

RESUMO DO WORKSHOP

“Terapia Génica – O Presente e o Futuro”

CHAIRS: CHAIRS: TERESA MORENO (CHULN), MARGARIDA AMARAL (REDESAÚDE E FACULDADE DE CIÊNCIAS DA UNIVERSIDADE DE LISBOA)

O workshop "Terapia Génica - O Presente e o Futuro" da redeSAÚDE realizou-se a 25 de novembro, na Reitoria da Universidade de Lisboa, numa temática lançada pelo parceiro da redeSAÚDE Novartis.

Avanços recentes na investigação e desenvolvimento de terapias génicas têm vindo a alterar a prestação de cuidados em várias áreas terapêuticas, com impacto no acesso a serviços, na administração de serviços clínicos, na produção destas tecnologias e no percurso dos doentes desde a fase da prevenção, numa altura em que se pretende que sejam cada vez mais o ponto central de qualquer investigação.

Contudo, a adoção e uso, financiamento e comercialização destas tecnologias implica enormes desafios sob o ponto de vista da regulamentação que, não raras vezes, atrasa a adoção destas terapias no sistema de saúde.

Margarida Amaral, Coordenadora do eixo estratégico “Investigação e Desenvolvimento” da redeSAÚDE da ULisboa, agradeceu a presença de todos e, passando a palavra a **Teresa Moreno, neuropediatra do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte (CHULN)**, percebemos que se vive um momento privilegiado para as crianças que há algumas décadas tinham uma esperança de vida inferior a dois anos.

Em Portugal, já se passou da investigação à aplicação clínica de terapias génicas, e, fora do contexto dos ensaios clínicos, Portugal foi dos primeiros países a prestar estas terapias na Europa logo após as fases de ensaio clínico, algo que **Teresa Moreno** vê com grande otimismo: “o futuro é uma imensidão de doenças genéticas que podem ser tratadas com estas terapias”.

A terapia génica visa diminuir ou evitar o avanço de doenças graves e neurodegenerativas, como a doença de Parkinson. Terapia génica é um tratamento que introduz no organismo material genético para adicionar genes saudáveis, ou para substituir, inibir ou modificar genes inativos ou disfuncionais causadores de diversas doenças, muito em particular as doenças monogénicas.

SESSÃO Fundamentos e Princípios Básicos de Terapia Génica

Os fundamentos biológicos que estão na base de várias terapias génicas e foram apresentados por Carmo Fonseca, da IMM ULisboa.

Foi em 1983 que se identificou o primeiro gene causador de doença, em particular da doença de Huntington (que causa descoordenação do movimento e que afeta a capacidade cognitiva), e logo aí começou o caminho para corrigir estas doenças. Em 1990 foi tratada a primeira criança com terapia génica. Seguindo a terapêutica com as ferramentas disponíveis na altura, algumas crianças desenvolveram leucemia e outras desenvolveram quadros de inflamação graves provocados pelos vírus utilizados como vetores. Isto levou a um grande interregno neste tipo de tratamentos. Novos estudos só foram retomados mais tarde com “bastante mais segurança e começaram a ser feitos ensaios clínicos e começámos a ter terapias já aprovadas pela FDA e pela EMA”, usadas no nosso país desde 2019. A terapia génica é uma área em expansão com cada vez mais terapias a entrarem em ensaios clínicos, permitindo o acesso a novas modalidades de tratamento “em breve”.

Carmo Fonseca abordou a terapia génica administrada a crianças com atrofia muscular espinal (AME, do inglês "SMA-Spinal muscular atrophy"), causa mais frequente de mortalidade infantil, que afeta o neurónio motor da medula espinal - os músculos atrofiam porque não recebem estímulo neuronal, uma vez que os neurónios entraram em degenerescência. A causa genética é uma deleção ou mutação no gene *SMN1* levando a uma deficiência da proteína SMN (do inglês, "Survival Motor Neuron"). Essa proteína está presente em todo o corpo e é fundamental para a função dos neurónios motores que controlam os músculos e outros tecidos corporais. Todos temos o gene *SMN1*, aquele que nos doentes está alterado.

Trabalhar com as cópias de SMN2

Todos nós, incluindo os indivíduos com AME, também apresentamos um gene de “backup” denominado *SMN2*, que é quase idêntico ao *SMN1*. O *SMN2* também produz proteína SMN, mas de forma muito menos eficiente. O grau de gravidade da AME é inversamente proporcional ao número de cópias do gene *SMN2* que o indivíduo apresenta, assim como a quantidade de proteína SMN que essa pessoa é capaz de produzir. Esta é produzida em pouca quantidade, devido à baixa eficiência do respetivo

processo de *splicing* (o qual "corta e cola" as regiões codificantes no transcrito primário, originando assim o RNA maduro).

