

A Roche anuncia pormenores do seu estudo piloto de redução da huntingtina

O ensaio GENERATION-HD1 irá testar se o RG6042 - anteriormente Ionis-HTTRx - atrasa a progressão da doença de Huntington



Escrito por Dr Jeff Carroll 03 de Outubro de 2018

Editado por Professor Ed Wild Traduzido por Filipa Júlio

Publicado originalmente a 17 de Setembro de 2018

Estamos numa fase de grandes desenvolvimentos no campo dos fármacos de redução da huntingtina, que visam reduzir a produção da proteína huntingtina que causa a doença de Huntington. No Congresso da Rede Europeia da Doença de Huntington (EHDN – European Huntington’s Disease Network) que decorreu na semana passada, a farmacêutica Roche anunciou detalhes concretos do primeiro estudo *piloto* de sempre com um fármaco de redução da huntingtina - RG6042, que poderá conhecer como Ionis-HTTRx. Então o que é que sabemos acerca do ensaio?

O que é a redução da huntingtina ?

Primeiro, vamos recapitular brevemente o que é a redução da huntingtina enquanto tratamento para a doença de Huntington. Lembrem-se, os danos cerebrais na doença de Huntington são causados por uma proteína nociva denominada huntingtina mutada. O gene da DH - por vezes designado como o gene da **huntingtina** - é uma receita para a produção da proteína huntingtina.



Scott Schobel anunciou o design do GENERATION-HD1 no Congresso da Rede Europeia da Doença de Huntington, em Viena.

Quando uma célula precisa mais de uma proteína específica, como por exemplo da proteína huntingtina, faz uma espécie de cópia de trabalho do gene - uma molécula mensageira que é escrita utilizando um químico ligeiramente diferente, o ARN. Como este ARN transporta uma mensagem, os cientistas chamam-lhe **ARN mensageiro** ou mARN. Qualquer alteração que aconteça nesta corrente, desde o gene - ao mensageiro - à proteína, a célula não conseguirá produzir aquela proteína específica.

É assim que funcionam as abordagens de **redução da huntingtina** no tratamento da DH - ao terem como alvo o ARN mensageiro da huntingtina e ao dizerem às células para o ignorarem ou apagarem. Menos mensagem, menos proteína.

A maioria dos investigadores da doença de Huntington considera esta abordagem extremamente entusiasmante porque o senso comum e inúmeros estudos com modelos animais sugerem que, ao reduzir ou eliminar a proteína huntingtina mutada, se reduz a severidade dos sintomas de DH.

ASOs na doença de Huntington

Um dos pioneiros no campo da redução da huntingtina é uma companhia de biotecnologia chamada "Ionis Pharmaceuticals", localizada em Carlsbad - Califórnia. Ao longo de décadas, desenvolveram uma abordagem chamada **oligonucleótidos antisense**, que são moléculas quimicamente modificadas semelhantes a ADN que são programadas para reconhecer apenas um ARN mensageiro específico que flutua dentro de uma célula.

Quando estes ASOs aderem ao alvo programado, as células destroem-no, reduzindo drasticamente os níveis de um ARN mensageiro específico. Menos mensagem significa menos proteína, mesmo que o código genético para o gene da Huntington ainda esteja no ADN.

Com base no sucesso dos testes em animais, a Ionis desenvolveu um estudo que começou em 2015 com 46 corajosos doentes de Huntington voluntários. Este estudo de pequena dimensão foi desenhado para ver apenas se este fármaco de redução da huntingtina, chamado **HTTRx**, era seguro, e para ver se o tratamento com o HTTRx reduzia a produção da proteína huntingtina no sistema nervoso. Não podemos tirar uma amostra de tecido cerebral, mas conseguimos medir os níveis da proteína huntingtina mutada no líquido cefalorraquidiano que banha o cérebro.

Tal como previamente referido no HDBuzz, em Dezembro de 2017, a Ionis e o seu parceiro Roche anunciaram que este ensaio foi um sucesso. De forma notável, nenhum doente abandonou o estudo, apesar das injeções na base da medula espinhal com regularidade mensal.

A Roche é uma grande companhia farmacêutica baseada na Suíça e o seu ramo nos

Estados Unidos chama-se Genentech. Paralelamente às boas notícias do primeiro ensaio, a Roche confirmou que iria planear e coordenar um próximo ensaio com o HTTRx, que começou a chamar-se **RG6042** com esta passagem de testemunho. Habituem-se a ouvir histórias acerca do RG6042 - mas lembrem-se de que é o mesmo fármaco HTTRx de que já falámos muitas vezes.

Um ensaio para testar a eficácia

Claro que tanto os investigadores como a comunidade Huntington estão interessados em atrasar a progressão da DH e não em alterar os níveis de uma medida qualquer no líquido cefalorraquidiano. Mas o estudo de eficácia bem sucedido da Ionis implicou apenas três meses de injeção de doses em 46 doentes - o que o torna demasiado curto e pequeno para dizer se o tratamento teve algum efeito nos sintomas de DH.

