



Pridopidin vid Huntingtons sjukdom

Tidig bedömningsrapport 2025-04-01

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Pridopidin
Nyhetsbeskrivning	Ny substans.
Klassificering	ATC-kod: N07XX26
Företag	Prilenia Therapeutics B.V., NeuroSearch Sweden AB.
Indikation, förväntad	Vuxna patienter med Huntingtons sjukdom (HD).
Verkningsmekanism	Pridopidin påverkar dopamintransmissionen genom att vara dopaminstabiliserande i de striatala banor som är av betydelse för motorkontroll. Dessutom är pridopidin en selektiv och potent sigma-1-receptor (S1R) agonist som anses vara neuroprotektiv vid neurodegenerativa sjukdomar som HD [1].
Dosering, förväntad	45 mg, två gånger dagligen.
Administreringsätt	Peroralt.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2024-08 Tidigaste tidpunkt för förväntat godkännande: 2025-09 PRIME <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU <input checked="" type="checkbox"/> Accelererad process <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
Berörd vårdverksamhet	Neurologiklinik/Huntingtoncentrum.
Försäljningsätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Prisuppgifter saknas. Kostnaden för tetrabenazin (Tetmodis eller Xenazine) är 1156 Kr för en burk med 112 tabletter à 25 mg Tetmodis [2]. Med den maximala dygnsdosen 200 mg/dygn blir årskostnaden 30 056 Kr.
Behov av specifik diagnostik	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Annan påverkan	Eventuellt kan det bli aktuellt att revidera behandlingsriktlinjerna.
Sjukdomen	
Förekomst	Huntingtons sjukdom finns hos mellan sex och tolv personer per 100 000. Uppskattningsvis finns det cirka 1 000 personer med sjukdomen i Sverige. Den är lika vanlig bland kvinnor som bland män. Mellan tre och tio procent av alla med sjukdomen har den juvenila formen [3]. Storleken för målgruppen för pridopidin borde således vara mellan 900–970 individer med den HD som debuterar i vuxen ålder.
Sjukdomens svårighetsgrad	Huntingtons sjukdom är en ärftlig, fortskridande neurologisk och neuropsykiatrisk sjukdom som beror på störd funktion av nervceller i hjärnan. Sjukdomen leder till en kombination av neurologiska, motoriska, kognitiva och psykiatriska symtom. Symtomen och deras svårighetsgrad varierar mellan olika personer, liksom förloppet. Rörelseförmågan påverkas, liksom förmågan att förstå och hantera information. Även beteende och personlighet förändras. Vanligtvis visar sig symtomen mellan 30 och 50 års ålder, men kan ibland visa sig före 20 års ålder (juvenil form). Försämring sker sedan gradvis och sjukdomen delas grovt in i olika faser utifrån sjukdomens utveckling.



Sjukdomen	
	Den genomsnittliga överlevnaden efter insjuknandet är 20–25 år, men variationen är stor [3].
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p><u>Socialstyrelsens kunskapsstöd [3]</u> Behandlingen vid Huntingtons sjukdom syftar till att lindra symtomen, förebygga och kompensera för funktionsnedsättningar samt ge stöd och god omvårdnad. Det finns särskilda team för vård och behandling.</p> <p>Selektiva serotonin återupptagshämmare (SSRI) I de tidiga faserna av sjukdomen kan nedstämdhet, ångest och oro ofta behandlas med SSRI. Dessa läkemedel kan även motverka viktminskning och göra sömnen lugnare. Även personlighetsförändringar som aggressivitet och irritabilitet kan minska. Apati och initiativlöshet måste däremot behandlas med stimulans och aktivering, eftersom läkemedel inte har någon stor effekt.</p> <p>Neuroleptika ”Redan i små doser har antipsykosmediciner (neuroleptika) en dämpande effekt på de ofrivilliga rörelserna. ... Neuroleptika har också en dämpande effekt vid irritabilitet och aggressiva utbrott, liksom vid psykotiska symtom. I låg dos kan det hjälpa mot den oro man kan känna för sin sjukdom, förbättra insomningen samt även ha effekt vid nedstämdhet. I för höga doser kan det dock ha alltför dämpande påverkan på till exempel initiativförmågan.”</p> <p>Tetrabenazin Detta preparat minskar ofrivilliga rörelser genom att motverka frisättningen av dopamin. Behandlingen kan dock ge allvarliga biverkningar som depression och behandlingen måste noggrant följas upp.</p> <p>”Psykisk sjukdom vid Huntingtons sjukdom behandlas i stort sett som hos personer utan en samtidig neurologisk sjukdom. Symtomlindrande behandling kan vara till stor nytta även om den fortskridande grundsjukdomen inte går att hejda.”</p> <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Huntingtons sjukdom</p>



