



Passar a papel: Publicação dos resultados do estudo GENERATION HD1

Os dados do GENERATION HD1, o ensaio de Fase 3 que testou o Tominersen, fármaco que reduz a huntingtina, foram agora publicados numa revista científica. O ensaio terminou há algum tempo, por isso, porque é que é um marco importante e o que se segue?

Editado por Dr Sarah Hernandez, Dr Rachel Harding, e Dr Leora Fox

07 de Dezembro de 2023

Escrito por Dr Leora Fox, Dr Rachel Harding, e Dr Sarah Hernandez

Traduzido por Filipa Júlio

Os resultados do ensaio GENERATION HD1 acabam de ser publicados numa revista científica, quase três anos depois de o estudo ter sido interrompido. Em Março de 2021, a comunidade Huntington recebeu a difícil notícia de que o estudo GENERATION HD1 com o fármaco Tominersen, o fármaco da Roche para a redução da huntingtina, tinha interrompido as dosagens. Desde então, os dados foram analisados, os resultados foram partilhados e, com base no que foi aprendido, um novo estudo, denominado GENERATION HD2, continua a recrutar participantes em todo o mundo.

O dia de hoje constituiu mais um marco na história do desenvolvimento do Tominersen: os resultados do GENERATION HD1 foram publicados numa revista científica de grande circulação. As conclusões continuam a ser as mesmas, mas a revisão por pares e a documentação impressa são extremamente importantes para o progresso da ciência. Neste artigo, vamos recapitular as principais mensagens, explorar o impacto da investigação publicada e falar sobre o que se segue.

O que foi o GERAÇÃO HD1?



O processo de “revisão por pares” é fundamental na ciência.

Autoria da imagem: Benis Arapovic

O Tominersen é um fármaco que está a ser testado em pessoas para ver se pode ajudar a atrasar ou impedir o agravamento dos sintomas em adultos com DH. É um tipo de terapia genética, conhecida como um oligonucleotídeo antisense - ASO, abreviadamente - que é administrado através de injeções na coluna vertebral. Num ensaio anterior, soubemos que podia reduzir a huntingtina, a proteína que se pensa ser prejudicial para o cérebro na DH. O GENERATION HD1 foi um estudo de Fase 3 mais longo e de maior dimensão, no qual as pessoas receberam uma dose elevada de Tominersen de 8 em 8 semanas ou de 16 em 16 semanas.

Infelizmente, o ensaio teve que ser interrompido, em Março de 2021, quando um comité independente de monitorização da segurança concluiu que os riscos de segurança eram superiores a quaisquer potenciais benefícios. De facto, as pessoas que receberam Tominersen de 8 em 8 semanas pareciam ter sintomas piores do que as que não receberam qualquer fármaco, segundo algumas avaliações. Desde então, a Roche analisou os dados e apresentou-os a cientistas, médicos e à comunidade, à medida que foram sendo descobertas novas informações.

O achado mais importante veio de uma investigação após os factos, conhecida como análise “post hoc”. Parecia que as pessoas que começaram o ensaio numa idade mais jovem, com sintomas menos graves, *podiam* ter beneficiado do Tominersen. Por este motivo, foi desenhado um novo ensaio com o Tominersen, denominado GENERATION HD2. Este ensaio teve início em 2023 e está a testar o Tominersen numa população mais jovem com sintomas mais leves de DH.

As notícias de hoje: um estudo publicado

Se está a pensar “tudo isto são notícias antigas”, bem, não está enganado! As mais recentes investigações de ponta são apresentadas em conferências, como a conferência anual da CHDI sobre Terapias da DH, que o HDBuzz partilha através de tweets e resumos. Isto permite que os cientistas divulguem a investigação mais relevante ao mundo o mais rapidamente possível. Todas as actualizações anteriores sobre o GENERATION HD1 até agora tinham vindo de conferências científicas. A investigação publicada demora um pouco mais; depois de ser escrita, passa por um processo de “revisão por pares”, em que os dados e as conclusões são analisados por um grupo externo de especialistas.

A revisão por pares mantém a ciência imparcial, justa e equilibrada. No entanto, também causa um pouco de atraso, razão pela qual os resultados publicados do GENERATION HD1 só agora estão a ser divulgados. Uma nova publicação no New England Journal of Medicine descreve em pormenor todas as descobertas do GENERATION HD1. A mensagem principal

permanece a mesma: o GENERATION HD1 não atingiu os seus objectivos primários, o Tominersen não foi seguro ou eficaz numa dose elevada e frequente, mas pode ser promissor numa dose mais baixa, em pessoas em fases mais precoces da DH.

O que é que está no novo artigo científico?

O corpo principal do artigo apresenta estas descobertas fundamentais, e um anexo muito extenso aborda os pormenores da metodologia e da estatística. São feitas algumas novas especulações formais sobre a relação entre as avaliações de diferentes substâncias no sangue e as alterações observadas nos sintomas. No entanto, o facto de o estudo ter sido interrompido precocemente e a variabilidade dos dados tornam difícil tirar conclusões definitivas.

