lægemidlet virker?

De mål som et lægemiddel skal opnå i et klinisk studie kaldes **effektmål** (eller endpoints på engelsk). Et meget vigtigt element i fase 2 og 3-studier er, at effektmålene skal fastlægges på forhånd. Og der må ikke ændres i dem efter studiet begynder. Ellers vil ingen være i stand til at blive enige om, hvorvidt forsøget var en succes.

Reach2HD havde **sikkerhed og tolerance** som sine **primære effektmål**. Og ja, stoffet gav ikke for mange bivirkninger, og der var ikke for mange forsøgspersoner der stoppede med at tage stoffet.

En patient, der tog den højere dosis, oplevede en **forværring** af sine HS-symptomer efter studiet var færdigt. Selvom dette skete efter at patienten stoppede med at tage medicinen, har forskerne besluttet, at effekten skyldtes PBT2, hvilket rejser en vigtig pointe om forsigtighed i fremtidige undersøgelser.

Men generelt er resultaterne omkring sikkerhed og tolerance godt nyt for PBT2.

Sekundære endpoints

I et klinisk fase 2-forsøg vil man generelt måle på mange forskellige ting for få et grundigt billede af, hvilke aspekter af sygdommen lægemidlet påvirker. De målinger, som forskerne bag studiet finder vigtige at inkludere, kaldes **sekundære effektmål**. Disse defineres også på forhånd for at undgå forvirring senere.

Reach2HD havde **syv** sekundære effektmål: kognition, motorik, funktionsevne, adfærd, globale vurderinger (om folk har det bedre samlet set), blod- og urinprøver og hjerneskaninger.

Derudover blev hvert af disse effektmål vurderet ved hjælp af mange forskellige individuelle tests. For eksempel bestod det kognitive effektmål af **otte forskellige test af evnen til at tænke**.

Så når pressemeddelelsen hævder, at man havde succes med at opfylde det kognitive effektmål, kunne man tro, at patienter behandlet med lægemidlet havde forbedret sig i alle otte prøver ... eller måske fire ud af otte?

Desværre var det ikke tilfældet. Der var kun "signifikant" forskel for **én af de otte prøver** - kaldet 'trail making B' på engelsk. Denne test indebærer, at forsøgspersonen forbinder bogstaver og tal med en blyant på tid. Ingen af de øvrige prøver var forbedret i lægemiddelbehandlede forsøgspersoner.

Så selvom Prana teknisk set godt kan hævde, at det kognitive effektmål blev opnået, vil de mere velovervejede se forbi overskriften, og tage de **syv tests, der ikke blev forbedret** til efterretning.

Flere sammenligninger

Mennesker er optimistiske af natur - og HS-familiemedlemmer er desperate efter gode nyheder. Men det er generelt ilde set i det videnskabelige samfund kun at rapportere positive resultater, eller at fremhæve dem uberettiget. Det er på grund af det, vi kalder **problemet med multiple sammenligninger**.

For at forstå dette, kan vi slå plat eller krone som eksempel. Hvis du slår plat eller krone ti gange og får krone to gange, ville du spekulere på, om der var noget galt med mønten! Men hvis du slog plat eller krone en million gange, ville du forvente at få krone ti gange i træk flere gange undervejs.

Kort sagt: jo flere ting man tester, jo mere sandsynligt er det, at man ser positive resultater ved ren tilfældighed. Det er derfor vi er skeptiske over for den enkelte kognitive test, der blev forbedret blandt de otte, der blev testet.

I Reach2HD-studiet ledte forskere meget bredt - de målte på 7 forskellige kategorier af HS-problemer, hver især målt med flere forskellige typer tests, der i sidste ende målte snesevis af forskellige ting i alle 3 forsøgsgrupper.

Faktisk viste stort set ingen af de tests, der blev benyttet til måling af de sekundære effektmål forbedret af behandling med lægemidlet.

Ud fra de begrænsede data Prana har ind til videre, er det ikke helt klart, hvordan de har håndteret problemet med multiple sammenligninger. Husk på, at vi indtil videre kun har en pressemeddelelse at forholde os til: de samlede resultater er endnu ikke blevet vurderet og offentliggjort.

Der er veletablerede matematiske teknikker til at håndtere problemet, men de bruges ikke altid korrekt, og det er ikke klart, præcis hvordan Prana har håndteret dette problem i analysen af deres kliniske forsøg. Det bliver ikke nævnt i



Jo flere ting man tester, jo mere sandsynligt er det, at man ser positive resultater ved ren tilfældighed. Det er derfor vi er skeptiske over for den enkelte kognitive test, der blev forbedret blandt de otte, der blev testet.



pressemeddelelsen - **men det er virkelig vigtigt.**

Hvad med den funktionelle forbedring?

Pranas pressemeddelelse hævder, at behandling med PBT2 var “associeret med en positiv tendens for funktionsevnen.” Det er vel gode nyheder?

Læger bruger ordet »funktion« som udtryk til at beskrive hvordan folk klarer deres hverdag. Ting som at arbejde, huslige pligter, håndtering af økonomi og så videre. Dette er forskelligt fra den kognitive test, vi allerede har nævnt. Huntingtons Sygdom medfører et støt fald i funktion, og der er en række veletablerede måder at måle dette på, hvilket angiver funktionsevnen i et tal, som kan sammenlignes på tværs af grupper.

