



Uma breve visão do estudo

A Biogen fez parceria com a Ionis Pharmaceuticals para desenvolver um tipo de terapia chamada oligonucleotídeos antisense (ASOs), que são substâncias biológicas que podem bloquear a produção de um gene / proteína alvo específico. O primeiro alvo ASO para ELA é superóxido dismutase 1 (SOD1); o primeiro gene descoberto para causar ELA em 1993. Uma pequena mudança na composição do gene SOD1 leva a uma proteína SOD1 anormal. Ao longo dos anos, foi determinado que essa proteína anormal causa ELA, não por perder sua função protetora normal, mas por se tornar tóxica para os neurônios motores. Um ASO que bloqueia a produção de SOD1 foi sugerido como um alvo lógico de tratamento.

Um ensaio clínico de fase 1 de tofersen (o SOD1 ASO) com 50 participantes foi executado em 17 locais nos Estados Unidos, Europa e Canadá com o objetivo de avaliar a segurança, tolerabilidade e compreender como ele atua dentro do corpo humano. O estudo mostrou que esses objetivos foram alcançados e uma medida secundária para saber se houve redução de SOD1 no líquido cefalorraquidiano (um biomarcador de efeito) também foi significativamente alcançada.

Além disso, houve uma tendência de desaceleração da progressão de ELA em três medidas, incluindo declínio funcional, função respiratória e força muscular. Isso significa que o tratamento parecia ser muito eficaz em retardar a perda dessas três medidas, mas o número de participantes era muito baixo para formar conclusões com certeza estatística.

Em abril de 2021, a Biogen anunciou a intenção de oferecer um primeiro estágio de acesso de uso compassivo a um subconjunto de indivíduos de ELA afetados pela mutação do gene SOD1, começando com indivíduos que têm a doença de progressão mais rápida. Este programa começou em julho de 2021. A segunda etapa, destinada a fornecer acesso à ampla população de ELA com mutação no gene SOD1, seria desencadeada pelos resultados do estudo de fase 3 que indicam segurança e eficácia, sem a necessidade de estudos adicionais.

Em 17 de outubro de 2021, uma apresentação e um comunicado à imprensa descreveram os resultados do estudo VALOR de fase 3, indicando que, enquanto tofersen não demonstrou significância estatística na medida primária de progressão da doença medida pelo ALSFRS-R (=Escala de avaliação funcional de ELA), múltiplas medidas secundárias e exploratórias da função motora, função respiratória, força muscular e qualidade de vida sugeriram o potencial de um efeito positivo. Redução nos níveis de SOD1, resultando em uma redução estatisticamente significativa na luz do neurofilamento do LCR os níveis da cadeia (NfL) também sugerem potencial perseverança da saúde neuronal. Uma análise mais aprofundada dos dados do ensaio pela comunidade científica e médica será necessária para entender melhor esses resultados complexos e como eles se correlacionam com um potencial para um efeito clinicamente significativo em pessoas que vivem com ELA causada por mutações no gene SOD1.

A Biogen também anunciou sua intenção de continuar com "elegibilidade expandida para seu programa de acesso antecipado em andamento a todas as pessoas com ELA com mutação no gene SOD1, em países onde tais programas são permitidos por regulamentos locais e o acesso futuro pode ser garantido". Foi declarado que eles podem revisar ou interromper este programa se nenhum caminho claro for estabelecido para tofersen ou se outro ensaio for necessário.

A Biogen também iniciou o estudo ATLAS em 2021 para determinar se o tratamento pré-sintomático de portadores da mutação SOD1 pode representar o momento ideal de intervenção. Dado que os indivíduos com mutações SOD1, por meio de testes genéticos, podem ser reconhecidos, antes do início dos sintomas, como em risco de desenvolver ELA, tofersen representa uma tremenda oportunidade para determinar se o tratamento em indivíduos pré-sintomático poderia fornecer um efeito mais robusto na progressão da doença.

A intervenção precoce tem sido considerada provavelmente ideal em ELA / DNM, embora nunca tenha sido testada clinicamente. A capacidade de iniciar tratamentos experimentais e comprovados antes do início dos sintomas clínicos é um marco que requer um indicador biológico (biomarcador) de processos de doenças subjacentes sendo acionados.