Depois de muitas tentativas, houve um grupo de investigadores que conseguiu desenvolver uma sequência de nucleótidos (que constituem um "*antisense-oligonucleotide*", ou ASO) que entra nas células, chega ao núcleo e vai ligar-se ao transcrito (mRNA) do gene *SMN2*. Assim, promove a expressão da proteína SMN funcional que compensa a ausência do gene *SMN1*. **Esta foi a primeira terapia de RNA aprovada em 2016 pela FDA (Food and Drug Administration) e pela EMA (Agência Europeia de Medicamentos) em junho de 2017.** Na sequência desta evolução, **11 mil crianças já foram tratadas e o curso da doença foi revertido, mas implica a administração intratecal de 4 / 4 meses. Apesar de ter de ser repetido ao longo do tempo, este tratamento dirigido ao mRNA (com ASO), não utiliza qualquer tipo de vírus** (não desencadeando assim reações inflamatórias, por vezes difíceis de controlar).

Sintetizar o cDNA

Há diferentes abordagens dirigidas à mesma doença. **Outra terapia visa a introdução do gene *SMN1* em falta e é feito uma única vez, utilizando um vetor viral adenoassociado (AAV).** Esta é uma terapia génica de substituição. Sendo a doença causada pela deficiência do gene *SMN1*, esta terapia consiste em sintetizar o cDNA (ou DNA complementar) do gene *SMN1* e colocá-lo dentro de um vírus a que se remove parte do próprio genoma por forma **a funcionar apenas como um vetor de transporte.** Ao ser administrado nas crianças, este vírus vai levar para o interior das células o cDNA, que tem a informação necessária para produzir uma proteína SMN funcional.

A terapia mais recente com este método do cDNA/AAV tratou já 2500 crianças no mundo inteiro.

As terapias génicas não se resumem a mudar o *splicing* do mRNA ou introduzir um gene em falta. Outras doenças, ao contrário da atrofia muscular espinal, são causadas por defeitos genéticos que causam ganho de função da proteína mutada. Nestes casos essa tem de ser destruída. Na "doença dos pezinhos" (paramiloidose), por exemplo, a mutação mais frequente que ocorre no gene da transtirretina (TTR) leva à acumulação da proteína TTR com problemas de *fold*ing, ou seja, incapacidade de adquirir a sua conformação tridimensional. Esse aumento de produção de proteína anómala reflete-se

numa capacidade da proteína se agregar com ela própria e esses agregados que se depositam nas células são tóxicos, daí que, neste caso, o objetivo é destruir a proteína mutada.

Em ambiente clínico a estratégia passa pela destruição do mRNA que codifica a proteína TTR - uma terapia aprovada desde 2018 – e baseada num processo natural, o RNA de interferência (RNAi), que todas as células têm para se defender da infeção por vírus de RNA. Temos um mecanismo que é capaz de degradar os mRNAs provenientes dos vírus. Esse mecanismo é adaptado em laboratório para mimetizar essa reação a um RNA viral, mas o resultado final é que, através da administração dum pequeno RNA (de interferência ou RNAi) que vai hibridar com o mRNA que se quer degradar, consegue-se com sucesso eliminar o mRNA codificante para a TTR mutada.

Os RNAis são introduzidos na célula, quer inseridos numa partícula lipídica (a mesma abordagem de algumas vacinas da COVID-19, isto é, sem recurso a vírus) ou diretamente modificado para promover a sua entrada dentro da célula. Na paramiloidose já há ensaios clínicos com tratamento com a tecnologia CRISPR/Cas9 (ver abaixo) e os primeiros resultados saíram em 2021. A vantagem volta a ser a terapia com uma dose única e sem vírus a serem colocados no corpo humano.

Tal como o RNAi, o método da CRISPR/Cas9 de edição genética (Conjunto de Repetições Palindrómicas Curtas Regularmente Espaçadas), faz a adaptação de algo que é natural – é um mecanismo fisiológico que existe em bactérias para se defenderem da invasão infecciosa de bacteriófagos. De referir que duas investigadoras, galardoadas com o prémio Nobel da Química em 2020, adaptaram este fenómeno fisiológico a uma ferramenta que permite modificar os genomas das nossas células no laboratório.