Agora que sabemos que o fármaco da Ionis/Roche reduz a proteína e parece ser seguro, precisamos de um estudo mais alargado, num grupo muito maior de pessoas - designado ensaio clínico de **fase III** - para determinar se o RG6042 atrasa a progressão da doença de Huntington.

«O GENERATION-HD será lançado no final de 2018, com os primeiros doentes a serem incluídos no início de 2019. O ensaio decorrerá em cerca de 80-90 centros e em cerca de 15 países. »

Desde Dezembro que temos esperado ansiosamente por mais notícias sobre este ensaio clínico alargado. E, a 16 de Setembro, elas chegaram!

GENERATION-HD1

No Congresso da Rede Europeia da Doença de Huntington 2018, Scott Schobel, da Roche, apresentou o primeiro panorama oficial sobre o estudo que se irá iniciar. O ensaio chamar-se-á **GENERATION-HD1**.

(O nome GENERATION-HD1 provém da designação **Global EvaluatioN of Efficacy and safety of Roche/genentech AnTIsense OligoNucleotide for Huntington's Disease - avaliação global da eficácia e segurança do oligonucleótido antisense para a doença de Huntington da Roche/genentech*. Provavelmente será melhor lembrar-se apenas do acrónimo...)

O tamanho é importante

O GENERATION-HD será lançado no final de 2018, com os primeiros doentes a serem incluídos no início de 2019. O ensaio decorrerá em cerca de **80-90 centros** e em cerca de **15 países**.

Ainda não foram anunciados quaisquer pormenores acerca dos centros, o que significa que ainda não há informação pública sobre se um determinado centro ou até um determinado país receberá este estudo. Pensamos que essa informação está para breve.

Será um estudo muito alargado - serão incluídos **660 doentes com DH manifesta**. "DH manifesta" significa que serão incluídas pessoas com um diagnóstico formal de sinais e sintomas clínicos de DH e não pessoas com a mutação sem sintomas definitivos da doença (DH pré-manifesta ou prodrómica).

Elegibilidade

Existem dois decisores clínicos principais ou critérios de inclusão. Em primeiro lugar, os doentes têm que funcionar "em ambulatório" e serem "verbais" - o que significa que têm que ser capazes de andar e de falar. Em segundo lugar, têm que ter um resultado de 70% ou mais numa escala de independência que se chama Avaliação Funcional. Isso quer dizer que têm que estar num nível de funcionamento diário em que conseguem tomar banho sozinhos e desempenhar algumas tarefas domésticas, tal como cozinhar ou usar uma faca.

Estes critérios clínicos de inclusão são muito mais amplos do que os do ensaio prévio, que era rigidamente limitado a pessoas com DH em estadio muito inicial, com um funcionamento diário quase normal.

Há também outro requisito específico que implica que uma coisa designada como **valor CAP** esteja acima de determinado número.



O ensaio implicará cerca de 25 injeções na medula espinhal, por isso será duro para os voluntários, um terço dos quais receberá injeções placebo

O valor CAP é uma forma matemática simples de combinar a idade de alguém e a sua contagem de repetições CAG - a expansão do pedaço anormal de ADN que causa a doença de Huntington. Este valor é utilizado porque as pessoas com mutações Huntington mais graves (expansões mais longas de repetições CAG) tendem a ter sintomas de DH numa idade mais precoce. Por isso, se queremos monitorizar a progressão dos sintomas de DH ao longo do tempo numa pessoa, temos que ter em conta tanto a sua idade como o tamanho da expansão de repetições CAG. Estabelecer um valor CAP mínimo como requisito

de inclusão significa que o ensaio se poderá focar nas pessoas com maior probabilidade de demonstrarem benefícios com o fármaco, o que faz com que o estudo seja o mais pequeno e o mais rápido possível.

Muitas punções lombares

O ensaio incluirá um **placebo** ou grupo de tratamento simulado, que envolverá aproximadamente um terço dos participantes. Este grupo é absolutamente necessário para lidar com o **efeito placebo** - o facto de participarem num ensaio faz com que as pessoas se sintam melhor, e até funcionem melhor, mesmo que o fármaco não resulte.

Os restantes dois terços dos participantes serão divididos em dois grupos, e ambos receberão a substância activa. Metade do grupo tratado receberá o fármaco todos os meses e a outra metade receberá o fármaco a cada dois meses. Isto é entusiasmante, porque nos permitirá fazer o tratamento com menos frequência, se se provar que é tão eficaz como as doses mensais.

Contudo, todos os participantes de todos os grupos terão que receber injeções na medula espinhal mensalmente durante dois anos. O grupo placebo receberá uma injeção placebo todos os meses. O grupo tratado com o fármaco mensalmente, receberá uma injeção do fármaco todos os meses. O grupo tratado com o fármaco a cada dois meses, alternará entre injeções placebo e injeções com o fármaco. Isto significa que ninguém saberá que grupo lhe foi atribuído.

Mensagem principal: toda a gente incluída no ensaio tem que se sentir confortável com o facto de ter de fazer inúmeras punções lombares e injeções na medula espinhal - cerca de vinte e cinco durante dois anos.

Medidas de avaliação dos resultados

O sucesso ou o fracasso deste ensaio nos Estados Unidos da América será determinado por algo que se chama escala de **capacidade funcional total**, ou TFC (total functional capacity) de forma abreviada. Isto é uma escala de avaliação muito simples que se baseia na capacidade da pessoa para desempenhar tarefas simples em casa, no trabalho e para cuidar de si própria.

Na Europa, o ensaio irá utilizar uma medida ligeiramente mais sofisticada, chamada **compósito da Escala Unificada para Avaliação da Doença de Huntington** ou cUHDRS (composite Unified Huntington's Disease Rating Scale). Este valor tem em conta um grupo mais alargado de sintomas da DH, combinando o TFC, o valor da avaliação motora e alguns testes de raciocínio.

É um pouco invulgar, mas não inédito, ter um ensaio com diferentes medidas de avaliação de resultados em diferentes países. Mas todos estes valores medem o mesmo processo subjacente, o facto de a DH piorar ao longo do tempo, e as diferentes agências reguladoras

parecem ter opiniões diferentes acerca da melhor maneira de avaliar isso. No final, esperamos que ambos os valores se movam no mesmo sentido se o fármaco resultar.

Nem todos os doentes são incluídos no primeiro dia do ensaio, por isso um ensaio em que cada participante estará envolvido por 25 meses demorará cerca do dobro a realizar-se, possivelmente mais.

Mas esperem, há mais

«Será um estudo muito alargado - serão incluídos **660 doentes** com **DH manifesta** »

A Roche anunciou também outro estudo - chamado **Estudo de História Natural**, que se destina a recolher informação crucial acerca da progressão da DH. Serão incluídos cerca de 100 doentes, emparelhados com os participantes do estudo de extensão de fase aberta do RG6042. Estes participantes do estudo de fase aberta são as pessoas que participaram no primeiro ensaio clínico, que vão ter agora o fármaco regularmente, pelo que o estudo de história natural ajudará a compreender os dados que surgirem do estudo de fase aberta. Se tudo correr como planeado, os participantes do estudo de história natural terão também acesso ao tratamento de fase aberta, após 15 meses de participação que incluem punções lombares regulares.

E há mais ainda!

O Congresso da Rede Europeia da Doença de Huntington incluiu actualizações sobre outros programas de redução da huntingtina entusiasmantes, incluindo os da “Wave Life Sciences”, “PTC Therapeutics” e “Uniqure”. Muito em breve, faremos actualizações sobre essas e outras gloseimas do Congresso EHDN 2018.

E agora?

Depois do primeiro estudo que demonstrou eficácia a curto-prazo e sucesso na redução da huntingtina, temos agora pormenores mais concretos sobre um estudo “piloto” para provar se o RG6042 funciona ou não, e temos uma clara linha temporal a indicar quando isso acontecerá.

É importante ter a noção de que as pessoas que irão participar no GENERATION-HD1 terão um caminho longo e desafiante à sua frente, e que fazer parte deste estudo será um trabalho duro, tanto física como mentalmente.

Inevitavelmente, existirão muitas pessoas que não poderão participar nestes estudos por várias razões. Apesar disto poder ser um grande desapontamento para essas pessoas, **o fármaco será testado** por voluntários de todo o mundo e é importante recordar que o objectivo de um ensaio é testar um fármaco que será para toda a gente e para as gerações futuras - o objectivo não é dar o fármaco a determinada pessoa.

Isto tendo sido dito, temos ótimas notícias. Depois de muitos anos de trabalho de centenas de pessoas, temos finalmente um cronograma para perceber se este fármaco de redução da huntingtina, RG6042, poderá beneficiar os sintomas de DH.

Estamos muito entusiasmados com este anúncio e com a situação actual geral dos tratamentos de redução da huntingtina. Pensamos que é justo que os membros da comunidade Huntington se sintam da mesma forma. Mantenham-se atentos ao HDBuzz, para ter actualizações sobre este e outros ensaios.

O laboratório do Dr Jeff Carroll colabora com a "Ionis Pharmaceuticals" e com a "Wave Life Sciences" em estudos com modelos animais. Ele não tem interesse financeiro em nenhum dos ensaios clínicos com humanos destas companhias. O Dr Ed Wild é investigador no estudo da Roche aqui mencionado e foi investigador no ensaio clínico prévio da Ionis. Nenhuma das companhias cujo trabalho é aqui descrito teve qualquer interferência na decisão de escrever este artigo ou na linguagem utilizada. 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

proteína huntingtina A proteína produzida pelo gene da DH

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.

eficácia Uma medida que avalia se o tratamento funciona ou não

Fase III A fase de desenvolvimento de uma nova terapia em que os ensaios clínicos são desenvolvidos com muitos doentes para determinar se o tratamento é eficaz.

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.

ASOs Um tipo de tratamento por silenciamento de genes, em que moléculas de ADN especialmente desenhadas são utilizadas para desligar um gene

© HDBuzz 2011-2021. 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 20 de Setembro de 2021 — Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/263>

Parte do texto desta página ainda não foi traduzido. É mostrado no idioma original. Estamos a trabalhar para
7 / 8

traduzir todos os conteúdos o mais brevemente possível.