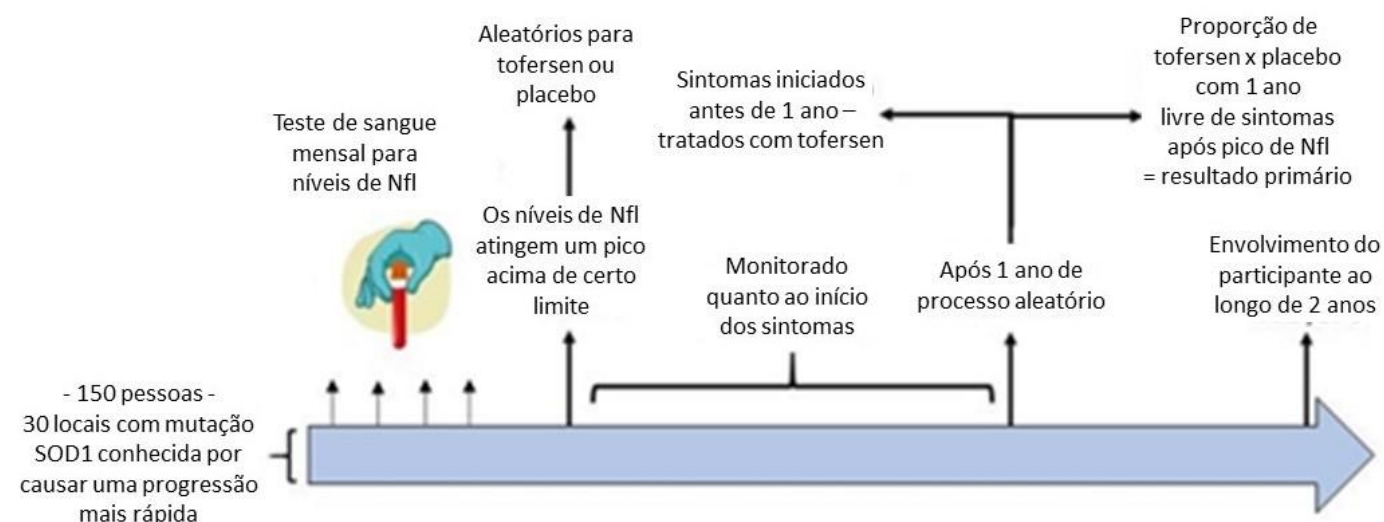
Nos últimos anos, uma quantidade significativa de trabalho produziu a proteína chamada neurofilament light chain (NfL) como um potencial biomarcador sanguíneo para indicar que ocorreu dano ao sistema nervoso. Embora isso não seja específico para ELA, quando combinado com mutações genéticas conhecidas e causadoras de doenças, pode fornecer uma oportunidade de visualizar o desencadeamento pré-clínico dos processos de ELA / DNM.

O ensaio clínico ATLAS estudará aproximadamente 150 indivíduos com mutações no gene SOD1 que são tipicamente associadas à rápida progressão da doença. Os participantes serão avaliados mensalmente quanto aos níveis de NfL e quando houver um aumento nos níveis acima de um determinado limite, eles serão inscritos na parte do estudo onde serão randomizados para tofersen ou placebo. Qualquer participante, ao desenvolver sintomas clínicos de ELA / DNM, serão movidos para uma porção de rótulo aberto onde receberão tofersen. Isso garante que ninguém no estudo que tenha sido diagnosticado por um clínico de ELA seja tratado com placebo.

A nova forma primária de avaliação será feita na medida que participantes desenvolverem sintomas clínicos de ELA dentro de um ano da randomização. Dado que os participantes terão mutações SOD1 associado à rápida progressão, se um número significativo não apresentar sintomas clínicos após um ano, isso sugeriria que o tofersen é capaz de retardar o processo da doença. Os participantes serão tratados por até dois anos como parte do estudo.

Futuros ensaios clínicos pré-sintomáticos

Espera-se que o estudo ATLAS abra caminho para mais estudos pré-sintomáticos no futuro. Caso as terapias se tornem comprovadas como eficazes para outras mutações genéticas conhecidas, esses estudos pré-sintomáticos podem indicar o próximo passo lógico, mas terão aprendido com o ATLAS na eficácia do uso do NfL como um biomarcador de iniciação do ensaio na prática. Para os casos em que não há mutação identificável em um gene ELA conhecido, os pesquisadores precisarão identificar biomarcador (es) adicional (is) que podem diferenciar entre danos ao sistema nervoso que indicam ELA versus muitas outras condições. Em 2021, não havia nada se encaixando nesse critério que fosse próximo ao uso clínico, mas um grande esforço está sendo feito em laboratórios ao redor do mundo.



Visão geral do ATLAS



A Biogen e a Ionis estão atualmente colaborando em dois outros ensaios clínicos de oligonucleotídeos antisense. Um tem como alvo a mutação genética mais comum em ELA, chamada C9ORF72, e já está recrutando na fase 1 em vários locais multinacionais. As mutações do gene C9ORF72 são as alterações genéticas mais comumente encontradas na ELA hereditária / familiar, mas também são encontradas em cerca de 5-10% dos casos esporádicos. O outro terá como alvo um gene que codifica uma proteína chamada ataxin-2 e terá como objetivo tratar certas pessoas com ELA esporádica. Prevê-se que esta estratégia será usada para atingir outros genes nos próximos anos.

Recomendação

Uma discussão mais aprofundada sobre os dados do estudo VALOR nos próximos dias ajudará a estabelecer uma melhor compreensão do que pode ser concluído, e esta nota informativa será atualizada à medida que isso se tornar mais claro. A Biogen deve explorar quaisquer opções que possam fornecer acesso às pessoas com ELA que vivem com a mutação do gene SOD1 e que podem se beneficiar do tofersen, conforme indicado pela análise detalhada dos dados apresentados até o momento. Prosseguir com o estudo ATLAS pré-sintomático é uma próxima etapa importante na avaliação de tofersen para pessoas com ELA que tem a mutação do gene SOD1 e representa um marco para todos os estudos futuros de Esclerose Lateral Amiotrófica.