



Actualizações da PTC Therapeutics e da uniQure sobre os seus ensaios de redução da huntingtina

A PTC Therapeutics e a uniQure partilharam actualizações dos seus ensaios clínicos, que testam diferentes abordagens de redução da huntingtina. Exploramos os dados apresentados por estes dois estudos e o que isso significa para as famílias DH.

Escrito por [Dr Leora Fox](#) e [Dr Rachel Harding](#) | 30 de Junho de 2023

Editado por [Dr Jeff Carroll](#) | Traduzido por [Madalena Esteves](#)

Publicado originalmente a 21 de Junho de 2023

No dia 21 de junho, tanto a PTC Therapeutics como a uniQure partilharam os dados dos seus respectivos ensaios clínicos, ambos testando a redução da huntingtina como uma abordagem para tratar a DH, mas com diferentes tipos de terapias. Neste artigo, analisamos os dados apresentados por cada uma delas, o que significam e os próximos passos que as empresas irão dar.

Tratar a DH com medicamentos para baixar a huntingtina

As abordagens da PTC e da uniQure ao tratamento da doença de Huntington baseiam-se nos fundamentos da genética da DH. Um gene chamado huntingtina expande-se, dando origem a uma proteína extra-longa que se pensa danificar as células cerebrais. Dezenas de empresas farmacêuticas e de biotecnologia estão a trabalhar em terapias que tentam diminuir a quantidade dessa proteína huntingtina longa e defeituosa, uma abordagem conhecida como redução da huntingtina. A PTC e a uniQure são duas dessas empresas que têm ensaios clínicos em curso nesta área, embora as suas abordagens sejam bastante diferentes.



O PTC-518 é um tipo de molécula chamado modulador de splice que pode ser administrado oralmente

PTC: chegar aos genes tomando um comprimido?

A maioria dos medicamentos em desenvolvimento para a redução da huntingtina têm como alvo o intermediário entre o gene e a proteína, um mensageiro genético conhecido como ARN. O medicamento da PTC, PTC-518, executa um intrincado passo de cortar e colar, de forma a que o intermediário esteja agora a segurar um sinal de stop. A maquinaria da célula vê o sinal de paragem e decide não avançar com a produção da proteína.

Este tipo de fármaco é conhecido como modulador de splice, e uma das principais vantagens desta abordagem é o facto de poder ser administrado por via oral. Com base em dados obtidos em animais, sabemos que o PTC-518 tomado por via oral consegue atingir muitas partes do cérebro e do corpo sem procedimentos invasivos como uma injeção na coluna vertebral ou uma cirurgia ao cérebro. O PTC-518 tem como alvo tanto a forma expandida como a forma normal da huntingtina, pelo que ambas as versões da proteína são reduzidas após o tratamento com este medicamento.

UniQure: uma injeção única de tratamento para reduzir a huntingtina, para sempre?

Já escrevemos várias vezes sobre a abordagem única da uniQure ao tratamento da DH - a primeira do seu género. As terapias génicas criam uma alteração fundamental na genética de uma pessoa para tentar tratar ou curar uma doença. Embora continue a ter como alvo a molécula da mensagem genética, a abordagem da uniQure com o seu medicamento, o AMT-130, é bastante diferente da da PTC.

O AMT-130 é um pedaço de material genético criado pelo homem, embalado num vírus vazio e inofensivo, que é administrado nas partes profundas do cérebro através de uma cirurgia. A ideia é que este procedimento único permita que a terapia se espalhe por muitas células cerebrais, criando pequenas fábricas que continuem a produzir um “antídoto” genético durante muitos anos. Isto deverá impedir que a mensagem de ARN da huntingtina produza tanta proteína huntingtina, em cada célula cerebral em que o AMT-130 entra.

Actualizações da PTC

Uma introdução ao PIVOT-HD

O HDBuzz noticiou o início e as atualizações do ensaio em curso do PTC-518, por isso vamos recapitular. Este ensaio de cerca de 3 meses foi planeado para envolver cerca de 160 participantes em locais nos EUA, Canadá, Europa e Austrália. Os participantes receberiam placebo ou PTC-518 por via oral em doses diferentes (5 mg ou 10 mg) e visitariam os locais de estudo para avaliações relacionadas com a segurança, efeitos secundários, níveis de huntingtina no sangue e testes relacionados com as suas capacidades de movimento, humor e pensamento. Aqueles que completassem o estudo teriam a opção de participar numa “extensão aberta”, em que todos recebem PTC-518 e continuam a ter visitas de estudo periodicamente.

