



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Mechanistic early phase clinical pharmacology studies with disease-modifying drugs for neurodegenerative disorders**

Vissers, M.F.J.M.

### **Citation**

Vissers, M. F. J. M. (2023, June 21). *Mechanistic early phase clinical pharmacology studies with disease-modifying drugs for neurodegenerative disorders*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3621076>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3621076>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

The background of the page is an abstract, artistic composition. It features a dense network of fine, fibrous strands in various colors, including vibrant orange, deep blue, and hints of purple and yellow. These strands are set against a light, off-white background, creating a complex, web-like texture. The overall effect is reminiscent of biological tissue or a microscopic view of a material structure.

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Degeneratieve ziekten van het zenuwstelsel, ofwel neurodegeneratieve aandoeningen, zijn vaak ernstig, progressief en kunnen fataal zijn. Symptomen uiten zich meestal in de vorm van motorische stoornissen (zoals evenwichts-, bewegings-, spraak- en ademhalingsproblemen), cognitieve stoornissen (zoals geheugenverlies, verminderd leervermogen en concentratieproblemen), psychiatrische symptomen (zoals depressie, angst en hallucinaties) en uiteindelijk ook verstoringen in het bewustzijn. Enkele van de bekendste neurodegeneratieve aandoeningen zijn de ziekte van Alzheimer (AD), de ziekte van Parkinson (PD) en amyotrofische laterale sclerose (ALS). Wereldwijd neemt de prevalentie van deze aandoeningen toe en op dit moment zijn ze niet te genezen.

De meeste farmacologische interventies (geneesmiddelen) voor neurodegeneratieve aandoeningen verlichten alleen tijdelijk de symptomen, vergroten de mobiliteit of verzachten de pijn, maar vertragen de ziekteprogressie niet. Neurodegeneratieve aandoeningen zijn daarom momenteel een van de indicatiegebieden met de grootste onvervulde medische behoefte en er wordt dringend gezocht naar behandelingen die de ziekteprogressie kunnen vertragen.

Het is alarmerend dat tot op heden bijna 100% van de onderzoeksmiddelen gericht op het vertragen van ziekteprogressie bij neurodegeneratieve aandoeningen in het klinisch onderzoek is mislukt. Dit komt voornamelijk door een aantal fundamentele uitdagingen in de ontwikkeling van geneesmiddelen voor neurodegeneratieve aandoeningen, zoals een slechte vertaalbaarheid van preklinische modellen naar het ziekteproces bij mensen, het feit dat het ziekteproces al begint lang voordat de eerste klinische symptomen waarneembaar zijn, het beperkt kunnen objectiveren en kwantificeren van de ziekteprogressie en de lokalisatie van het ziekteproces in een lichaamscompartiment (het brein/zenuwstelsel) dat niet gemakkelijk toegankelijk is voor het verkrijgen van (weefsel)monsters tijdens klinisch onderzoek.

Niettemin lijkt er toch een paradigmaverschuiving te gaan plaatsvinden in de behandeling van neurodegeneratieve aandoeningen. Deze verschuiving wordt gedreven door vooruitgang in ons begrip van de ziektemechanismen die ten grondslag liggen aan neurodegeneratieve aandoeningen over de afgelopen decennia, de identificatie van genetische mutaties en nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelen, en de algemene technische vooruitgang in geneesmiddelonderzoek.

Sinds 2010 is het aantal geïdentificeerde genetische mutaties die geassocieerd zijn met de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson en ALS gestegen van minder dan 10 mutaties voor elke indicatie tot respectievelijk

