



Falha em estudo clínico reduz o leque de drogas em fases adiantadas de estudos clínicos para síndrome de Rett

Fonte: Evaluation Vantage (<https://www.evaluate.com/vantage/articles/news/trial-results/rett-failure-sets-thin-pipeline>)

Data: 04.05.2020

Autor: Joanne Fagg

*Tradução: Dr. Fernando Vargas
Diretor clínico da Abre-te*

O estudo clínico realizado pelo laboratório Newron para testar a droga sarizotan no tratamento das alterações respiratórias na síndrome de Rett sempre foi considerado uma aposta de risco, a companhia carecia de dados prévios sobre o projeto antes do início do estudo. O estudo de fase III denominado STARS (Sarizotan Treatment of Apnea in Rett Syndrome) não obteve o desfecho primário esperado, e as ações do laboratório caíram 70% hoje.

A companhia agora encerrou todo o programa relacionado à síndrome de Rett, o que representa um golpe em uma área que carece de produtos terapêuticos aprovados. Substâncias candidatas em teste pelos laboratórios GW Pharma, Acadia e Avanex são os próximos candidatos em teste, contudo, da mesma forma que o sarizotan, o foco é voltado para o tratamento de sintomas específicos, ao invés de tratar a causa subjacente da doença.

A síndrome de Rett afeta quase exclusivamente meninas. Na maior parte dos casos é causada por mutação no gene *MECP2*, situado no cromossomo X, e cuja proteína está envolvida no desenvolvimento do sistema nervoso central, especialmente maturação sináptica, e de circuitos cerebrais.

Após uma fase inicial aparentemente normal nos primeiros seis meses de vida ocorre um declínio progressivo no uso voluntário das mãos e nas habilidades de comunicação. Muitas pacientes também apresentam convulsões recorrentes e uma variedade de problemas motores que incluem alterações do tônus muscular e movimentos anormais.

Outra substância atualmente em testes, produzida pelo laboratório Anavex, o Anavex 2-73 é uma pequena molécula ativadora dos receptores sigma-1. Dados de seis pacientes adultas da porção aberta da fase II do estudo com sete semanas de uso mostraram melhoria nos escores de duas escalas de avaliação clínica, a RSBQ (*Rett Syndrome Behaviour Questionnaire*) e a CGI-I (*Clinical Global Impression – Improvement*).



Dados provenientes da parte controlada com uso de placebo em 15 pacientes deverão fornecer evidências mais sólidas, e os resultados são esperados para a segunda metade deste ano. Outro estudo fase II, denominado Avatar, está sendo conduzido na Austrália, e talvez tenha resultados disponíveis este ano. O estudo pediátrico Excellence, atualmente em fase II/III deve divulgar resultados em 2021.

Estudos clínicos em fase III para síndrome de Rett			
produto	companhia	Mecanismo de ação	Nota do estudo clínico
Sarizotan	Newron Pharmaceuticals	Agonista de receptores 5-HT1A; antagonista de receptores dopamina D2.	Fase II/III não observou desfecho esperado (estudo STARS).
Trofinetide oral	Acadia Pharmaceuticals	Regulador do fator de crescimento insulina-like tipo 1 (IGF1).	Resultados da análise do desfecho primário em setembro 2021.
Anavex 2-73 (blarcamesine)	Anavex Life Sciences / Neuron Pharmaceuticals	Regulador de receptores muscarínicos; acetilcolina; Sigma-1.	Resultados iniciais esperados para setembro 2020 (estudo Avatar) e junho 2021 (estudo Excellence).
Epidiolex	GW Pharmaceuticals	Agonista de receptores canabinoides	Resultados iniciais (desfecho primário) em agosto 2021 (estudo ARCH).

Na clínica

A atenção dada à síndrome de Rett pelo laboratório GW é compreensível. O agonista canabinoide Epidiolex, produzido pelo laboratório já está aprovado no mercado para o tratamento de formas raras de epilepsia na infância (síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut), e está em processo de aprovação para esclerose tuberosa. O medicamento foi capaz de reduzir a frequência de convulsões nas síndromes epilépticas, e o total de vendas previsto para 2026 pode chegar a \$1.6b



(USD?) de acordo com avaliação do EvaluatePharma, e uma porção pequena, de \$35m, é esperada para síndrome de Rett.

O estudo de fase III ARCH está recrutando 252 pacientes entre 2 e 18 anos. Duas doses de Epidiolex serão testadas versus placebo por um período de 24 semanas. O desfecho primário será mensurado pelos escores de avaliação clínica RSBQ e CGI-I. O estudo tem data prevista de conclusão para agosto do próximo ano.

O trofinetide, produzido pelo laboratório Acadia, é um análogo do neuropeptídeo IGF-1. O laboratório informa que esta medicação tem a capacidade de reduzir a neuroinflamação, e promove a função sináptica. A fase III do estudo LAVENDER consiste em um estudo de 12 semanas do tipo caso-controle com placebo, e os desfechos primários serão mensurados pelos escores RSBQ e CGI-I. O estudo que começou em novembro passado objetiva recrutar 180 pacientes entre 5 e 20 anos de idade, porém em março a companhia anunciou a suspensão do recrutamento de novos pacientes devido à pandemia por Covid-19. As pacientes que já haviam sido recrutadas irão continuar no estudo, apesar de não ser claro o tamanho atual da coorte recrutada. Os resultados são esperados para o próximo ano.

Uma abordagem baseada em terapia gênica que modifique o curso da doença é o objetivo definitivo para o tratamento da síndrome de Rett, porém esta possibilidade é ainda um pouco remota. O laboratório Sarepta Therapeutics iniciou uma colaboração com o laboratório StrideBio no final do ano passada, no qual o StrideBio está em fase inicial de pesquisa e desenvolvimento sobre quatro alvos no sistema nervoso central, incluindo um para síndrome de Rett. E uma fase pré-clínica para a terapia gênica AVXS-201 do laboratório Novartis, obtida através da aquisição do laboratório Avexis, não é esperada até 2023.