Os autores do estudo pensam que o Tominersen só por si pode não ter causado danos directos ou “atrofiado” o tecido cerebral. Em vez disso, os autores teorizam que estes efeitos secundários podem ter sido devidos à dose elevada do fármaco, que causou alguma inflamação. As pessoas em fases mais precoces de DH poderão ter tido células mais resistentes, razão pela qual algumas poderão ter beneficiado dos efeitos de redução da huntingtina do fármaco.

Porque é que a publicação científica é um marco?

A Roche optou por tornar as suas descobertas públicas e acessíveis à comunidade científica e às famílias Huntington durante o longo período de análise de dados que conduziu a este artigo. E não é nossa intenção reabrir velhas feridas ao trazer à baila a desilusão que envolveu este ensaio.

A publicação dos resultados de um estudo clínico numa revista médica é um grande acontecimento. Significa que outros cientistas e médicos, para além da Roche e dos responsáveis pelo estudo, foram incumbidos de analisar rigorosamente os dados, avaliar a abordagem e recomendar maneiras de melhorar a forma como foram apresentados.

«A publicação deste artigo é uma oportunidade para reflectir e reconhecer os contributos dos cerca de 800 participantes que, altruisticamente e apoiados pelos seus amigos e familiares, fizeram parte do ensaio GENERATION HD1.»

Este processo de “revisão por pares” é fundamental na ciência: pode levar a novas e melhores experiências, a explicações mais claras e a mais mentes a pensar num problema difícil. Quando um estudo clínico sobre a doença de Huntington aparece numa revista tão conhecida como esta, a ciência e a comunidade ganham mais visibilidade por parte de cientistas, médicos e agências noticiosas.

O que se segue para o Tominersen

Em última análise, a melhor forma de determinar se o Tominersen tem potencial como tratamento para a DH é testar a teoria apresentada nesta publicação. O GENERATION HD2 faz exactamente isso - o estudo está a testar o Tominersen numa dose mais baixa em pessoas que têm maior probabilidade de beneficiar dele. É um estudo mais pequeno, de “determinação da dose”, concebido para determinar qual a quantidade de fármaco mais segura.

Existem algumas outras diferenças entre o GERAÇÃO HD1 e o HD2.

- Dose de carga: No GENERATION HD1, os participantes receberam inicialmente uma dose de Tominersen antes da primeira dose para aumentar os níveis do fármaco no seu organismo. O GENERATION HD2 não inclui esta “dose de carga”.
- Quantidade de fármaco: O GENERATION HD2 está a testar uma dose mais baixa de Tominersen. Enquanto o GENERATION HD1 testou 120 mg, o GENERATION HD2 inclui uma dose elevada de 100 mg e uma dose baixa de 60 mg.
- Frequência: O Tominersen é administrado com menor frequência no GERAÇÃO HD2. Enquanto o GENERATION HD1 testou o Tominersen administrado a cada 8 e 16 semanas, os participantes no GENERATION HD2 recebem Tominersen a cada 16 semanas.

O ensaio, activo desde o início de 2023, continua a recrutar pessoas com sintomas precoces de DH, com idades compreendidas entre os 25 e os 50 anos, em centros de investigação em todo o mundo.

Os progressos constantes para alcançar terapias para a DH tornaram-se possíveis graças à participação da comunidade

É importante referir que a publicação deste artigo é uma oportunidade para reflectir e reconhecer os contributos dos cerca de 800 participantes que, altruisticamente e apoiados pelos seus amigos e familiares, fizeram parte do ensaio GENERATION HD1. Os ensaios clínicos são experiências extremamente complicadas sem resultados garantidos e as corajosas contribuições de todos os participantes no ensaio fizeram avançar substancialmente a investigação na DH.

Muitos avanços críticos na investigação da DH só foram possíveis graças ao contributo constante dos membros da comunidade Huntington. O gene que causa a DH foi descoberto através da participação de famílias venezuelanas com DH - 18.000 pessoas que incluíram 10 gerações! Os modificadores genéticos que contribuem para as diferenças na idade de início clínico da doença foram descobertos graças às 4.000 pessoas com DH no estudo desenvolvido pelo Gem-HD Consortium. Agora, os progressos na era dos ensaios clínicos

estão a ser feitos graças aos altruístas participantes dos estudos. É encorajador que os resultados do estudo GENERATION HD1 tenham sido incluídos na crescente literatura científica sobre a DH.

Leora Fox trabalha na Huntington's Disease Society of America, que tem relações com companhias farmacêuticas, incluindo a Roche. Sarah Hernandez é funcionária da Hereditary Disease Foundation, em que vários dos autores da publicação científica descrita neste artigo servem como membros do Conselho Científico Consultivo. [Para mais informações sobre a nossa política de divulgação, veja a nossa FAQ...](#)

GLOSSÁRIO

inflamação Ativação do sistema imunitário, que se pensa estar envolvida no processo patológico da DH

terapias tratamentos

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

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

Criado a 12 de Janeiro de 2024 — Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/354>

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.