meer dan 75, meer dan 200 en meer dan 30 mutaties. Dit heeft geleid tot een snelle groei van de ontwikkelingspijplijn van potentiële ziekte-modificerende behandelingen voor deze aandoeningen. Begin 2023 omvatte deze pijplijn 119 onderzoeksmiddelen voor Alzheimer, 52 voor Parkinson en meer dan 100 voor ALS. Dit biedt hoop voor patiënten en dragers van genetische risicofactoren voor deze ziekten. Echter, deze volle pijplijn vormt ook een uitdaging voor geneesmiddelenontwikkelaars en klinische onderzoekers. In 2022 werden er bijvoorbeeld al meer dan 7.900 deelnemers gezocht voor alle lopende fase 2 en fase 3-onderzoeken naar nieuwe middelen voor ALS. Dit aantal is hoger dan het totale aantal mensen dat jaarlijks de diagnose ALS krijgt in de Verenigde Staten (~6.000), waar de meeste klinische onderzoeken plaatsvinden. Dit laat zien dat strategische keuzes nodig zijn om onderzoeksmiddelen die de grootste kans bieden op maximaal klinisch effect en ontwikkelingssucces voldoende toegang of zelfs voorrang te geven tot de beperkt beschikbare middelen, inclusief financiering, klinische onderzoekscapaciteit en patiënten voor fase 2 en 3 studies.

Dit proefschrift beschrijft een belangrijke methode om dergelijke strategische beslissingen over de ontwikkeling van geneesmiddelen op het gebied van neurodegeneratieve ziekten te faciliteren, namelijk door het gebruik van farmacodynamische biomarkers om mechanistische effecten aan te tonen in vroege klinisch-farmacologische studies (*hoofdstuk 2*). Wanneer deze biomarkers in de vroege klinische ontwikkeling worden gebruikt, kunnen ze helpen bij het selecteren van de beste kandidaat-geneesmiddelen en hun verwachte therapeutische dosering, het optimaliseren van de opzet van (vervolg)onderzoeken en het maken van gefundeerde keuzes om een geneesmiddel door te ontwikkelen in grote fase 2 en 3 (registratie) studies. Anderzijds zouden zij aanleiding kunnen geven tot de beslissing om de ontwikkeling van een niet-kansrijk middel zo vroeg mogelijk te staken. Naast de keuze met betrekking tot de optimale inzet van beperkte middelen is er ook een sterk ethisch argument te maken om alleen studies in patiënten toe te laten met onderzoeksmiddelen waarvan is aangetoond dat ze een redelijke kans hebben op werkzaamheid tegen deze slopende en progressieve ziekten.

Veel van de potentiële ziekte-modificerende behandelingen die momenteel in ontwikkeling zijn voor neurodegeneratieve aandoeningen, zijn gericht op volledig nieuwe farmacologische aangrijpingspunten (*first-in-class*). Dit maakt de klinische ontwikkeling van deze middelen wezenlijk anders dan die van geneesmiddelen voor relatief goed begrepen therapeutische gebieden en aangrijpingspunten, wat leidt tot grotere onzekerheid gedurende het gehele ontwikkeltraject. Dit wordt gereflecteerd door het hoge percentage

middelen dat faalt tijdens klinisch onderzoek. Het gebruik van farmacodynamische biomarkers in een vroeg stadium van de klinische ontwikkeling helpt om de dosis-responscurve bij de mens te koppelen aan preklinische gegevens. Deze kennis is essentieel om de relatie tussen de minimaal farmacologisch actieve dosis en een verwachte veilige therapeutische dosis bij de mens in kaart te brengen.

Het gebruik van farmacodynamische biomarkers kan ook helpen bij het onderscheid maken tussen een negatieve klinische studie-uitkomst als gevolg van een gebrek aan klinisch effect van het beoogde moleculaire mechanisme versus een mogelijk gebrek aan klinisch effect als gevolg van onvoldoende blootstelling aan het geneesmiddel of onvoldoende modulatie van het beoogde aangrijpingspunt. Het eerste zou suggereren dat de focus verlegd moet worden naar andere moleculaire aangrijpingspunten, terwijl het tweede kan suggereren dat men zich zou kunnen blijven focussen op hetzelfde moleculaire aangrijpingspunt, maar met andere of betere middelen die gunstiger farmacokinetische of farmacodynamische eigenschappen hebben.

*Hoofdstuk 2* geeft een overzicht en categorisering van biomarkers die in de literatuur zijn gerapporteerd in vroege fase klinisch-farmacologische studies in de afgelopen tien jaar. Daarnaast geeft dit hoofdstuk overwegingen voor de selectie van biomarkers voor vroege fase klinische geneesmiddelstudies. *Hoofdstuk 2* eindigt met een voorgestelde routekaart voor het ontwerpen van vroege fase, mechanistische, klinisch-farmacologische studies voor ziekte-modificerende therapieën voor neurodegeneratieve aandoeningen.