“Já há muitas tecnologias médicas que se socorrem desta tecnologia CRISPR/Cas9. De início, mexer no genoma, gerou o receio de criar danos para a vida toda, mas em 2017 já foi usada em embriões humanos. Com o método CRISPR/Cas9 foi possível corrigir uma mutação que dá origem a uma doença cardíaca associada a morte súbita”, destacou Carmo Fonseca.

Esta foi a prova de conceito de que é possível modificar embriões humanos com esta tecnologia. Seguiu-se um melhoramento ao introduzir uma variante de um gene que tornaria portadores mais resistentes a um vírus, por exemplo. Isto, porém, foi feito à revelia das atuais normas éticas: “podemos, mas não o devemos fazer”.

O método CRISPR/Cas9 já entrou em ensaios clínicos para tratar doenças em crianças e adultos. Há ensaios clínicos de pessoas submetidas a este tratamento sem consequências graves e que já estão a beneficiar dele.

Em 2021 foram tratadas doenças que provocam anemias. O CRISPR/Cas9 não corrige o gene alterado (da beta-globina), mas vai abolir a expressão de uma proteína inibidora da expressão do gene da globina fetal. As pessoas que têm uma mutação no gene da beta-globina podem viver “relativamente bem” se reativarem o gene da hemoglobina fetal – e é isto que esta tecnologia faz: o CRISPR/Cas9 vai inativar a proteína que inibe a expressão da hemoglobina fetal, passando esta a ser expressa em níveis elevados, compensando a deficiente beta-globina.

Outra novidade de 2022 é que foi feita a primeira terapia genética in útero para a doença de Pompe - uma das múltiplas doenças de sobrecarga lisossomal e que já era um “sonho” perseguido há alguns anos.

Quanto mais cedo se inicia a terapia, seja ela qual for, melhores são os resultados. Este é o primeiro estudo que considera “aceitavelmente seguro” a injeção de partículas virais na grávida, por forma a corrigir a doença ainda em feto. **“A terapia génica chegou e está em amplo desenvolvimento”, finaliza Carmo Fonseca.**

Abordagens complementares de tratamento são muito bem-vindas para se perceber qual o tipo de tratamento mais adequado a cada doente.

Coloca-se a questão se a nível nacional existem prioridades. Em Portugal o método CRISPR/Cas9 está a ser implementado. No entanto, comissões de ética, financiamento e prioridades são tudo fenómenos que atrasam a implementação. “Não há como escapar a esta rede que tem de ser respeitada”, acrescenta a médica. Há ligação entre a academia e a clínica relativamente às terapias génicas. Há poucos centros no mundo com capacidade de o fazer, mas é possível, apesar de “implicar um grande investimento financeiro”.

Os Desafios Imunológicos foram trazidos à sessão por Luís Graça, professor de imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa numa apresentação intitulada “Tolerância imunitária e barreiras imunes à terapia génica”.

O sistema imunitário evoluiu e tornou-se no que é para responder a um problema: o de termos de conviver com microrganismos que têm uma capacidade muito rápida de se adaptar a mudanças (as bactérias reproduzem-se a cada 20 minutos; o Homem 20 anos). Os vírus da gripe, por exemplo, todos anos são diferentes e temos que estar preparados para mutações. Para criarmos uma grande diversidade de recetores (nomeadamente, anticorpos), cada linfócito modifica o seu DNA (todas as células têm o mesmo, menos os linfócitos) e faz múltiplas cópias de um receptor, proporcionando uma diversidade

extraordinária. O sistema imunitário tem tanta diversidade que criou ferramentas (anticorpos) para as nossas células poderem lidar com qualquer infeção inesperada, como p.ex., a recente pandemia. Hoje temos capacidade de dar respostas imunitárias a muitos vírus.

Sistema imunitário evoluiu para reconhecer antígenos diferentes

Este quadro passa a ser um problema no fenómeno de rejeição de órgãos após transplante, em que pequenas diferenças de composição antigénica (isto é, proteínas do novo órgão) são reconhecidas de imediato pelo sistema imunitário e os órgãos transplantados são rejeitados se não houver imunossupressão. Na terapia génica isto também pode ser um problema, uma vez que o grande obstáculo é a resposta imunitária gerada para combater os fatores administrados, ou os vírus usados como vetores.

Pegando no caso do cancro, recorde-se a carga pesada de mutações que ocorrem em diferentes tipos tumorais (alguns não têm grande carga mutacional, mas os cancros do pulmão ou o melanoma apresentam muito grandes taxas de mutação quase diárias). O sistema imunitário também, em condições de normal funcionamento, reconhece tais mutações e elimina estas células cancerígenas.