Um aspeto único deste ensaio é que foi concebido para pessoas com sinais muito precoces de DH, potencialmente mesmo antes de apresentarem sintomas de movimento ou grandes alterações nas suas capacidades quotidianas. Mas durante o ensaio, a PTC anunciou algumas alterações. Decidiram alargar o estudo para incluir pessoas com sintomas de movimento mensuráveis e dificuldades precoces nas tarefas diárias, por vezes conhecidas como “DH manifesta”. Além disso, alargaram o período de estudo do medicamento de 3 meses para 12 meses. Devido a este prolongamento, houve atrasos na obtenção da aprovação para avançar por parte da Federal Drug Administration dos EUA, pelo que o recrutamento para o ensaio foi interrompido nos Estados Unidos, mas continuou como planeado noutros locais. Escrevemos mais sobre estes anúncios em [Novembro de 2022](#).

Dados partilhados do PIVOT-HD demonstram que o PTC-518 reduz os níveis de huntingtina

Ao mesmo tempo em que a PTC partilhou essas mudanças no ensaio, anunciou que partilharia os dados da primeira parte de 3 meses do estudo no primeiro semestre de 2023. Uma informação útil: quando uma empresa anuncia a sua intenção de dar notícias durante uma determinada janela de tempo, normalmente fazem-no na última parte dessa janela de tempo - neste caso, no final de Junho de 2023.

«Os níveis de huntingtina reduziram nas pessoas que receberam o PTC-518 »

A PTC reuniu-se com investidores e emitiu um comunicado partilhando os resultados do ensaio PIVOT-HD até à data. Uma das principais conclusões nesta fase foi a redução dos níveis de huntingtina nas pessoas que receberam o PTC-518 e que o grupo que recebeu uma dose mais elevada do medicamento registou uma maior redução dos níveis de huntingtina. Esta é uma notícia positiva, uma vez que sugere que o efeito nos níveis de huntingtina é dependente da dose, ou seja, quanto mais medicamento for administrado, maior é o efeito, o que ajudará a orientar futuras estratégias de dosagem, caso seja necessário efetuar ajustes nas fases subsequentes dos ensaios clínicos.

O ensaio mediu os níveis da mensagem genética e da própria molécula da proteína huntingtina em amostras de sangue dos participantes. Verificou-se uma boa concordância entre estas duas medições, que é o que se esperava com base no modo como o

medicamento actua ao visar a mensagem genética, pelo que esta foi uma descoberta encorajadora.

O PTC-518 pode ir do sangue para o sistema nervoso central

Uma preocupação comum com os medicamentos que são tomados por via oral e que se destinam a tratar doenças cerebrais é o facto de poder ser muito difícil para estas moléculas passarem da corrente sanguínea para o sistema nervoso central. Nos dados do estudo apresentados, a PTC mediu os níveis do fármaco na corrente sanguínea e no líquido cefalorraquidiano e demonstrou que o PTC-518 chega efetivamente ao líquido cefalorraquidiano que envolve o cérebro. O equilíbrio dos níveis do fármaco no sangue e no líquido cefalorraquidiano foi bastante igual, o que é uma boa notícia, embora não nos dê informações sobre se o fármaco consegue chegar às regiões do cérebro importantes na DH, como o estriado, que a PTC espera atingir.

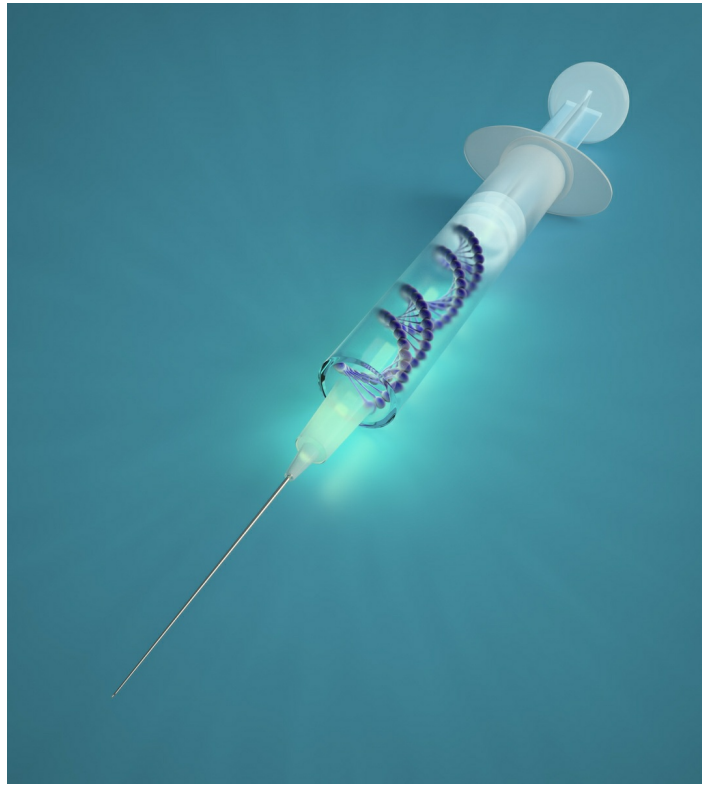
O tratamento com o PTC-518 parece ser bem tolerado