Deze methodologie van vroege fase, mechanistische, klinisch-farmacologische studies is vervolgens toegepast bij de ontwikkeling van twee potentiële nieuwe middelen gericht op ziekte-modificatie bij neurodegeneratieve aandoeningen: een RIPK1-remmer en een LRRK2-remmer.

### **RIPK1-remmer voor Alzheimer en ALS**

Receptor-interacting serine/threonine protein kinase 1 (RIPK1) is een belangrijke regulator van ontstekingssignaling en celdood. Verhoogde RIPK1-activiteit wordt waargenomen bij verschillende neurodegeneratieve aandoeningen. RIPK1-remming blijkt te beschermen tegen celdood in preklinische cellulaire en dierlijke ziektemodellen.

*Hoofdstuk 3* beschrijft de vroege klinische fase van de ontwikkeling van SAR443060 (voorheen DNL747), een selectieve, oraal bio-beschikbare, centraal zenuwstelsel(CZS)-penetrerende, reversibele remmer van RIPK1. SAR443060 is ontwikkeld om de ziekteprogressie bij Alzheimer en ALS te vertragen.

*Hoofdstuk 3* begint met een overzicht van de preklinische gegevens over de veiligheid van SAR443060 en de *ex vivo* dosis-respons curve. Dit wordt gevolgd door een eerste-in-de-mens, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind (RCT), enkel- en meervoudige oplopende dosisstudie bij gezonde proefpersonen en twee eerste-in-de-patiënt, RCT, cross-over studies bij patiënten met Alzheimer en ALS. Het doel van deze studies was om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van SAR443060 te evalueren. De farmacologische activiteit van SAR443060 werd bepaald door de autofosforylering van RIPK1 op serine 166 (pRIPK1) in perifeer bloed mononucleaire cellen (PBMCs) te meten en te vergelijken met de gemeten uitgangswaarde voorafgaand aan dosering. De distributie van SAR443060 in liquor (CSF) werd ook gekwantificeerd als surrogaat voor de verwachte concentraties van het onderzoeksmiddel in het CZS. De gecombineerde resultaten van deze studies suggereren dat therapeutische modulatie van RIPK1 in het CZS mogelijk is, wat mogelijk een therapeutisch effect zou kunnen hebben bij Alzheimer en ALS.

Desondanks werd in deze studies benadrukt hoe belangrijk het is om in een vroeg stadium van de ontwikkeling de relatie tussen de farmacologisch actieve dosis en een veilige therapeutische dosis te onderzoeken. Hoewel het exacte niveau van RIPK1-inhibitie dat nodig is voor potentiële klinische werkzaamheid bij Alzheimer en ALS bij de mens nog onvoldoende duidelijk is, suggereert de meest recente literatuur dat inhibitieniveaus van >95% wellicht nodig zijn. Dit niveau van benodigde inhibitie is aanzienlijk hoger dan de RIPK1-inhibitie in PBMCs (mediaan 66% tot 82%) die werd bereikt met de dalcconcentraties na tweemaal daags 50 mg SAR443060 bij respectievelijk ALS- en Alzheimerpatiënten. Hogere doseringen van SAR443060 (tot 400 mg tweemaal daags) leidden wel tot mediane RIPK1-remming van >95% in PBMCs bij gezonde proefpersonen, maar deze hogere doseringen worden niet veilig beschouwd voor chronische dosering bij patiënten na bevindingen van ernstige trombocytopenie en anemie in lange-termijn toxiciteitsstudies bij apen. Daarom is de ontwikkeling van SAR443060 gestopt. Aangezien andere (niet-CZS-penetrerende) RIPK1-remmers hogere niveaus van RIPK1-remming hebben bereikt met doseringsperioden tot 84 dagen, zijn de waargenomen dosis beperkende bijwerkingen hoogstwaarschijnlijk specifiek voor het middel SAR443060 en niet voor RIPK1-inhibitie in het algemeen. Dit heeft bijgedragen aan de keuze om RIPK1-inhibitie als een potentiële ziekte-modificerende therapie voor ALS verder te onderzoeken met SAR443820 (DNL788), een alternatief middel dat lijkt op SAR443060, in de HIMALAYA-studie.

Deze inzichten en de daaropvolgende strategische beslissing om de ontwikkeling van SAR443060 te staken zouden niet mogelijk zijn geweest zonder het gebruik van PRIPK1 in PBMCs als biomarker voor de farmacologische activiteit van SAR443060 zo vroeg in het klinische ontwikkelingsprogramma. Als deze inzichten over de ontoereikende binding aan het moleculaire aangrijpingspunt niet aan het licht waren gekomen, zouden late-fase RIPK1-studies kunnen zijn gestart met inadequate doseringen van SAR443060, wat uiteindelijk in het ergste geval had kunnen leiden tot het staken van de verdere ontwikkeling van RIPK1-inhibitie als een potentiële behandelingsstrategie voor Alzheimer en ALS vanwege een gebrek aan klinische werkzaamheid van potentieel inadequate doseringen.

### LRRK2-remmer voor de ziekte van Parkinson

Mutaties in het leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) gen kunnen een risicofactor zijn voor het ontwikkelen van de ziekte van Parkinson. LRRK2-mutaties gaan vaak gepaard met een verhoging van de LRRK2-kinase-activiteit en verstoren verderop in de moleculaire cascade het functioneren van lysosomen. Deze lysosomale disfunctie kan de klaring van eiwitten verstoren en uiteindelijk leiden tot aggregatie van toxische eiwitten zoals  $\alpha$ SYN en p-TAU, beide karakteristiek voor de ziekte van Parkinson. In preklinische modellen voor Parkinson corrigeert remming van LRRK2 lysosomale disfunctie en de daaruit voortvloeiende neurodegeneratie.

*Hoofdstuk 4* beschrijft een onderzoek naar kandidaat-biomarkers voor potentiële patiëntstratificatie en het karakteriseren van de veiligheid, interactie met het moleculair aangrijpingspunt en farmacodynamiek van LRRK2-remmers. Hiervoor zijn bloed, PBMCs, neutrofielen en liquor verzameld van Parkinsonpatiënten met en zonder LRRK2-mutatie en gezonde controlepersonen. Daarbij is specifiek gekeken naar de variabiliteit in biomarker niveaus binnen één-en-dezelfde proefpersoon over de tijd, tussen verschillende proefpersonen en op groepsniveau, voor biomarkers gericht op de interactie met het moleculair aangrijpingspunt (totaal LRRK2-eiwit [tLRRK2] en fosforylering van LRRK2-eiwit op het serine 935 residu [pS935]) en biomarkers verderop in de moleculaire cascade (fosforylering van LRRK2's RAB10-substraat [pRAB10] en  $\alpha$ SYN). De resultaten van deze biomarkerstudie zijn vervolgens gebruikt om een robuuste biomarkerstrategie te ontwerpen voor twee vroege-fase klinisch-farmacologische studies met een nieuwe LRRK2-remmer.

Deze vervolgstudies met de CZS-penetrerende LRRK2-remmer BIIB122 (voorheen DNL151) worden beschreven in *hoofdstuk 5* en bestaan uit een eerste-in-de-mens RCT-studie met enkel- en meervoudige oplopende do-

seringen bij gezonde proefpersonen en een eerste-in-de-patiënt RCT bij Parkinsonpatiënten om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van BIIB122 te evalueren. In beide onderzoeken werden dosisafhankelijke effecten gezien voor BIIB122's interactie met het moleculair aangrijpingspunt (pS935) en verderop in de moleculaire cascade (pRAB10). Bovendien bleek dat BIIB122-concentraties in het liquor vergelijkbaar waren met de ongebonden geneesmiddelconcentraties in het plasma, wat duidt op goede blootstelling in het CZS.