Por vezes tal não acontece em grau mais elevado porque **o nosso sistema imunitário também protege os nossos órgãos de serem atacados, ou seja, tem mecanismos inibidores de respostas pró-inflamatórias excessivas que podem causar danos aos nossos próprios tecidos.** Com efeito, todo o sistema imunitário é altamente regulado para não surgir autoimunidade (destruição dos próprios órgãos pelo sistema imunitário), o que poria em causa a nossa existência.

O timo é crítico para a tolerância imunitária aos próprios órgãos. Numa experiência feita com ovos de galinha e de codorniz, em que foram feitos transplantes dos precursores da asa da codorniz para a galinha antes das primeiras células estarem geradas (o primeiro linfócito ainda não surgiu), os investigadores verificaram que o pinto nasceu, de facto, com uma asa de codorniz, mas que é rejeitada em meia dúzia de dias. Se for também efetuado o transplante do precursor do timo, desenvolve-se uma galinha adulta em que a asa não é rejeitada porque foi induzida aceitação daquele corpo estranho. O timo pode induzir tolerância para aquele corpo estranho, evitando a produção de antígenos contra os próprios tecidos.

Estes genes do ‘próprio corpo’ são expressos no timo. O timo faz eliminação de células específicas de linfócitos para estes antígenos contra do ‘próprio’, mas também emite células reguladoras que ativamente suprimem a resposta contra estes antígenos.

Para além das células também há recetores que controlam este balanço entre a resposta imunitária e a regulação da resposta imunitária. Os linfócitos para serem ativados necessitam de reconhecer o antígeno, mas também necessitam de receber sinais para estas células serem ativadas – através da molécula CD28 que se liga a outras na célula dendrítica que apresenta antígenos. Para regular a resposta imunitária, ao fim de algum tempo é produzida outra molécula.

Doenças alérgicas são a consequência de não haver o estabelecimento de tolerância para os antígenos ambientais, incluindo os alimentares. Por isso, “há cada vez mais formas de induzir células T reguladoras, dando uma boa resposta a problemas como a lúpus”, afirma o professor Luís Graça.

O conhecimento destes mecanismos permite ultrapassar barreiras imunitárias para o sucesso de tratamentos genéticos. Por um lado, diminui respostas indesejáveis, por outro, aumenta as respostas pretendidas que são insuficientes.

Tratamentos que usam vírus adeno-associados para correção de defeitos genéticos

Há a possibilidade de haver vários antígenos estranhos que são transmitidos aos organismos e que podem induzir uma resposta imunitária que limita a eficácia do tratamento.

O vetor adeno-associado (AAV) já poderá ter antígenos que induzam uma resposta imunitária, limitando a efetividade do tratamento. Por outro lado, o AAV vai transferir o cDNA que pode dar origem a proteínas e antígenos, indutores de respostas que podem contribuir para uma menor eficácia do tratamento e menor vida das células transduzidas.

Mas também se pode tirar partido de mecanismos que conduzem à tolerância imunitária e que podem limitar o problema causado por estes obstáculos. “Dentro destas estratégias, acredita-se que as células T reguladoras podem ter um papel central. E pode haver estratégias que estimulam o aumento destas células reguladoras, nomeadamente através de citocinas com propriedades anti-inflamatórias, bem como através da manipulação de recetores que são importantes para a co-estimulação e que podem alterar o balanço do sistema imunitário”, explica Luís Graça.

Perguntas e Respostas

Há novidades sobre uma terapêutica para combater certas formas de cancro, dando a possibilidade de administrar um gene que codificaria para uma enzima que destruiria o fármaco e evitava contaminação de células saudáveis?

A imunoterapia para o cancro que tem mostrado maiores diferenças de estratégias, relativamente às abordagens mais clássicas, é aquela em que o objeto de tratamento não são apenas células tumorais, mas sim outro tipo de células do sistema imunitário, reforçando a sua capacidade para eliminar as células tumorais.

SESSÃO O Presente

O terceiro painel do workshop destinou-se a debater o estado atual da arte. Teresa Moreno, neuropediatra do Hospital de Santa Maria, moderou este painel e falou da sua experiência com terapia génica na atrofia muscular espinal - a doença que mais comumente, na atualidade, é tratada com terapia génica.

Regra geral, esta doença genética afeta todos os músculos do nosso corpo, mas manifesta-se com maior gravidade nos membros e nos músculos respiratórios.

A atrofia muscular espinal resulta de um defeito genético: mutação ou deleção do gene *SMN1*, pelo que a proteína que deveria ser produzida, e que é responsável pela sobrevivência dos nossos neurónios motores, não se forma em quantidade suficiente.

