

Johnny Mahlangu: Boa tarde. Meu nome é Johnny Mahlangu. Sou hematologista no Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital. Seja bem-vindo a este seminário via internet. Vamos conversar sobre a terapia gênica na hemofilia, introduzindo especificamente o tema sobre a transferência do vetor viral adeno-associado, e revendo alguns dos dados que temos até agora, relacionados à terapia gênica.

Estes são tempos empolgantes e você poderia se perguntar por que a terapia gênica é tão importante. Ela é importante por várias razões. Primeiro, a maioria de nós cresceu na era da reposição com concentrados de fator de coagulação padrão, baseado em níveis mínimos e máximos e, é claro, em uma farmacocinética que não nos permite instituir profilaxia de uma forma adequada.

Isso foi seguido por produtos de meia-vida estendida que, de fato, nos tornaram capazes de elevar o nível mínimo a fim de proteger os indivíduos contra uma hemorragia. E isso também reduziu a necessidade de se tratar o sangramento episódico, assim como o sangramento associado à profilaxia. Agora seguimos adiante para uma terapia sem fator. Seu efeito não é medido pelo nível do fator,...

...mas através do reequilíbrio da hemostasia de modo que os pacientes sejam capazes de se proteger contra sangramentos. E, naturalmente, a última inovação é a terapia gênica. Com esta terapia, esperamos obter um nível de fator estável, quase semelhante ao que se esperaria em um indivíduo normal. E esse é o motivo da empolgação com a terapia gênica, o fato de estarmos tentando normalizar a produção do fator de coagulação...

...no nível que seria esperado em um indivíduo normal. Apenas uma rápida revisão da ciência que está por trás da terapia gênica. Obviamente, todos estamos bem familiarizados com os fatores de coagulação. Os genes associados a eles são o nosso foco de interesse quando fazemos terapia gênica. O DNA dos vários genes é embalados dentro do vetor e...

o vetor mais comumente usado é o vírus adeno-associado. E, naturalmente, esperamos que outros vetores também possam se tornar disponíveis ao longo do tempo, tais como o vetor lentiviral. Assim que o transgene estiver “embalado” juntamente com o vetor, eles então são infundidos em uma veia periférica de um paciente que requeira terapia gênica.

Com a infusão, o gene é transportado pela corrente sanguínea. Esses vetores em particular foram modificados para serem hepatotrópicos. Portanto, o gene entra nas células hepáticas, mas se situa no epissoma, ou



seja, não se integra. Quando o gene está dentro do ambiente episomal dentro da célula hepática...

...ele passará a produzir o fator como seria esperado em qualquer indivíduo, desde que o gene correto seja administrado. Esta é a ciência por trás da terapia gênica. Estamos realmente empolgados com esta evolução sem precedentes da terapia gênica. Já vimos um grande número desses programas nos últimos anos. Nada menos do que sete programas desse tipo já foram introduzidos nos principais estudos clínicos.

A tendência da maioria destes será de usar o vírus adeno-associado como vetor. Eu não tenho dúvida de que, com o tempo, começaremos a ver outros vetores, como o lentivírus, que já foi estudado em pelo menos um desses programas. Embora a terapia gênica para hemofilia B tenha sido o primeiro deles, vemos agora a uma aceleração da terapia gênica para hemofilia A.

As terapias gênicas para hemofilia A estão atualmente em vários estágios de desenvolvimento com pelo menos um programa demonstrando que o programa já progrediu para a fase três. A maioria dos programas ainda está na fase um e fase dois. O programa para hemofilia B, que foi o líder na terapia gênica para hemofilia, também está progredindo muito bem com um grande número de participantes.

Há vários programas que agora estão na fase três, além de alguns que estão nas fases um ou dois. E, é claro, não somos completamente novos na área de terapia gênica. Temos um grande número de publicações descrevendo os contextos pré-clínicos de forma abrangente. Mais recentemente, vimos os resultados de estudos de fase um e fase dois sendo publicados em periódicos de grande impacto.

Recentemente, tivemos pelo menos três publicações sobre terapia gênica na hemofilia B e uma publicação sobre terapia gênica na hemofilia A. O que eu quero fazer é dar uma visão geral dos resultados dessas publicações no contexto da terapia gênica, para dar uma ideia de onde estamos.

E quais têm sido, de fato, as características desses programas em termos de segurança, eficácia e outros.

