

Não é necessário pivô para o PTC-518

A PTC Therapeutics partilhou dados de 12 meses do ensaio PIVOT-HD, que testa o medicamento oral PTC-518 para redução da HTT. Embora concebido para avaliar a segurança, mostrou resultados encorajadores para biomarcadores e algumas métricas clínicas.



Escrito por [Dr Sarah Hernandez](#) 21 de Junho de 2024

Editado por [Dr Rachel Harding](#)

Traduzido por [Madalena Esteves](#)

A 20 de junho de 2024, recebemos uma atualização da PTC Therapeutics sobre o seu ensaio em curso, PIVOT-HD. O PIVOT está a testar o PTC-518, um medicamento que é uma pequena molécula, tomado sob a forma de comprimido, que reduz a huntingtina (HTT) em pessoas com doença de Huntington (DH). A sua mais recente atualização partilhou dados de pessoas que tomaram o medicamento durante 12 meses. Continue a ler para saber o que nos dizem os seus novos resultados!

Redução da HTT

Antes de entrarmos nos pormenores sumarentos da divulgação dos dados, vamos abordar algumas noções básicas sobre a razão pela qual a PTC está interessada em reduzir a HTT e o que esperam que isso possa fazer.



O PTC-518 é um modulador de splicing - actua para reduzir a HTT reorganizando a mensagem genética. Ao colocar "Fim" no meio da história, a mensagem deixa de fazer sentido e a célula não produz a proteína HTT.

Sabemos que a causa genética da DH é uma expansão do código genético dentro do gene da HTT. Há um pedaço extra de mensagem genética que repete as letras C, A e G mais vezes do que deveria. Quando alguém tem 40 ou mais repetições CAG no seu gene HTT, irá

desenvolver DH, a não ser que os investigadores consigam encontrar uma forma de intervir.

Com um teste tão conclusivo para determinar se alguém irá desenvolver a DH, os investigadores concentraram-se no próprio gene HTT para desenvolver potenciais tratamentos. Atualmente, dispomos da tecnologia necessária para atingir o gene da HTT e reduzir a quantidade de proteína que é produzida. A ideia é que, com uma menor quantidade deste agente nefasto, a progressão da doença em si seria abrandada ou, possivelmente, travada. A redução da HTT em laboratório, em modelos animais da DH, tem tido sucesso e está agora a ser testada em pessoas.

Abordagem da PTC para baixar a HTT

Existem várias empresas a testar a redução da HTT em ensaios, e muitas delas estão a adotar abordagens diferentes. Abordámos os ensaios em curso de redução da HTT da Roche, uniQure e Wave Therapeutics (artigo em inglês). Atualmente, a PTC Therapeutics é uma das duas empresas que está a testar um comprimido capaz de baixar a HTT em ensaios clínicos. (A outra é a Skyhawk Therapeutics, que está a desenvolver a sua pequena molécula SKY-0515, que reduz a HTT). O medicamento da PTC, PTC-518, actua reorganizando a molécula da mensagem HTT.

Tal como as histórias, todas as mensagens genéticas têm um princípio, um meio e um fim. O fim é a parte do código que diz às moléculas que a história genética terminou, como a última página de um livro de histórias onde se lê “Fim”. O PTC-518 funciona colocando “Fim” no meio da mensagem. Assim, em vez de uma história lógica, a mensagem é interrompida por “Fim”. A célula apercebe-se de que a mensagem não faz sentido e não se dá ao trabalho de produzir essa proteína.

Após resultados encorajadores em estudos com animais, a PTC Therapeutics passou o seu medicamento para ensaios clínicos. O PIVOT-HD é um ensaio de Fase 2 concebido principalmente para testar a segurança e a tolerabilidade do PTC-518. Testa 2 doses (5 mg e 10 mg) ao longo de 12 meses em pessoas na Fase 2 e na Fase 3 inicial da DH de acordo com o HD-ISS. Estas são pessoas que começaram a mostrar sinais clínicos de DH e começaram a ter dificuldades no funcionamento diário. Após os 12 meses, todos os participantes podem continuar a tomar o medicamento numa extensão aberta.

O PIVOT-HD é um ensaio muito pequeno e relativamente curto, com apenas 32 pessoas inscritas para o estudo de 12 meses - não queremos dar o medicamento a demasiadas pessoas durante demasiado tempo até termos a certeza de que é seguro. Embora a segurança seja um dos principais objectivos do estudo, são efectuadas muitas outras medições para ver como o medicamento pode estar a funcionar. Estas medidas fornecem pistas interessantes, mas precisamos realmente de um ensaio de Fase 3, que testaria o medicamento num número muito maior de pessoas durante um período de tempo mais longo, para ver se o PTC-518 realmente abrandava ou pára a DH.

«Estes resultados mostram que tomar PTC-518 não parece causar qualquer

dano ao cérebro e, de facto, pode até retardar os danos nas células cerebrais que ocorrem na DH. »

O que aprendemos há um ano

A última atualização que recebemos sobre o PTC-518 foi há exatamente um ano. Essa atualização divulgou dados de 12 semanas de pessoas com DH a tomar o PTC-518. No verão de 2023, ficámos a saber que o PTC-518 parecia efetivamente baixar os níveis de HTT no sangue. Isto pode parecer um ponto óbvio, mas verificar se o medicamento está a funcionar como esperado é importante para que saibamos que as coisas estão no caminho certo.

Também ficámos a saber que o PTC-518 foi bem tolerado em geral, chegou ao cérebro, e os níveis dos biomarcadores pareceram manter-se estáveis ao longo das 12 semanas. O biomarcador específico que foi medido foi o neurofilamento de cadeia leve (NfL), que mede a decomposição das células cerebrais e é usado como uma medida da saúde geral do cérebro. O NfL aumenta de forma regular nas pessoas com DH à medida que a doença progride. O NfL está a tornar-se um dos biomarcadores mais fiáveis da área para acompanhar a progressão da DH. A divulgação de dados do ano passado sugeriu que o PTC-518 parecia estar no caminho certo, pelo que o estudo prosseguiu.

12 meses depois - biomarcadores na direção certa!

Os participantes no ensaio PIVOT-HD estão a tomar PTC-518 há 12 meses. Os principais objectivos para o período de 12 meses são: 1) mostrar que o medicamento ainda está a chegar ao cérebro e a baixar a HTT, 2) examinar os biomarcadores da doença e 3) medir quaisquer alterações na funcionalidade dos participantes. Indo direto ao assunto - as coisas parecem positivas para todos os seus objectivos de 12 meses!

Para determinar se o PTC-518 está a reduzir a HTT no cérebro, é recolhida uma amostra do líquido cefalorraquidiano (LCR) que banha o cérebro. Uma vez que não é possível recolher diretamente amostras de células cerebrais, esta é a segunda melhor opção para medir o que se passa com os níveis de HTT no cérebro. A PTC informou que 5 mg de PTC-518 reduzem a HTT no LCR em ~20% e 10 mg em ~40%. Também foram observadas reduções semelhantes em amostras de sangue.

Aos 12 meses, um dos biomarcadores que examinaram foram os níveis de NfL no sangue. Estudos de história natural, como o Enroll-HD, mostraram-nos que os níveis de NfL no sangue aumentam tipicamente cerca de 10-12% por ano em pessoas com DH em fase 2.



A publicação de dados relativos a 12 meses da PTC Therapeutics é uma BOA notícia! O PTC-518 parece estar a seguir tendências que podem sugerir que pode levar a melhorias nos biomarcadores da saúde do cérebro e nas métricas clínicas do funcionamento diário. Esta é uma notícia fantástica para uma comunidade sedenta de um copo cheio de boas notícias!

Nas pessoas que tomaram PTC-518 durante 12 meses, o aumento pareceu abrandar e foi de 3% com 5 mg de PTC-518 e 4% nas pessoas que tomaram 10 mg. Estes resultados mostram que tomar PTC-518 não parece causar qualquer dano ao cérebro e, de facto, pode até retardar os danos nas células cerebrais que ocorrem na DH.

12 meses depois - melhores resultados clínicos!

Para determinar a forma como o PTC-518 afecta a funcionalidade das pessoas com DH, examinaram o Score Motor Total (TMS), a Escala Unificada para a Avaliação da Doença de Huntington (cUHDRS) e a Capacidade Funcional Total (TCF). Que nomes! Vamos analisar o que descobriram.

A escala TMS mede os sintomas de movimento em pessoas com DH. Para as pessoas que tomam PTC-518, houve uma redução da progressão no TMS em mais de 70%! Na atualização por webcast, a PTC Therapeutics observou que a TMS é uma das métricas mais fiáveis para determinar a progressão da doença em pessoas com DH de fase 2. Assim, a redução da progressão do TMS é muito encorajadora, pois sugere que pode estar a haver um abrandamento da progressão da doença.

A cUHDRS é uma das medidas clínicas mais abrangentes para avaliar a progressão da DH. Analisa as alterações no movimento, pensamento, comportamento e funcionamento. Normalmente, as pessoas com DH progridem 1 ponto nesta escala por ano. Nas pessoas que tomam PTC-518, esta progressão parece ser reduzida para cerca de metade.

A TCF mede a capacidade de uma pessoa funcionar nas tarefas do dia a dia e analisa a capacidade de manter um emprego, tratar das suas próprias finanças e realizar actividades da vida diária. Nas pessoas que tomam PTC-518, isto também parece ter evoluído numa direção positiva. Em conjunto, estas melhorias nas pontuações clínicas sugerem que tomar o PTC-518 pode ter uma hipótese de abrandar a progressão da DH - uma grande notícia!

Suspensão da FDA levantada

«Em conjunto, estas melhorias nas pontuações clínicas sugerem que tomar o PTC-518 pode ter uma hipótese de abrandar a progressão da DH - uma grande notícia! »

Embora as actualizações mais interessantes estivessem relacionadas com os biomarcadores e os resultados clínicos (compreensivelmente!), a PTC também analisou a segurança. Afinal, este ensaio de Fase 2 foi concebido para testar a segurança e a tolerabilidade do PTC-518. Felizmente, todas as métricas de segurança sugerem que o PTC-518 também está a cumprir este requisito. Os sintomas mais comuns relatados foram dor de cabeça, quedas e sintomas semelhantes aos da gripe, que também foram relatados no grupo placebo.

Outra nota importante, especialmente para os leitores mais astutos, é o facto de a FDA ter levantado a suspensão do PTC-518. Anteriormente, informámos (artigo em inglês) que a FDA estava a suspender o ensaio clínico do PTC-518 nos EUA. Isto não estava relacionado com a segurança do medicamento, mas sim com a quantidade de dados que tinham sido produzidos até então e partilhados com a FDA. A agência reguladora gosta de ver dados de animais que se estendam para além do período de tempo que está a ser testado no ensaio em pessoas, e a PTC só tinha dados até 3 meses nessa altura. Os novos dados de 12 meses convenceram a FDA a levantar a sua anterior suspensão nos EUA.

O que é que se segue para o PTC-518?

Em geral, são BOAS notícias! E sabemos que a comunidade DH está sedenta de um copo cheio de boas notícias nesta altura. No entanto, temos de moderar um pouco as expectativas em relação a todo este entusiasmo. Embora estes resultados sejam encorajadores, não podem ser usados para dizer de forma conclusiva se o PTC-518 será eficaz na modificação do curso da doença da DH.

O objetivo final deste ensaio de Fase 2 é determinar se o PTC-518 é suficientemente seguro para passar a um estudo maior de Fase 3. O número de pessoas no ensaio é muito pequeno, num total de 32 participantes, pelo que quaisquer conclusões tiradas sobre o biomarcador e os dados clínicos devem ser tomadas com ressalvas.

Para determinar de forma conclusiva se o PTC-518 é eficaz no tratamento da DH, será necessário efetuar um ensaio de Fase 3. Felizmente, a PTC anunciou na sua atualização que está a planear esse ensaio de Fase 3. Este ensaio será especificamente concebido para testar a eficácia do PTC-518 no abrandamento ou paragem da progressão da DH. Esperam que este ensaio sirva para os aproximar da aprovação regulamentar do que seria o primeiro tratamento modificador da doença para a DH, um medicamento pelo qual estamos todos ansiosamente à espera!

Os autores não têm qualquer conflito de interesses a declarar. [Para mais informações sobre](#)

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

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.

biomarcador qualquer tipo de teste - incluindo análises sanguíneas, testes de raciocínio e ressonâncias magnéticas ao cérebro - que consegue medir ou predizer a progressão de uma doença como a DH. Os biomarcadores poderão fazer com que os ensaios clínicos de novos fármacos sejam mais rápidos e confiáveis.

eficácia Uma medida que avalia se o tratamento funciona ou não

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.

LCR Um líquido transparente produzido pelo cérebro, que envolve e sustenta o cérebro e a medula espinhal

HTT uma abreviação para o gene que causa a doença de Huntington. O mesmo gene é também chamado DH e IT-15

© HDBuzz 2011-2025. 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](https://pt.hdbuzz.net)

Criado a 18 de Fevereiro de 2025 — Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/370>