Na sua apresentação, “Experiência com Terapia Génica para a Atrofia Muscular Espinal”, Teresa Moreno trouxe os resultados atuais de três medicamentos usados na terapia génica de combate à atrofia muscular espinal: Nusinersen, Onasemnogene abeparvovec e Risdiplam.

O gene é “pequenino, tem o tamanho suficiente para caber dentro de um vírus” – algo que outras doenças musculares da criança não têm e que se torna num quadro mais complicado. Foi graças a esta “facilidade” que possibilitou o desenvolvimento de uma terapia génica para esta doença. O número de cópias do gene *SMN2* determina o fenótipo da doença, o *SMN2* apenas produz uma pequena percentagem de proteína funcional. Em cada elemento da população há números diferentes de cópias de *SMN2*.

Ao longo da história a classificação de AME sempre foi de grave a menos grave. As manifestações clínicas também se enquadram em cinco tipos diferentes.

A AME é uma doença rapidamente degenerativa. Como os neurónios não se reproduzem (os que morrem são irrecuperáveis), tudo o que se pode fazer é tratar o mais cedo possível, para evitar morte neuronal e aumentar o desempenho dos restantes o mais depressa possível: “o diagnóstico e o tratamento de uma atrofia muscular espinal de tipo I é uma emergência”.

Nos últimos anos surgiram três fármacos (Nusinersen, Onasemnogene abeparvovec e Risdiplam) e, com eles, milhares de doentes estão tratados. “Vê-se a doença a parar e progressos efetivos dos doentes”, relata Teresa Moreno. “Os primeiros a receberem estes tratamentos em Portugal têm agora quatro anos e “estão na creche, em cadeira de rodas”. Estes doentes têm, contudo, de fazer “ventilação noturna, para haver expansão pulmonar e todos precisam de fisioterapia intensiva”.

Chegou-se, mais recentemente, à terapia génica em que o gene é introduzido num vírus modificado, que serve como vetor e que transporta o gene em falta para o núcleo das células. Não estando integrado dentro do genoma da pessoa, o cDNA forma um epissoma em anel dentro do núcleo, e começa a ser transcrito em mRNA e traduzido em proteína. Até à data de hoje “ainda ninguém deixou de produzir proteína depois de ter sido tratado”.

No futuro a médica Teresa Moreno espera poder ver cada vez mais doentes pré-sintomáticos em tratamento, e que os doentes sintomáticos sejam cada vez em menor número.

“Paramiloidose: um outro Paradigma” foi o tema apresentado pela neurologista Catarina Falcão, do Centro Hospitalar de Lisboa Norte. O tratamento de paramiloidose tem sofrido uma revolução muito positiva com a introdução da terapia génica. A paramiloidose (amiloidose hereditária relacionada com a transtirretina, ATTRv) é uma doença neuromuscular, multissistémica, que começa na idade adulta. Portugal é um dos focos endémicos desta doença rara, ao ponto de nalgumas zonas não ser considerada rara.

Esta doença envolve o nervo periférico e traduz-se numa dificuldade motora, com manifestações gastrointestinais, que se tornam bastante limitantes, a par de também trazer complicações cardíacas, renais (necessidade de diálise), a par de outras manifestações oculares e do sistema nervoso central.

A doença resulta de mutações no gene *TTR*, que produz a proteína transtirretina, TTR, produzida principalmente ao nível hepático. A proteína mutada fica desestabilizada formando fibrilhas de amiloide, que se depositam nos diferentes órgãos e tecidos. Já

foram encontradas mais de 140 mutações desta proteína e a maioria associa-se a um fenótipo misto (neuropático e cardíaco), tornando-a numa doença extremamente complexa. Se não for tratada é fatal e resulta numa grande incapacidade na vida dos doentes.

Assim, têm sido adotadas diversas estratégias terapêuticas: a primeira foi o transplante de fígado (nos anos 90), mais tarde vieram os estabilizadores da TTR (medicamento por via oral) e, mais recentemente, vieram os inibidores genéticos (inotersen e patisiran). O inotersen é administrado a doentes ainda com marcha autónoma e aos que fazem marcha com algum tipo de apoio (administração subcutânea semanal). Estes doentes têm de fazer suplementação com vitamina A (porque a transtirretina é responsável pelo transporte desta vitamina).

Foram estabelecidas algumas contraindicações para este medicamento, nomeadamente envolvimento renal, trombocitopenia compromisso hepático grave, e gravidez ou amamentação. A dose pode ter de ser ajustada na sequência de análises feitas a cada duas semanas.