Reach2HD brugte to forskellige mål for funktion, samt to mål for den »globale« trivsel, som er nært knyttet til funktionen.

Så hvad var den “positive tendens for funktionsevnen”?

Hvad de rent faktisk så, var en lille forskel i et mål for funktionsevnen - kaldet **total functional capacity** - i de patienter, der fik den højeste dosis af medicin, sammenlignet med placebo-behandlede forsøgspersoner.

Forskere bruger statistiske test til at hjælpe dem med at afgøre, om en forskel som denne er reel eller opstået ved en tilfældighed. Hvis forskellen er stor nok, så består den testen. Hvis den ikke er stor nok, dumper den, og så kan forskerne ikke tillade sig at sige, at der var tale om en »signifikant« forskel.

Forskellen i funktionsevne i Reach2HD var tæt på at være signifikant, men **bestod ikke den statistiske test**. Derfor bruger de udtrykket “positiv tendens” i stedet for “signifikant forskel” .

Selvom udtrykket er teknisk korrekt, tror vi ikke, at det er nyttigt når man skal formidle resultater på en præcis måde til HS-patienter og familier.

Derudover **var der ingen forskel imellem grupperne** for den anden test af funktionsevnen, og de to test, der afspejler den globale trivsel.

Man kan hævde, at det mest ansvarlige, i betragtning af hvor desperate HS-familier er efter at høre gode nyheder, ville være at sige at “der ikke sås en generel funktionel forbedring”.

I stedet valgte Prana at fremhæve de positive grænsetilfælde, mens de nedtoner det negative.

Men hvad med hjerneskaninger?

Sidst, men ikke mindst, vil vi gerne se nærmere på påstanden om, at PBT2 “reducerer atrofi af hjernevæv i områder, der berøres i Huntington Sygdom”.

Udvalgte Reach2HD deltagere meldte sig frivilligt til to hjerneskaninger, som kunne måle det hjernesvind eller “atrofi”, som HD-patienter oplever. Reduceret atrofi lyder fantastisk! Men viste skanningerne rent faktisk det?

Tro det eller ej, men atrofi-resultaterne som bliver beskrevet i pressemeddelelsen er kun baseret på hjerneskaninger af **to patienter fra hver gruppe!**

Vi er virkelig forbløffede over, at man kun udførte disse målinger på så lille et antal af frivillige. Og vi er endnu mere forbløffede over, at Prana har valgt at rapportere dette som et positivt fund fra undersøgelsen.

To folk fra hver gruppe er **langt fra nok mennesker** til at kunne fastslå, hvordan behandling påvirker atrofi. Det tager typisk snesevis af deltagere at være i stand til bare at **opdage** hjernesvind pga. HS over seks måneder, endsige måle den lille forskel et lægemiddel kan tænkes at gøre.

Påstanden om, at hjerneatrofi blev reduceret ved PBT2-behandling bliver **ikke understøttet af de beskrevne data**. Vi bliver nødt til at vente på en analyse af hele datasættet før vi kan se, om denne påstand er faktisk sandt.

Denne dristige påstand er endnu en grund til, at vi ser på pressemeddelelsen med skepsis og en vis skuffelse.

Opsummering og de næste skridt

Vi mener, at der kan drages to sikre konklusioner fra Reach2HD-pressemeddelelsen.

Den første er, at lægemidlet er sikkert nok til at gå videre til større forsøg.

Den anden er, at påstandene om kognitive, funktionelle og billeddiagnostiske forbedringer ikke er nok understøttet af beviser til at vække meget tillid.

Vi er om nogen begejstrede over at høre om lægemidler til gavn for HS-patienter. Din ydmyge forfatter, for eksempel, er HS-forsker og forsøgsdeltager i kliniske studier idet han selv bærer HS-mutationen.

For at være præcise: vi siger **ikke** at Reach2HD-pressemeddelelsen indeholder usandheder. Men efter vores opfattelse indeholder den udsagn, der overdriver det positive i forsøgsresultaterne, nedtoner det negative, og sandsynligvis indgyder falsk håb i HS-familier.

** Vi går på alle måder ind for håb, men vi vil hellere have forsigtig optimisme end hype og falske forhåbninger.**

Vi er også ivrige efter at se et større fase3-forsøg med PBT2. Men først opfordrer vi Prana og HSG til at indsende forsøgsresultaterne til grundig videnskabelig vurdering i en fagfællebedømt, videnskabelig publikation, således at forskere og HS-familiemedlemmer kan se og vurdere det fulde datasæt.

I mellemtiden anbefaler vi, at HDBuzz-læsere bevæbner sig til læsning af fremtidige pressemeddelelser med vores Ti gyldne regler til at læse en videnskabelig News Story .

Ordliste

Placebo placebo er et snyde-lægemiddel, der ikke indeholder nogen aktive stoffer. Placebo-effekten er en psykologisk effekt, der får folk til at have det bedre, selvom de tager en pille, der ikke virker.

Effekt et mål for om en behandling virker eller ej

© HDBuzz 2011-2017. Indholdet på HDBuzz kan frit deles under en Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz er ikke en kilde til lægefaglige råd. For mere information besøg hdbuzz.net

Dannet 1. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/158>