Vetenskaplig dokumentation		
	PRIDE-HD (NCT02006472) [4, 5]	PROOF-HD (NCT04556656) [6, 7]
Typ av studie	Fas II, randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad multicenterstudie.	Fas III, randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad multicenterstudie.
Status	Avslutad	Pågående; avslutad rekrytering
Antal patienter	408 (50 % kvinnor)	499 (52 % kvinnor)
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Ålder ≥ 21 år • HD-diagnos med ≥ 36 "CAG-repeats" • Vikt ≥ 50 kg • UHDRS-TMS ≥ 25 summapoäng och UHDRS Independence Score $\leq 90\%$ • Uppgående (ambulatory) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ålder ≥ 25 år • HD-diagnos med ≥ 36 "CAG-repeats" • HD med debut i vuxen ålder (≥ 18 år) med tecken och symptom på HD • HD i Stadium 1 eller Stadium 2 med UHDRS-TFC poäng ≥ 7 vid screening
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Kliniskt betydelsefull hjärtsjukdom vid screening • Behandling med läkemedel som ökar QT-tiden under 6 veckor före screening eller behov av sådana läkemedel under studien. • Behandling med tetrabenazin inom 6 veckor före screening • Epilepsi eller epileptiska anfall (seizures) under de senaste 5 åren. • Andra allvarliga sjukdomar 	<ul style="list-style-type: none"> • Betydelsefull hjärtsjukdom inom 12 veckor före baseline • Tidigare hjärtarytmi • Användning av pridopidin inom 12 månader före baseline • Epilepsi eller epileptiska anfall (seizures) under de senaste 5 åren. • Allvarliga medicinska tillstånd, avvikande laboratorie- eller statusfynd • Tidigare genterapi • Gravid eller ammande eller önskan om graviditet under studien
Interventions-behandling	Pridopidin 45 mg Pridopidin 67,5 mg Pridopidin 90 mg Pridopidin 112,5 mg Pridopidin doserades två gånger om dagen under 52 veckor	Pridopidin 45 mg Pridopidin doserades två gånger om dagen under 65 veckor
Jämförelsearm	Placebo	Placebo
Resultat Primär utfallsvariabel	Det förelåg ingen statistisk signifikant skillnad mot placebo avseende det primära utfallsmåttet i studiepopulationen (FAS). <u>Motorikskattning</u> UHDRS-TMS medelvärdesförändring (SEM) enligt minsta kvadratmetoden (LSM) efter 26 veckor från utgångsläget (Baseline/BL \pm SD). Placebo -4,79 (0,99) BL 42,9 \pm 13,96 Pridopidin 45 mg -3,37 (1,05) BL 40,5 \pm 13,28 Pridopidin 67,5 mg -3,09 (1,02) BL 42,9 \pm 14,17 Pridopidin 90 mg -4,13 (1,00) BL 43,0 \pm 15,02 Pridopidin 112,5 mg -2,74 (1,01) BL 42,7 \pm 12,25	Det förelåg ingen statistisk signifikant skillnad mot placebo avseende primära och sekundära utfallsmått i studiepopulationen (mITT). <u>Funktionell förmåga</u> UHDRS-TFC medelvärdesförändring (SEM) enligt minsta kvadratmetoden (LSM) efter 65 veckor från baseline (BL). Placebo -0,95 (0,119) Pridopidin 45 mg -1,18 (0,119) NS
Sekundära utfallsvariabler (urval)	UHDRS-TMS efter 52 veckor från BL medelvärdesförändring (SEM) enligt LSM. Placebo -2,03 (1,25) Pridopidin 45 mg -1,43 (1,36) Pridopidin 67,5 mg 0,54 (1,32)	<u>Sjukdomsskattning</u> cUHDRS medelvärdesförändring (SEM) enligt LSM efter 65 veckor från BL. Placebo -0,88 (0,108)