A imunogenicidade é a responsável pelo aparecimento destes efeitos secundários.

Está em investigação um outro fármaco, em fase de ensaio, o Eplotersen, que permitirá administrações a cada quatro semanas.

Patisiran é outra estratégia terapêutica a ser aplicada desde 2018, aprovada para doentes em estadio 1 e 2, com administração intravenosa a cada três semanas, com suplementação de vitamina A, e que implica pré-medicação. Como efeitos secundários, neste caso, verificou-se hipersensibilidade à substância e compromisso hepático, e, tal como nos outros medicamentos para esta terapia, a amamentação e gravidez são contraindicadas, mas, no geral “é relativamente bem tolerado pelos doentes”. A suplementação de vitamina A não tem efeitos secundários.

O Vutrisiran aumenta a eficácia do tratamento e diminui a frequência da administração, sendo que também teve bons resultados no ensaio clínico e uma redução ainda mais significativa que com Patisiran, resultando numa estabilização da neuropatia.

“A terapia génica veio revolucionar o tratamento dos doentes, embora ainda haja um longo caminho a percorrer, nomeadamente para os doentes em estadio 3, que já não têm possibilidade terapêutica”, resume a neurologista. Desconhecem-se os efeitos a longo prazo de qualquer uma destas terapias.

Para Catarina Falcão de Campos deveria haver uma maior sinergia entre os diferentes fármacos: “seria algo a explorar para termos melhores resultados no tratamento destes doentes”.

Perguntas e Respostas

Qual é o principal benefício da terapia génica em relação ao Tafamidis, o estabilizador da TTR?

Tafamidis está indicado no primeiro estadió da doença. Mas com este medicamento os restantes doentes não melhoram e são estes que mais beneficiam do Inotersen e Patisiran. Em muitos casos não há efeitos secundários e verifica-se uma estabilização da neuropatia.

Quando não havia terapêutica específica havia pouco recurso ao diagnóstico pré-sintomático. Agora há mais uso?

Sempre que há um doente novo, os familiares são referenciados e podem fazer um teste genético preditivo. Se forem positivos, são seguidos em consulta de forma regular para se tratarem os sintomas o mais depressa possível.

SESSÃO O Futuro

Teresa Moreno moderou, também, o último painel deste dia de workshop sobre Terapia Génica, dedicado ao Futuro.

O Tratamento Pré Sintomático - “Teste do Pézinho”, foi a área destacada por José Pedro Vieira, do Hospital de Dona Estefânia.

O substrato genético da atrofia muscular espinal é uma anomalia no gene *SMN1*, que quase sempre está ausente ou não origina uma proteína funcional (ver acima). A espécie humana tem um gene homólogo, o *SMN2*, mas cerca de 90% da proteína produzida pelo *SMN2* não tem o Exão 7 devido a um processo de *splicing* deficiente, logo, a maior parte da proteína produzida não é funcional (ver acima). Estando o gene *SMN1* em falta, o *SMN2* vai suprir parcialmente a sua ausência, pelo que o nível de gravidade deste problema de saúde está dependente do número de cópias de *SMN2*.

Esta proteína SMN está presente em múltiplos tecidos e órgãos e forma um complexo com outras proteínas que regulam a expressão de múltiplos genes. Existe possivelmente

um limiar abaixo do qual a função da proteína SMN causa uma disfunção celular e os neurónios motores espinais são seletivamente sensíveis a esta deficiência.

O défice da proteína SMN perturba a regulação de funcionamento de outros genes o que leva a uma perda da função motora progressiva.

Há vários estudos que demonstram que a data do início do tratamento é fundamental para resgatar o fenótipo de atrofia muscular espinal e, portanto, a probabilidade de resgatar completamente ou parcialmente o fenótipo normal está claramente dependente da idade da criança em que o tratamento de reposição do gene é feito.

“É melhor que o tratamento tardio. Os bebés tratados mais cedo tiveram melhores resultados”, descreve José Pedro Vieira, que aconselha o rastreio neonatal ou familiar para despiste da doença.

Em crianças com AME tipo I, 95% dos neurónios motores desaparecem nos primeiros seis meses de vida (as perdas são irreversíveis), pelo que o diagnóstico e tratamento precoce são fundamentais para reduzir a sua rápida e inevitável degeneração. Por oposição, os atrasos no diagnóstico podem fazer com que os benefícios do tratamento sejam limitados. Os bebés avaliados no estudo SPRINT foram tratados com terapia génica com menos de seis semanas de vida. O grupo com duas cópias de *SMN2* teve resultados menos positivos do que o grupo com três cópias de *SMN2* onde 93% dos doentes conseguem caminhar sozinhos aos 24 meses.

Já o estudo Rainbowfish, mais pequeno, incluiu 18 bebés tratados com risdiplam. No grupo com três cópias de *SMN2* todos adquiriram marcha autónoma e dentro da idade prevista: até aos 16 meses.

O estudo Nurture, o primeiro destes três, incluiu 25 bebés tratados com nusinersen: 15 com duas cópias de *SMN2* e 10 com três cópias de *SMN2*. Todos foram tratados antes das seis semanas, e não tinham então sinais de atrofia muscular espinal. Os detentores de duas cópias andaram sem ajuda aos 13 meses e os que têm três cópias apresentaram um desenvolvimento de motricidade normal.

Desde 21 de outubro de 2022 que Portugal tem em curso um rastreio neonatal da AME, portanto “temos uma elevada probabilidade de ter bons resultados com o tratamento, apesar de existirem dúvidas quanto ao futuro”.

A segunda apresentação sobre o futuro, debruçou-se sobre a “Pipeline da Terapia Génica, o Que Esperamos”, na visão da neuropediatra do Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Joana Coelho, que começou por dar a resposta:

“esperamos muito. Acho que o futuro vai ser muito risonho para nós e para os nossos doentes apesar das muitas dúvidas que ainda temos”.

Joana Coelho recuou aos tempos mais remotos de registos da medicina, quando as doenças monogénicas graves eram vistas como fenómenos sobrenaturais, maldições ou demónios que afetavam as pessoas. O “tratamento” passava por magias ou poções. Deu o exemplo de uma delas, que consistia em fazer uma perfuração no crânio da criança ou adolescente e, se conseguisse sobreviver à perfuração e à enorme perda de sangue consequente, seria capaz de prosseguir a sua vida. Hoje, temos uma medicina de precisão que permite conhecer o melhor fármaco para, pelo menos, travar a evolução da doença. Todas as semanas surgem novas listas de ensaios feitos com terapia génica pelo que é impossível acompanhar-se com detalhe todos esses acontecimentos, mas são bem demonstrativos do quanto se está a crescer no âmbito do tratamento.

A atrofia muscular de Dúchenne é outra doença muscular bastante incapacitante, hereditária e ligada ao cromossoma X. Além da perda da capacidade de marcha autónoma, acaba por conduzir a uma cardiopatia e a uma insuficiência respiratória e morte prematura.

Neste caso, a deficiência na distrofina (uma proteína do complexo distrofina-glicoproteínas que liga o citoesqueleto da fibra muscular à matriz extracelular, através da membrana celular) é a causa primária deste grave tipo de distrofia muscular. A distrofina é produzida pelo maior gene conhecido até à data. Por ser muito grande não cabe em nenhum vírus. É um gene que tem sido alvo de muitos estudos.

A microdistrofina é uma versão truncada, mas parcialmente funcional, do gene da distrofina. Esta é alvo de alguns estudos (fase 2, de segurança e farmacocinética e 3 de benefício clínico) de três moléculas, mas não há ainda resultados preliminares para estes estudos.

O que se pretende avaliar é se há um ganho motor nestas crianças e perceber em biopsia se há dispersão da microdistrofina. As três moléculas ainda estão em ensaio e são para uma toma única endovenosa.

Doenças neurometabólicas

A leucodistrofia metacromática é a única doença do grupo de doenças neurometabólicas para a qual já existe aprovação de um tratamento génico. A doença conduz a um processo de neurodegeneração e pode aparecer na infância ou juventude, sendo que na

manifestação infantil há uma perda da capacidade neuromotora (fraqueza, quedas e instabilidade da marcha). Na forma juvenil a regressão é mais ao nível psicomotor.

Até existir esta aprovação para se avançar com o tratamento, o procedimento era sintomático de suporte, e se existisse um dador compatível era indicado para transplante alogénico de células estaminais.

Entretanto apareceu o medicamento Libmeldy - terapia génica com transplante hematopoiético, que consiste na infusão de células hematopoiéticas autólogas submetidas à terapia génica. O estudo que levou à sua aprovação foi testado em 60 crianças, e todas as que foram tratadas (29) estavam vivas aos dois anos de idade, o que demonstrou uma melhoria clínica e paragem na progressão da doença.

A neuropediatra Joana Coelho apresentou ainda outros quadros de doenças bastante raras para as quais se espera que seja possível vir também a desenvolver uma terapia génica: “como médica, acho que estamos à procura do mais raro para entrar noutra ensaio e ser tratado”. Os tratamentos são caros e destinam-se a poucos doentes, o que implica uma reflexão profunda.