Selecione a afirmativa correta sobre as populações de pacientes avaliados em estudos clínicos de terapia genética mediada pelo VAA para hemofilia, já publicados.

Voz feminina:



Johnny Mahlangu: Começarei com as populações que participaram dos programas de terapia gênica. Nos quatro estudos publicados, naturalmente a maioria dos pacientes teriam a partir de 18 anos de idade.

Mas a maioria desses pacientes, tinha entre 30 e 50 anos de idade. Dentre os pacientes, 54% eram indivíduos mais velhos que queriam fazer diferença. Havia um número menor de pacientes entre 18 e 30 anos de idade, cerca de 38%. E o que nos empolga é que, com a progressão da terapia gênica ao longo do tempo, esperamos incluir adolescentes no futuro.

Certamente, esperamos que a terapia genética seja suficientemente segura para ser instituída em grupos pediátricos. Havia um número muito pequeno de pacientes com mais de 50 anos de idade, cerca de 10% nesta coorte de estudos publicados. Se analisarmos as características basais dos pacientes, a maioria tinha doença grave, quer fosse hemofilia A ou B.

O nível do fator era inferior a 1%. Houve um ou dois pacientes incluídos com doença moderada. Particularmente no estudo Nathwani, houve um paciente. No estudo George, houve quatro pacientes. E no estudo Miesbach, houve um paciente com nível moderado. A importância disso é, obviamente, podermos entender o impacto da terapia gênica em todo o espectro dos nossos pacientes hemofílicos.

Considerando a terapia anterior recebida pelos pacientes, não é de surpreender que a maioria dos pacientes estivesse recebendo profilaxia e um pequeno número de pacientes estivesse recebendo tratamento episódico, como seria esperado nessa idade. E quanto ao genótipo? Como seria esperado, a maioria dos pacientes apresentava os genótipos comuns, as mutações missense e deleções...

...com a ocorrência de inversão em alguns pacientes, e apenas um paciente apresentando a mutação splice-site. Portanto, o genótipo é aquele que vemos, habitualmente, na população de pacientes que tratamos. Então, quais foram os resultados de alguns desses programas já publicados? Tentarei resumir aqui em um nível bastante alto. Fica claro que quase todos os pacientes se beneficiaram com a terapia gênica.

O menor nível de fator alcançado em cada programa ficou certamente acima do nível basal da maioria dos pacientes, que é menor que 1%. Além disso, houve naturalmente uma variação no maior nível alcançado a depender do programa. Por exemplo, no estudo Nathwani, o nível de fator IX dos pacientes chegou a 10%; já no estudo George, esse nível chegou a 60%.



No estudo Miesbach, o nível chegou a 10%. E, é claro, o maior nível foi atingido com a terapia gênica do fator VIII, no estudo Rangarajan, no qual o maior nível registrado foi de 237. Vejam bem, não estou falando de níveis máximos e mínimos, eu me refiro aos níveis do fator em geral, observados durante o programa. As taxas de sangramento dos pacientes no período pós-terapia gênica ...

...foram muito, muito menores quando comparadas à média basal de sangramento anualizada antes da terapia gênica. Se analisarmos a redução global na taxa de sangramento, ela variou de 70% no estudo de Miesbach do fator IX a até 96% no estudo de George, indicando claramente o impacto da terapia gênica nas taxas de sangramento nesta população de pacientes.

Analisando o uso da terapia de reposição pós-terapia gênica, ele quase espelha a redução nas taxas de sangramento. Estamos falando de uma redução superior a 90% no uso do fator em todos os programas que vimos até agora. Agora eu quero mostrar estudos individuais, sem tantos detalhes, mas apenas as tendências que estamos observando.

Em primeiro lugar, quero lhes mostrar o estudo SPK-001 no qual pacientes receberam a dose de 5×10^{11} genes do vetor por quilograma. Você verá que havia realmente muita variabilidade no nível do fator que foi expresso nas várias populações de pacientes. O menor nível nesta coorte foi de 14% e o maior nível foi de 81%, com uma variação de pacientes atingindo vários níveis de fator entre esses dois percentuais.

Talvez o mais notável seja que todos esses pacientes receberam a mesma dose, 5×10^{11} , a despeito da imensa variabilidade no nível do fator. E talvez o segundo ponto digno de nota seja que pareceu haver alguma consistência na expressão, pelo menos no período que estamos considerando, que chega a ser de um ano para alguns desses pacientes.