Vetenskaplig dokumentation		
	Pridopidin 90 mg -0,29 (1,27) Pridopidin 112,5 mg 0,71 (1,34) <u>Funktionell förmåga</u> UHDRS-TFC efter 26 veckor från BL medelvärdesförändring enligt LSM Inte för någon dos pridopidin förelåg någon skillnad jämfört med placebo UHDRS-TFC efter 52 veckor En explorativ analys antyder en positiv effekt av pridopidin 45 mg x 2	Pridopidin 45 mg -0,99 (0,109) NS
Säkerhet	Dödsfall Pridopidin 90 mg (n=1) Pridopidin 112,5 mg (n=1) Allvarliga biverkningar (SAE) Placebo 0 % Pridopidin 10 % - 11 % De vanligaste SAE var <ul style="list-style-type: none"> • Fall pridopidin 45 mg (n=4) och 90 mg (n=1) • Suicidtankar (<i>suicidal ideation</i>) Pridopidin 67,5 mg (n=1), 90 mg (n=1) och 112,5 mg (n=1) • Skallskada (<i>head injury</i>) Pridopidin 45 mg (n=2) och 112,5 mg (n=1) • Aspirationspneumoni Pridopidin 67,5 mg (n=1), 90 mg (n=1) och 112,5 mg (n=1) Studieavbrott pga. biverkningar (26 veckor) Placebo 6 % (5/82) Pridopidin 45 mg 7 % (6/81) Pridopidin 67,5 mg 13 % (11/82) Pridopidin 90 mg 14 % (11/81) Pridopidin 112,5 mg 17 % (14/82)	Dödsfall [6] Pridopidin 3/250 Placebo 1/249 Allvarliga biverkningar (SAE) Pridopidin 34/250 Placebo 21/249 varav <ul style="list-style-type: none"> • Allvarliga psykiatriska biverkningar Pridopidin 11/250 Placebo 8/249 • Allvarliga infektioner Pridopidin 6/250 Placebo 2/249 • Allvarliga GI-biverkningar Pridopidin 4/250 Placebo 1/249 Studieavbrott pga. biverkningar (AE) Pridopidin 4/250 Placebo 7/249
<p>AE (<i>adverse events</i>); cUHDRS (<i>Composite Unified Huntington's Disease Rating Scale</i>); FAS (<i>full analysis set</i>) populationen som erhållit minst en dos av studiepreparatet och med en effektbedömning; mITT (<i>modified intention to treat</i>) alla studiedeltagare som erhöll minst en dos av studiepreparatet analyseras; NS (<i>not significant</i>) ingen statistiskt signifikant skillnad; SAE (<i>serious adverse events</i>); SEM (<i>standard error of the mean</i>); UHDRS-TFC (<i>Unified Huntington Disease Rating Scale-Total Functional Capacity</i>); UHDRS-TMS (<i>Unified Huntington Disease Rating Scale-Total Motor Score</i>) en kategoriskala (0–124) bestående av 31 aspekter (subitems) såsom ögonrörelser, dysartri, tungprotusion, frivilliga handrörelser, ofrivilliga motortecken, gång eller balans</p>		
Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	<p>Det faktum att man varken i fas II-studien eller fas III-studien kunde visa en statistiskt signifikant effekt jämfört med placebo avseende det primära utfallsmåttet, är problematiskt. För fas III-studien har man presenterat utvalda utfallsdata på clinicaltrials.gov [6]. Det saknas bland annat uppgifter om skattningsskalorna vid studiestart (baseline). Dessutom återstår en kvalitetskontroll av dessa data. Av de inkluderade patienterna i PROOF-HD hade 41 procent HD i stadium 1 och 59 procent HD i stadium 2. Huruvida effekten av pridopidin är olika i dessa grupper är oklart.</p> <p>I ett pressmeddelande från företaget Prilenia angående resultat från fas III-studien PROOF-HD lyfter man fram att exklusion av studiedeltagare som behandlades med</p>	



neuroleptika resulterar i en positiv effekt av pridopidin avseende sjukdomsprogress och kognition [8]. För att dessa fynd ska betraktas som tillförlitliga bör dessa resultat bekräftas i separata studier på patienter som inte behandlas med neuroleptika.

Pipeline

Andra läkemedel med indikationen

Enligt Adisinsight (2024-12-06) vid sökning på Huntington's disease:

- Merkaptamin, metabolismmodulator, fas II/III, NCT02101957
- Neflamapimod, P38 mitogenaktiverade proteinkinashämmare, fas II, NCT03980938
- ANX 005, komplement C1-hämmare, fas II, NCT04514367
- Triheptanoin, triglyceridersättning, fas II, NCT02453061
- Pepinemab, CD100-antigenhämmare, fas II, NCT02481674
- Bevantolol, beta 1 adrenerg receptorantagonist och vesikulär monoamintransporter 2-hämmare, fas II, NCT05475483
- PTC 518, HD-proteinhämmare, fas II, NCT05358717
- Selisistat, SIRT1-proteinhämmare, fas II, NCT01521585
- MBF 015, HDAC1- och HDAC2-proteinhämmare, fas II, NCT06469853
- Trehalos, autofagistimulantia, proteinaggregationshämmare och transkriptionsfaktorstimulerande medel, fas II, registreringsid ACTRN12621001755820
- MP 101, hämmar inflammatoriska faktorer, ökar BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) och fungerar som mitokondriell proteinmodulator, fas II.