Deze LRRK2-studies tonen de voordelen aan van een biomarkerstrategie die nog verder gaat dan alleen het meten van de interactie met het moleculair aangrijpingspunt in vroege-fase geneesmiddelonderzoeken. Naast perifere en centrale interactie met het moleculair aangrijpingspunt (gemeten via pS935 in volbloed en tLRRK2 in CSF), werden ook het LRRK2-kinase substraat (pRAB10 in PBMCs) en het algemeen functioneren van lysosomen (via BMP in urine) gebruikt om de dosis-responscurve van BIIB122 uitvoerig in kaart te brengen. Deze combinatie van biomarkers biedt sterk farmacologisch-mechanistisch bewijs, omdat het niet alleen aantoonde dat BIIB122 zijn directe doelwit (LRRK2) bindt, maar ook een dosis-effect relatie verderop in de moleculaire cascade in beeld brengt. Dit is belangrijk omdat effecten verderop in de moleculaire cascade niet noodzakelijkerwijs lineair correleren met de mate van directe binding van BIIB122 aan LRRK2, zoals blijkt uit de verschillen in dosis-responscurves voor de biomarkers in *figuur 3* en *4* van *hoofdstuk 5*.

Deze aanvullende biomarker-gedreven inzichten hebben geholpen bij het bepalen van de verwachte optimale therapeutische dosering van BIIB122 (225 mg orale tabletten eenmaal daags) voor verdere klinische evaluatie in de onlangs gestarte fase 3 studie LIGHTHOUSE bij Parkinsonpatiënten met een LRRK2-mutatie. Deze studie zal ons moeten vertellen of LRRK2-remming naast moleculair-mechanistische effecten uiteindelijk ook klinisch voordeel oplevert in de vorm van vertraging van de progressie van de ziekte van Parkinson. Want ondanks de veelbelovende LRRK2-biomarkerresultaten met BIIB122, moet het klinische effect van LRRK2-inhibitie bij mensen nog worden aangetoond. Als LRRK2-remming inderdaad therapeutisch voordeel kan opleveren, dan is BIIB122 op basis van het biomarker-intensieve vroege klinische ontwikkelingsprogramma wel optimaal gepositioneerd voor het behalen van succes.

Een ander voordeel van het biomarker-intensieve ontwikkelingsprogramma voor BIIB122 is dat het verder bewijs heeft geleverd voor het feit dat de LRRK2-kinaseactiviteit ook verhoogd lijkt te zijn bij Parkinsonpatiënten zonder LRRK2-mutatie, zij het in mindere mate dan bij patiënten met een LRRK2-mutatie (*hoofdstuk 4*). Dit was een belangrijke reden voor de recente start

van de fase 2B LUMA-studie waarin de klinische effecten van LRRK2-remmer BIIB122 worden onderzocht bij Parkinsonpatiënten zonder LRRK2-mutatie.

Wat deze farmacologische biomarkers ons echter niet hebben kunnen vertellen, is wat de optimale timing is voor het starten van deze potentieel ziekte-modificerende behandeling. De LUMA-studie zal Parkinsonpatiënten in een vroeg stadium (H&Y-stadia 1 en 2) includeren, maar het zou nog steeds kunnen blijken dat we eigenlijk nog vroeger moeten behandelen, bijvoorbeeld vóór het begin van de eerste ziektesymptomen, om op lange termijn klinisch-relevante ziekte-modificatie te kunnen bewerkstelligen. Dit vereist mogelijk uiteindelijk identificatie en validatie van prognostische biomarkers voor de ziekte van Parkinson en screeningprogramma's voor risicopatiënten. Zulke screeningsprogramma's moeten vanuit ethisch oogpunt echter pas gestart worden als er een effectieve behandeling beschikbaar is.

De uitgebreide biomarker strategie in de vroege fase van de klinische ontwikkeling van de LRRK2-remmer BIIB122 is zeer waardevol gebleken. Het is echter niet altijd mogelijk om voor elk nieuw onderzoeksmiddel een dergelijke uitgebreide biomarker karakterisering toe te passen, simpelweg vanwege technische (assay)beperkingen, een nog onvolledig begrip van nieuw ontrafelde ziektemechanismen, grote natuurlijke variabiliteit in kandidaat-biomarker niveaus die een betrouwbare interpretatie van de resultaten belemmeren en/of beperkingen in tijd en geld voor het ontwikkelprogramma. Niettemin suggereren de voorbeelden van RIPK1 en LRRK2 in dit proefschrift dat men er altijd naar zou moeten streven om tenminste één farmacodynamische biomarker op te nemen in het vroege stadium van de klinische ontwikkeling van potentieel ziekte-modificerende middelen voor neurodegeneratieve aandoeningen.

### Welke uitdagingen liggen er nog voor ons?

Hoewel er grote vooruitgang is geboekt in het identificeren van specifieke genetische mutaties die bijdragen aan het ontstaan van neurodegeneratieve aandoeningen in specifieke (sub)populaties, zijn in veel gevallen de moleculaire defecten die aan de ziektes ten grondslag liggen nog niet geïdentificeerd. Zonder een beter begrip van deze ziekteprocessen en de specifieke onderliggende moleculaire pathologie blijft het moeilijk om doeltreffende ziekte-modificerende therapieën te ontwikkelen. Op basis van het hoge percentage mislukte klinische ontwikkelingen dat we tot nu toe hebben gezien voor middelen die gericht zijn op relatief algemene pathologische processen, zoals amyloïde- $\beta$  bij Alzheimer of  $\alpha$ -synucleïne bij Parkinson, zijn doel-specifieke therapieën, zoals het remmen van LRRK2, uiteindelijk misschien wel onze

beste kans om ziekteprogressie aanzienlijk te kunnen vertragen. Een andere belangrijke uitdaging bij de ontwikkeling van geneesmiddelen voor neurodegeneratieve aandoeningen ligt in de translationele diermodellen, die niet zo geavanceerd of voorspellend blijken te zijn voor klinische werkzaamheid bij de mens als in andere therapeutische gebieden. Dit is niet verrassend omdat deze diermodellen vaak zijn ontworpen om de oorspronkelijke proteïnopathie (abnormaal-eiwit pathologie) te reproduceren en/of gebruik maken van specifieke genetische mutaties. Ze zijn daarom waarschijnlijk niet in staat om de volledige opeenvolging van pathofysiologische gebeurtenissen die bij de mens optreden volledig na te bootsen, zolang ons begrip van het fundamentele moleculaire proces bij deze ziekten onvolledig blijft. Een deel van de beperkingen van diermodellen zijn wellicht niet gemakkelijk te overwinnen, zoals de korte levensduur van knaagdieren die kan leiden tot een onvolledige ontwikkeling van pathologische kenmerken en/of neurodegeneratie. Anderzijds zal de vooruitgang op het gebied van genetische modificatie en ons groeiende inzicht in de mechanismen van neurodegeneratieve ziekten op termijn ongetwijfeld bijdragen aan verbeterde nieuwe preklinische modellen. Onze toegenomen kennis over deze ziekten zal ook bijdragen aan een beter begrip van het nut en de beperkingen van verschillende diermodellen, zodat de best passende en meest voorspellende modellen (en het tijdstip van het starten van de behandeling) kunnen worden geselecteerd voor de preklinische ontwikkeling van elk specifiek nieuw middel voor elk specifiek (genetisch) subtype van deze aandoeningen.

Ten slotte maken verschillende factoren het moeilijk om klinisch relevante effecten van nieuwe behandelingen voor neurodegeneratieve aandoeningen nauwkeurig te evalueren anders dan via zeer grote en langlopende studies. Hierin spelen de onzekerheid over de moleculaire oorsprong van de ziekte, het ideale tijdstip voor interventie, de grote heterogeniteit in ziekteprogressie tussen patiënten en het ontbreken van gevalideerde biomarkers om de snelheid van ziekteprogressie nauwkeurig te meten, een belangrijke rol. Om deze uitdagingen te adresseren, verkent de onderzoeksgemeenschap onder andere innovatieve benaderingen voor de opzet van klinische studies, waaronder platform- en adaptieve studieontwerpen. Op deze manier kan de statistische kracht van de studies worden gemaximaliseerd en de duur en het aantal patiënten dat nodig is voor studies worden geminimaliseerd. Daarnaast wordt ook gewerkt aan de ontwikkeling van op risico gebaseerde inclusiecriteria voor studies, om het aantal deelnemers dat momenteel uitgesloten wordt te verminderen en de generaliseerbaarheid van de onderzoeksresultaten te verbeteren.

## Toekomstperspectief

Met een groeiend begrip van de ziektemechanismen en een geneesmiddelenpijlijn die voller is dan ooit tevoren, beleven we momenteel een boeiende tijd in het neurodegeneratieve veld. Dit wordt het best geïllustreerd door recente resultaten van een fase 3-studie met lecanemab, een antilichaam tegen oplosbare amyloïde- $\beta$ -protofibrillen, bij de vroege ziekte van Alzheimer. Deze studie liet een vermindering van amyloïde biomarkers zien en resulteerde na 18 maanden in een matig tragere achteruitgang op cognitieve en functiemaatstaven dan placebo. De consistentie van alle eindpunten in deze studie suggereert dat de *amyloïdhypothese* bij Alzheimer mogelijk standhoudt en dat anti-amyloïd- $\beta$  therapieën de progressie van de ziekte kunnen vertragen.

Aan de andere kant was lecanemab slechts in staat de cognitieve achteruitgang na 18 maanden met 27% te vertragen. Dit zou kunnen wijzen op een te lage dosis lecanemab (slechts 0,1-0,3% van de toegediende iv-dosis lecanemab wordt teruggevonden in liquor), of dat ingrijpen in het stadium van vroege Alzheimer mogelijk al te laat is. Het zou er echter ook op kunnen wijzen dat het verminderen van amyloïd- $\beta$  alleen wellicht niet voldoende is om klinisch-relevante ziekte-modificatie te bereiken. Omdat meer mensen het risico lopen op neurodegeneratieve aandoeningen, bijvoorbeeld door de aanwezigheid van ziekte-gerelateerde genetische mutaties, dan dat er mensen daadwerkelijk ziektesymptomen ontwikkelen, is het waarschijnlijk dat de ontwikkeling van deze aandoeningen gelijktijdige activering van meer dan één pathogene cascade vereist en dat meerdere cellulaire afweermechanismen tegelijkertijd falen. Dit zou kunnen betekenen dat voor een klinisch-relevante ziekte-modificatie uiteindelijk een combinatie van geneesmiddelen nodig zal zijn die gelijktijdig op meerdere moleculaire cascades is gericht. En dat we misschien een combinatie van genetische screening en prognostische biomarkers nodig hebben om elke individuele patiënt met een optimale combinatie van ziekte-modificerende geneesmiddelen te kunnen behandelen.

Uiteindelijk is het de verwachting dat ziekte-modificerende behandelingen alleen de ziekteprogressie kunnen vertragen en niet kunnen leiden tot herstel bij deze aandoeningen. Dit komt doordat zenuwen een beperkt vermogen hebben om te regenereren en ziekteverschijnselen meestal optreden wanneer het merendeel van de zenuwen al verloren is gegaan. Op dit moment is het nog te vroeg om te zeggen of neurodegeneratieve aandoeningen ooit genezen kunnen worden. Mogelijk kan genezing alleen bereikt worden door profylactische gentherapie voor mensen die risico lopen en/of via neuro-regeneratieve celtherapieën.

Hoewel dit soort therapieën momenteel nog als verre toekomstmuziek klinken, zijn er al voorbereidingen aan de gang voor de ontwikkeling ervan. Er worden nieuwe ziektemechanismen ontrafeld, nieuwe genetische mutaties geïdentificeerd en tientallen potentiële ziekte-modificerende therapieën beginnen aan de klinische ontwikkeling. Elk van deze ontdekkingen zal ons begrip vergroten en ons dichterbij een remedie voor deze slopende ziekten brengen. Het tempo waarin deze ontwikkelingen zich voltrekken geeft aan dat we mogelijk een fase van exponentiële groei tegemoet gaan. Hoewel ziekte-modificerende behandelingen nog niet zo lang geleden een verre toekomst leken, worden ze nu al getest in de kliniek. Farmacologisch-mechanistische studies in een vroeg ontwikkelstadium met deze behandelingen helpen ons om ziektemechanismen en potentiële behandelingsopties beter te begrijpen en te valideren. Zoals we in andere onderzoeksgebieden hebben gezien, zal kennisuitbreiding meer middelen aantrekken en kan hierdoor innovatie met ongekende snelheid gaan plaatsvinden. Dit kan hopelijk snel leiden tot een paradigmaverschuiving in de behandeling van neurodegeneratieve aandoeningen.