A expressão parece estar se mantendo e tem, certamente, alguns elementos de durabilidade. Em um estudo diferente, BMN 270, 6×10^{13} genes do vetor foi uma dose administrada aos pacientes. Neste estudo em particular, observamos a mesma variabilidade na expressão do fator VIII. Contudo, também observamos que alguns pacientes alcançaram um nível muito elevado, acima da faixa de referência normal de 150 unidades por cento.

Alguns pacientes aparentemente tiveram uma diminuição global dos níveis. Obviamente estamos muito preocupados com essa tendência e esperamos que o nível permaneça, pelo menos, acima de um nível hemostático para



que os pacientes fiquem protegidos contra sangramentos. Quais são alguns desfechos resumidos que somos capazes de obter desses estudos?

Claramente, pelo menos nos dados atualmente publicados, parece haver um elemento de expressão sustentada do fator terapêutico na maioria dos pacientes. Também podemos dizer que há uma redução nas taxas de sangramento apresentadas pelos pacientes em comparação ao período anterior ao da terapia gênica. Naturalmente, esperamos que se estão sangrando menos, eles necessitem usar menos fator de reposição exógena...

...que é o caso neste tipo específico de resumo. É claro que o aspecto mais importante da terapia gênica é a segurança. Quais são algumas das características de segurança dos programas de terapia gênica? Eu posso lhes fornecer um breve resumo aqui. Não temos observado nenhum evento adverso sério relacionado à terapia gênica. Em outras palavras, nenhum paciente morreu ou precisou ser hospitalizado em consequência da administração da terapia gênica.

Depois de começaram a expressar o nível do fator, nenhum paciente desenvolveu inibidores, o que é muito bom. Como sabemos, o tratamento dos inibidores é realmente muito complicado e caro. Até o momento não houve nenhuma morte nos atuais programas de terapia gênica para hemofilia. Se fossemos resumir os eventos adversos por todos os programas...

...pareceria que, de fato, em pelo menos alguns pacientes, infecção seria um dos eventos adversos mais comuns. A frequência da ocorrência foi de seis pacientes no estudo de Nathwani. Nove pacientes foram acometidos no estudo George. E houve três pacientes que desenvolveram febre. Estritamente falando, isso não é realmente uma infecção, mas mesmo assim, poderíamos supor que as febres estejam relacionadas a uma infecção subjacente que pode não ter sido identificada.

E talvez a coisa mais importante seja: qual é a seriedade dos eventos adversos? Se fossemos resumir, a maioria dos eventos adversos apresentou seriedade de grau um ou dois em pouquíssimos pacientes, na verdade apenas um paciente em todos os programas, apresentou um evento adverso de grau quatro, indicando, novamente, que o perfil de segurança da terapia gênica ...

...parece ser aceitável, o que nos deixa, obviamente, muito satisfeitos. A única coisa que de fato esperávamos ao iniciar a terapia gênica, foi o



desenvolvimento de inflamação hepática, a “transaminite”. E este é um resumo dos casos de “transaminite” que coletamos no decorrer dos estudos publicados. E vou até começar indicando que o tratamento da transaminite é feita com esteroides.

E, de fato, todos os programas até agora têm usado esteroides no tratamento da transaminite. O número de pacientes nos programas tem sido muito variável, indo de apenas dois pacientes no estudo George, até sete pacientes no programa do fator VIII, do estudo Rangarajan. Se formos analisar o número de pacientes que não receberam esteroides...

... veremos que estes foram a maioria, pelo menos nesta coorte de estudos publicados. Se alguém fosse resumir esses dados, pareceria que os dados sugerem uma fraca correlação ou uma inconsistência entre o desenvolvimento de transaminite e o nível do fator endógeno. Em outras palavras, não pareceu haver nenhuma correlação entre a perda de expressão e o desenvolvimento de transaminite nestes pacientes.

E, naturalmente, a pergunta que estaremos nos perguntando agora que iniciamos a jornada da terapia gênica na comunidade, é: quais são as expectativas dos pacientes em relação à terapia gênica e quais as suas percepções? Isso obviamente depende de onde você mora e se você tem ou não acesso à terapia atual. Eu gostaria de pensar que a terapia gênica é muito promissora para nossos pacientes.

Em alguns pacientes, ela é considerada algo que se faz e está resolvido. Em outras palavras, é algo que fazem uma vez e pronto. Ela traz a promessa de reequilibrar a hemostasia e levá-la a um estado estável. Em alguns pacientes, mesmo que não falemos de cura, eles esperam que a terapia gênica lhes forneça níveis curativos do fator. Em outras palavras, níveis que sejam normais ou quase normais.

E, é claro, esperaríamos uma economia no custo anual da terapia gênica com o valor sendo investido logo de início. A maioria dos pacientes acredita que após receber a terapia gênica, eles podem esquecer dos centros de tratamento de hemofilia, os quais precisam visitar por toda a vida por precisarem de tratamento, bem como da terapia de reposição que recebem atualmente.

É claro que estas são algumas das expectativas dos pacientes, mas quais são as realidades? Claro que esperamos que a terapia gênica dure por muito tempo. Na verdade, não temos dados indicando por quanto tempo irá durar. Preocupamo-nos com o fato de que a população mais vulnerável, ou



seja, a população pediátrica, ainda não se tornou elegível para os programas atuais de terapia gênica.

Também nos preocupamos com o fato de que os pacientes com imunidade pré-existente ao vírus adeno-associado, ainda não são elegíveis para o programa atual de terapia gênica. É claro que isso irá mudar com o tempo. Existe incerteza sobre sua durabilidade do tratamento e incerteza sobre a possibilidade de administrar uma nova dose a estes pacientes caso a expressão comece a cair. É esperado que a terapia gênica tenha um alto custo inicial.

Naturalmente, existe muito que se sabe e muito permanece desconhecido. Muito não se sabe sobre os processos imunológicos, o estresse celular e, é claro, se com o tempo poderemos ver ou não a integração do vetor no genoma. Até agora, isto ainda não foi visto em humanos. E para resumir, há muitos fatos conhecidos. Sabemos, com certeza, que com as terapias gênicas atuais...

...podemos alcançar níveis terapêuticos do fator de maneira quase dose dependente. Sabemos que podemos reduzir ou eliminar a necessidade de reposição exógena do fator de coagulação. No caso de indivíduos que desenvolvem transaminite, podemos tratar essa transaminite com esteroides. E, até agora, não observamos nenhum paciente desenvolvendo inibidores após a expressão bem sucedida do fator. Existem muito mais coisas que não sabemos.

Não sabemos se, de fato, a terapia gênica pode ser administrada a pacientes com uma infecção ativa como HIV, hepatite B ou hepatite C. Como indicado anteriormente, não sabemos se podemos readministrar a terapia gênica a pacientes que apresentaram falha na expressão. Ainda precisamos descobrir se é segura para pacientes pediátricos. E também, claro, a mutagênese insercional é algo que está no fundo da nossa mente, mas não sabemos muito sobre ela.

A durabilidade da expressão e, é claro, talvez ainda mais importante, os fatores que influenciam a variabilidade da expressão do vetor quando a mesma dose é administrada aos pacientes. Portanto, em suma, no contexto dos programas atuais de terapia gênica, espero que tenha mostrado a vocês que há muitos estudos em curso.

Alguns deles já passaram da prova de conceito. Alguns deles geraram dados iniciais de segurança e eficácia. E alguns deles progrediram para estudos de fase três. Em termos de segurança, gostaríamos de acreditar que a



segurança será sempre a principal consideração na terapia gênica e a maioria de nós está se mantendo muito atento ao aspecto de segurança.

Atualmente não há perfis de segurança que sejam particularmente preocupantes. A eficácia também parece ser bastante promissora. Existem agora pacientes que podem ter uma expressão duradoura, pelo menos durante o período de tempo em que nós os observamos. E alguns deles conseguiram deixar por completo sua terapia de reposição. Existem ainda algumas coisas que não sabemos e obviamente ainda precisamos entender a resposta imune de alguns pacientes.

Esta análise está em andamento e esperamos que, com o passar do tempo, venhamos a entender por que alguns pacientes desenvolvem transaminite enquanto outros não. Naturalmente, também precisamos ter em mente o equilíbrio entre o risco e o benefício em todo e qualquer momento. Sabemos que existem muitos aspectos da terapia gênica que entendemos bem, mas há outros aspectos que não entendemos claramente. Esperamos que, de fato, ao longo do tempo, a terapia gênica ...

...com a compreensão dos fatores conhecidos, seja capaz de melhorar a vida dos pacientes. Pode ser que demore um pouco antes que pacientes e outras populações, incluindo populações pediátricas, adolescentes e pacientes com imunidade pré-existente, possam se beneficiar deste maravilhoso avanço no tratamento da hemofilia. Muito obrigado por sua atenção.