Andra indikationer för läkemedlet

Enligt Adisinsight (2024-12-06) pågår studier med pridopidin vid

- Amyotrofisk lateralskleros, fas II/III, NCT04297683
- Parkinsons sjukdom, fas II, NCT03922711

Övrigt

Utöver de ovan listade studierna har en 26 veckors placebokontrollerad fas III-studie (MermaiHD/ NCT00665223) genomförts på 437 patienter med HD sponsrad av Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. [9, 10]. Efter 26 veckor kunde studiedeltagarna fortsätta med 90 mg/dygn under 26 veckor. Avseende det primära utfallsmåttet "modified motor score" förelåg endast en trend mot att pridopidin 90 mg/dygn resulterar i en bättre effekt än placebo. I denna studie noterades allvarliga biverkningar (SAE) i samma utsträckning med pridopidin 45–90 mg/dygn (7 % och 6 %) som med placebo (8 %). Även avseende studieavbrott pga. biverkningar noterades ingen skillnad mellan pridopidin (6 % och 10 %) och placebo (9 %). Under den efterföljande perioden med pridopidin 90 mg noterades SAE av 6 procent av studiedeltagarna, 14 procent av deltagarna avbröt, varav 7,4 procent på grund av biverkningar [10].

Författare

Carl-Olav Stiller

Docent, överläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Region Stockholm

Författaren har lämnat jävsdeklaration, inget jäv föreligger.



Referenser

1. Waters, S., et al., *Pridopidine: Overview of Pharmacology and Rationale for its Use in Huntington's Disease*. J Huntingtons Dis, 2018. **7**(1): p. 1-16.
2. fass.se. *Tetmodis, AOP Orphan Pharmaceuticals*. 2024 [cited 2024-12-30]; Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20080419000031>.
3. Socialstyrelsen sällsynta hälsotillstånd. *Huntingtons sjukdom (Senast uppdaterad: 2024-11-23)*. 2000 [cited 2024-12-17]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/huntingtons-sjukdom/>.
4. clinicaltrials.gov. *NCT02006472 A Phase 2, to Evaluating the Safety and Efficacy of Pridopidine Vs Placebo for Symptomatic Treatment in Patients With Huntington's Disease, July 19 (with results)*. . 2017 [cited 2024-12-13]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02006472?cond=huntington&intr=pridopidine&checkSpell=&aggFilters=phase:2&rank=4>.
5. Reilmann, R., et al., *Safety and efficacy of pridopidine in patients with Huntington's disease (PRIDE-HD): a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre, dose-ranging study*. Lancet Neurol, 2019. **18**(2): p. 165-176.
6. clinicaltrials.gov. *NCT04556656 PRidopidine's Outcome On Function in Huntington Disease, PROOF-HD, Nov 18*. 2023 [cited 2024-12-13]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04556656?cond=huntington&intr=pridopidine&checkSpell=&aggFilters=phase:3&rank=1>.
7. Prilenia. *News release: Prilenia Shares Preliminary Topline Results from Phase 3 PROOF-HD Clinical Trial in Huntington's Disease and Data from Phase 2 HEALEY ALS Platform Trial of Pridopidine at the 75th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting*. 2023 [cited 2024-12-17]; Available from: https://s202.q4cdn.com/210612175/files/doc_news/Prilenia-Shares-Preliminary-Topline-Results-from-Phase-3-PROOF-HD-Clinical-Trial-in-Huntingtons-Disease-and-Data-from-Phase-2-HEALEY--7HZPW.pdf.
8. Prilenia.com. *Press release November 5: Prilenia to Present Pridopidine Data at the Huntington Study Group (HSG) 2024 Congress*. 2024 [cited 2025-01-03]; Available from: <https://news.prilenia.com/press-releases/press-release-details/2024/Prilenia-to-Present-Pridopidine-Data-at-the-Huntington-Study-Group-HSG-2024-Congress/default.aspx>.
9. de Yebenes, J.G., et al., *Pridopidine for the treatment of motor function in patients with Huntington's disease (MermaiHD): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Neurol, 2011. **10**(12): p. 1049-57.
10. clinicaltrials.gov. *NCT00665223 A Study of Treatment With Pridopidine (ACR16) in Participants With Huntington's Disease (MermaiHD), Aug 29 (with results)*. 2023 [cited 2024-12-13]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00665223?cond=huntington&intr=pridopidine&checkSpell=&aggFilters=phase:3&rank=2>.

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.



Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne
