

Estudo PROOF-HD de prídopidina termina com resultados negativos

O ensaio de fase 3 não atingiu o seu objetivo principal de abrandar a perda de função na doença de Huntington.



Escrito por Professor Ed Wild 08 de Maio de 2023

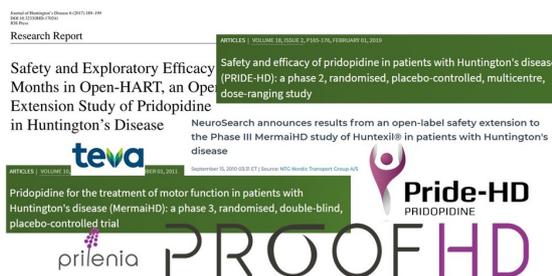
Editado por Dr Rachel Harding Traduzido por Madalena Esteves
Publicado originalmente a 25 de Abril de 2023

Foram anunciados os resultados principais do estudo PROOF-HD, conduzido pela Prilenia Therapeutics para testar a prídopidina, na convenção da American Academy of Neurology. Infelizmente, o resultado do ensaio foi negativo.

Recapitulamos a história da prídopidina na doença de Huntington, revemos os resultados do ensaio e tentamos perceber onde este resultado desapontante nos deixa.

O fármaco: prídopidina

A prídopidina tem sido investigada como possível tratamento para a doença de Huntington desde o início dos anos 2000 e tem uma história longa e variada. Inicialmente, foi desenvolvida pela empresa sueca Neurosearch, que lhe deu o nome Huntexil.



A prídopidina tem uma longa e turbulenta história como medicamento em investigação para a DH

A Neurosearch pensou que a prídopidina seria capaz de estabilizar os níveis de dopamina, o que é importante para o controlo dos movimentos. Esperavam, portanto, que pudesse suprimir movimentos involuntários e melhorar movimentos voluntários. Realizaram dois ensaios clínicos chamados MermaiHD e HART, mas o medicamento não mostrou benefícios conclusivos no controlo dos movimentos.

Em 2012, a Teva Pharmaceuticals comprou o direito de desenvolver a pridopidina e realizou um terceiro estudo chamado PRIDE-HD, que testou várias doses diferentes de pridopidina, novamente com o objetivo de melhorar a função dos movimentos.

O estudo PRIDE-HD terminou em 2016 com um resultado negativo em relação à melhoria dos movimentos, mas com uma descoberta curiosa quando os dados foram examinados posteriormente. Para uma das doses testadas, houve uma aparente estabilização numa pontuação clínica chamada *capacidade funcional total* ou *TFC*.

A TFC é uma pontuação de 13 pontos que estima a capacidade de alguém para trabalhar, realizar tarefas domésticas, cuidar de si mesmo, entre outras coisas. A pontuação TFC tende a diminuir gradualmente à medida que a doença de Huntington progride, e um medicamento que possa abrandar ou interromper essa diminuição na pontuação TFC seria muito desejável.

Um mistério na altura era como a pridopidina poderia ter um efeito benéfico na função sem afetar o controlo dos movimentos, que era o que se esperava que fizesse.

A reviravolta: uma mudança de mecanismo

Enquanto a Teva estava a estudar a pridopidina no estudo PRIDE-HD, os seus cientistas estavam a fazer novas descobertas sobre como o medicamento realmente funcionava.

Inesperadamente, descobriram que a sua principal ação não tinha nada a ver com a dopamina, mas sim visava uma proteína chamada *receptor sigma-1* ou *S1R*, que está envolvida em ajudar os neurónios a sobreviver em condições de stress. [Pode ler mais detalhes sobre isto neste artigo da HDBuzz.](#)

Estas descobertas sobre a pridopidina fizeram repensar o que o medicamento poderia ser capaz de fazer no cérebro. Melhorar o controlo dos movimentos seria um benefício *sintomático*, enquanto prolongar a sobrevivência dos neurónios seria um resultado *modificador da doença* que poderia realmente abrandar a progressão da DH.

Prilenia e PROOF-HD

Os direitos da pridopidina foram então transferidos para uma nova empresa chamada Prilenia Therapeutics. Impulsionada pelas novas descobertas sobre S1R, a Prilenia lançou o estudo PROOF-HD em 2020.

O PROOF-HD seria a quarta tentativa da pridopidina de impactar significativamente a doença de Huntington. O estudo incluiu 499 participantes com DH e testou uma dose de pridopidina (45mg por dia) em comparação com placebo.

A medida de resultado primária foi a TFC, o que significa que o estudo pretendia avaliar se a pridopidina poderia retardar a progressão da DH ao longo de 15 meses, comparando as alterações na TFC dos participantes que receberam o medicamento com aqueles que

receberam placebo.

«Não cumprir o objetivo principal significa que o pridopidina não será licenciada pela FDA e outras agências reguladoras. »

O PROOF-HD foi classificado como um estudo de fase 3, o que significa que um resultado positivo permitiria à Prilenia obter aprovação para a prescrição da pridopidina a pacientes com DH.

Um resultado negativo

O PROOF-HD terminou em março deste ano, e os resultados preliminares foram anunciados hoje na reunião da American Academy of Neurology em Boston, EUA, pelo Investigador Principal do ensaio, Dr. Andy Feigin.

Não vamos amenizar isto: *os resultados do ensaio foram, infelizmente, negativos*. O medicamento não conseguiu abrandar a progressão da DH, como medido pela TFC.

Não cumprir o objetivo principal significa que a pridopidina não será licenciada pela FDA e outras agências reguladoras.

Todos os ensaios têm objetivos secundários, que são medidas de interesse especial que podem sugerir que o medicamento está a fazer algo útil, mesmo que não cumpra o objetivo principal. Infelizmente, Feigin relatou que *o PROOF-HD também não cumpriu os seus objetivos secundários*.

E agora?

A notícia do resultado negativo do PROOF-HD será, naturalmente, uma grande desilusão para todos os participantes do estudo e para toda a comunidade DH.

A comunidade DH está cada vez mais habituada a ouvir notícias de ensaios clínicos que não correspondem às nossas expectativas. Mas vale a pena lembrarmos algumas verdades fundamentais.

Primeiro: um ensaio clínico com resultados negativos não é um ensaio clínico falhado, desde que aprendamos tudo o que pudermos com ele. Os dados do PROOF-HD ajudar-nos-ão a compreender melhor o efeito da pridopidina e como projetar melhores fármacos e ensaios clínicos. As nossas atualizações diárias da Conferência de Terapêutica para a Doença de Huntington em curso dar-lhe-ão uma visão muito detalhada do que está a ser desenvolvido e quais os ensaios clínicos a caminho.

Segundo: Todos os ensaios clínicos darão negativo até que um seja positivo. Muitos outros ensaios estão em andamento ou virão em breve que testam medicamentos que visam características sólidas e conhecidas da DH.

E por fim: esta comunidade é robusta, inteligente e determinada. Sabemos como transformar tristeza e desapontamento em uma força positiva e implacável para ter sucesso. Sabemos como voltar imediatamente à carga e testar o próximo medicamento promissor, para garantir que não se perca um único dia em alcançar o futuro pelo qual todos estamos a trabalhar: um futuro que criamos juntos, onde temos tratamentos seguros e eficazes para retardar ou prevenir a DH.

Os autores não têm qualquer conflito de interesses a declarar. [Para mais informações sobre a nossa política de divulgação, veja a nossa FAQ...](#)

GLOSSÁRIO

Capacidade Funcional Total Uma escala standardizada de avaliação funcional na DH, utilizada para avaliar a capacidade para trabalhar, gerir finanças, desempenhar tarefas domésticas e tarefas de cuidados pessoais

objetivos secundários Questões adicionais colocadas num ensaio clínico que ajudam os cientistas a observar os pacientes tratados de forma o mais ampla possível, para determinar os efeitos de um medicamento.

Ensaio clínico Experiências, planeadas com todos os cuidados, que são desenhadas de forma a responder a questões específicas sobre como um fármaco afeta seres humanos.

Receptor Uma molécula na superfície de uma célula a que químicos de sinalização se ligam.

dopamina Um químico sinalizador (neurotransmissor) envolvido no controlo de movimento, humor e motivação

placebo Um placebo é um medicamento falso, que não contém ingredientes activos. O efeito placebo é um efeito psicológico que faz com que as pessoas se sintam melhor mesmo que estejam a tomar um comprimido que não funciona.

© HDBuzz 2011-2024. Os conteúdos do HDBuzz são de partilha livre, sob uma Licença Creative Commons Atribuição-Compartilha Igual 3.0 Não Adaptada .

O HDBuzz não é um recurso de aconselhamento médico. Para mais informações, visite hdbuzz.net

Criado a 06 de Janeiro de 2024 — Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/342>

Parte do texto desta página ainda não foi traduzido. É mostrado no idioma original. Estamos a trabalhar para traduzir todos os conteúdos o mais brevemente possível.