Após as notícias decepcionantes do ensaio clínico VIBRANT-HD da Novartis, que testou o branaplam, um medicamento semelhante ao PTC-518, e que foi interrompido devido a efeitos adversos, todos estavam ansiosos por saber como é que o ensaio PIVOT-HD se poderia comportar em termos de segurança.

Os dados que a PTC apresentou deste pequeno estudo foram encorajadores, mostrando que não ocorreram eventos adversos graves relacionados com o tratamento e que quaisquer efeitos secundários menores experienciados pelos participantes no ensaio (por exemplo, dor de cabeça) foram encontrados em níveis iguais nos grupos de tratamento e no grupo placebo, sugerindo que não estão relacionados com o medicamento em si.

Outra leitura da saúde do cérebro são os níveis de uma proteína chamada NfL. Os níveis de NfL aumentam quando o cérebro está doente e está bem documentado que os níveis de NfL aumentam nas pessoas com DH ao longo do tempo, à medida que a doença progride. A PTC mediu os níveis de NfL no líquido cefalorraquidiano dos participantes do ensaio e observou pequenas reduções nas pessoas que foram tratadas com cada uma das doses do medicamento em comparação com o placebo. Esta é uma boa notícia, uma vez que outros ensaios de redução da huntingtina registaram picos ou aumentos dos níveis de NfL. No entanto, os dados são bastante variáveis e provêm apenas de uma curta duração de tratamento, pelo que ainda não é claro até que ponto esta diminuição é significativa até que mais pessoas sejam tratadas durante mais tempo.

Actualizações da uniQure



O AMT-130 é uma injeção única de terapia génica administrada por cirurgia cerebral

Os ensaios HD-GeneTRX até agora

Dada a novidade da terapia génica na DH, os actuais ensaios clínicos do AMT-130 estão nas fases iniciais e centram-se em garantir a segurança. Em vários pequenos ensaios realizados nos EUA e na Europa, apenas cerca de 40 pessoas com sintomas precoces de DH foram submetidas à cirurgia, até 26 nos EUA e 15 na Europa.

Uma dose baixa e uma dose alta de AMT-130 estão a ser testadas neste ensaio. Algumas dessas pessoas foram submetidas a cirurgias “fictícias”, sem administração do medicamento, como grupo de comparação. Os participantes são cuidadosamente monitorizados durante algumas semanas após a cirurgia e depois seguidos de perto durante um ano, com visitas menos frequentes até aos 5 anos. Vão às visitas de estudo e fazem análises ao sangue, exames neurológicos e avaliações da sua DH, como testes de raciocínio e de movimento.

No passado mês de Junho de 2022, a uniQure partilhou alguns dados iniciais da primeira coorte de dez pessoas no grupo de dose baixa - não observaram quaisquer problemas de segurança importantes e os níveis de huntingtina, embora apenas mensuráveis num grupo muito pequeno, tinham tendência a baixar.

Depois, em Agosto, foram comunicados alguns efeitos secundários neurológicos perigosos após 3 das cirurgias de dose elevada, o que levou a uma pequena pausa. Estes foram resolvidos para todos os participantes, de tal forma que, em Novembro, novas cirurgias puderam novamente avançar com alguma monitorização adicional.

O que aprendemos hoje sobre o AMT-130

Desde Novembro passado, temos estado à espera de mais dados da uniQure sobre o ensaio em curso do AMT-130, previstos para Junho. Esta publicação envolve dois anos de dados da primeira coorte de dose baixa, composta por dez participantes, e um ano de dados da segunda coorte de dose alta, composta por dezasseis participantes dos EUA.

A boa notícia da uniQure é que o pico de NfL que ocorre após a cirurgia para administrar o medicamento parece regressar perto da linha de base em cerca de 18 meses e não se observam mais aumentos. No entanto, as alterações nos níveis de NfL em comparação com os controlos a longo prazo ainda não são muito claras. Também não foram observadas alterações significativas no volume cerebral total, o que é positivo.

Em termos de sintomas, a uniQure comunicou várias medições efectuadas em doentes tratados. Estas incluem um conjunto de avaliações que tem em conta muitos aspectos do movimento de uma pessoa, denominado pontuação motora total. Em comparação com a trajetória esperada destas alterações nos movimentos, os doentes tratados com AMT-130 parecem estar um pouco melhor ao longo de 18 meses.

«Os doentes tratados com AMT-130 pareceram mostrar uma estabilização capacidade funcional total »

Uma medida denominada capacidade funcional total engloba o desempenho das pessoas nas suas tarefas da vida quotidiana. Os doentes tratados com AMT-130 pareceram mostrar uma estabilização desta medida, que inclui marcos como a continuação do trabalho, a capacidade de tratar das finanças domésticas, etc. Em consonância com isso, os testes formais da capacidade das pessoas para pensar de forma flexível também pareceram estabilizar, em comparação com a trajetória esperada para os doentes com DH.

No entanto, alguns dos dados partilhados pela uniQure são um pouco confusos de entender. Quando analisaram os níveis de huntingtina no líquido cefalorraquidiano, estes diminuíram na coorte de baixa dose, mas aumentaram na coorte de alta dose, quando se olha para as médias da coorte. Isto pode dever-se a um conjunto de dados altamente ruidoso num pequeno número de participantes, ou talvez a algum problema técnico com as medições dos níveis de huntingtina, mas isso ainda não é conhecido.

Vale a pena recordar que, com a AMT-130, em particular, é necessária extrema cautela, e nós, no terreno, estamos a atravessar uma divisão complicada. Por um lado, queremos ter um maior número de pessoas tratadas com AMT-130 para que possamos ver mudanças robustas nas medições que estão a ser feitas nos indivíduos. Mas lembrem-se, esta é uma terapia génica muito inovadora com um vírus que não pode ser desligado! Por isso, a uniQure e os reguladores têm de andar na corda bamba entre a inclusão de um número suficiente de pessoas para gerar dados robustos e a segurança dos doentes.

A conclusão final e o que vem a seguir

Após muitos resultados decepcionantes de ensaios de outras empresas que testaram terapias para baixar a huntingtina na clínica, é encorajador ver o progresso de duas abordagens diferentes.

Os dados apresentados pela PTC são em geral encorajadores e mostram que o medicamento parece estar a funcionar para baixar os níveis de huntingtina, como pretendido, com efeitos secundários mínimos. É importante notar que este ensaio é atualmente muito pequeno - dados de um total de apenas 22 pessoas foram reportados nesta atualização específica. Ainda não se sabe como estes resultados poderão mudar num estudo com uma coorte maior. Também ainda não sabemos se a redução da huntingtina observada conduzirá a uma paragem ou abrandamento dos sintomas nas pessoas com DH. A PTC declarou nesta atualização que irá utilizar os dados apresentados nesta atualização para argumentar junto da FDA para que o recrutamento para o ensaio seja retomada nos locais dos EUA onde foi anteriormente interrompida. Também irão agora continuar o recrutamento nos seus centros europeus.

Embora os dados do uniQure não sejam necessariamente desencorajadores, também não são francamente claros. Este é frequentemente o caso de pequenos ensaios em que a variabilidade entre os participantes é elevada, pelo que tentar determinar se um medicamento está a ter o efeito desejado pode ser um desafio. A uniQure planeia continuar a recrutar para o seu ensaio nos EUA e na Europa. Nos EUA, ir-se-á também investigar o tratamento com AMT-130 e esteróides ao mesmo tempo, para reduzir alguns dos efeitos secundários que têm sido observados com este medicamento.

Manter-vos-emos informados em todas as frentes à medida que as coisas evoluírem.

Leora Fox trabalha na Huntington's Disease Society of America, que tem relações e acordos de confidencialidade com empresas farmacêuticas, incluindo a uniQure e a PTC. Rachel Harding e Jeff Carroll não têm conflitos de interesse 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

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.

terapias tratamentos

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.

coorte um grupo de participantes num estudo de investigação clínica

ARN o químico, similar ao ADN, que compõe as moléculas 'mensagem' que as células usam como cópias de trabalho dos genes quando estão a produzir proteínas.

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

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

Criado a 07 de Janeiro de 2024 — Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/346>

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.