Impacto económico

Para fechar o workshop discutiram-se “Novas Terapêuticas: Impacto Económico”, na apresentação de Mariane Cossito, uma das responsáveis pela regulação do INFARMED.

Para serem financiados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS), os medicamentos têm de ter comprovada vantagem terapêutica e económica.

A avaliação de tecnologias de saúde e validação de medicamentos inovadores é feita pela Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS) - uma comissão especializada que também pode propor medidas adequadas aos interesses da saúde pública e do SNS. Em articulação com a Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde, a CATS faz, então, a avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica dos processos de comparticipação e avaliação prévia hospitalar. Esta Comissão integra peritos clínicos, médicos, farmacêuticos e especialistas em epidemiologia.

O financiamento de qualquer medicamento exige sempre o comprovativo da sua vantagem terapêutica e viabilidade económica; **a certificação de qualquer medicamento obriga a esta conformidade.**

Cabe às agências reguladoras que aprovam o medicamento identificar a relação positiva e avaliar os benefícios associados a determinado medicamento.

Em relação aos medicamentos que normalmente são usados na prática clínica nacional, esta avaliação é feita pela comportabilidade orçamental, por aspetos éticos, e por prioridades que o ministério da saúde e o governo entendam estabelecer.

Após a decisão de financiamento e sobre as condições nas quais estes medicamentos são financiados, importa estabelecer medidas de monitorização, tanto do lado da despesa, como da utilização e eficácia do medicamento.

Após a proposta inicial, é definida a população e analisadas as contraindicações do medicamento em estudo, quais as alternativas terapêuticas que existem no mercado, e quais as medidas de terapêutica e segurança a adotar.

Os peritos clínicos podem dar o seu *input* e o processo termina com uma validação da CATS que é dada pela Comissão Executiva. O resultado da avaliação farmacoterapêutica também avalia como decorre a farmacoeconómica. Se se provar que o medicamento é equivalente a outras alternativas terapêuticas, tem de provar a sua vantagem económica (tem de ter um preço inferior em, pelo menos, 10%). Se comprovar que tem outras vantagens, também se pode ponderar uma redução de custos.

A etapa seguinte é a da negociação (*management entry agreements*) que é influenciada por várias componentes, nomeadamente a epidemiologia, a existência de terapias alternativas no mercado e de genéricos, a perspetiva do que são os novos medicamentos que podem entrar a curto e médio prazo no mercado, o impacto orçamental e a compatibilidade.

Face ao nível de incerteza clínico e financeiro, o Estado pode estabelecer mecanismos de financiamento que podem passar por várias condições: pagamento por resultados, descontos, partilha de riscos, limites e encargos.

Monitorização dos registos da doença

O INFARMED desenvolveu alguns registos de doença muito importantes que implicam recolha sistemática de dados para obter informação de vida real. Estes podem ser desenvolvidos em parceria com entidades públicas e sociedades médicas. “Esta monitorização é especialmente útil quando há incerteza face aos resultados. Às vezes os dados não podem ser comparáveis com as alternativas terapêuticas ou os rácios não são aceitáveis, pelo que negociamos descontos ou pagamentos condicionados a estes resultados”, explica Mariane Cossito. Para essa recolha de dados, o INFARMED tem dois portais a funcionar: um dedicado à hepatite C e outro para a atrofia muscular espinal. Qualquer um deles é carregado pelos

clínicos que acompanham estes doentes nos hospitais e tem permitido obter dados epidemiológicos, caracterizar a prática clínica e gerir contratos de financiamento condicionados a resultados.

Perspetivas futuras do Regulamento Europeu de Avaliação de Tecnologias da Saúde

Foi publicado em dezembro de 2021 o **regulamento europeu de avaliação de tecnologias da saúde, sob a égide da presidência portuguesa da Comissão Europeia. O regulamento resultou de uma colaboração conjunta que se debruça sobre a efetividade clínica de medicamentos e dispositivos médicos.** Pretende-se que este trabalho desenvolvido em conjunto tenha elevada qualidade e a máxima transparência por forma a não interferir com competências dos estados membros em matéria de reembolsos e estabelecimento de preços.

As principais áreas de cooperação são as avaliações clínicas conjuntas, tanto de dispositivos médicos como de medicamentos, as consultas científicas conjuntas, a identificação de tecnologias emergentes e a cooperação voluntária, na qual os estados membros podem cooperar em matérias não relacionadas com aspetos clínicos.

Este regulamento também prevê o *input* de peritos externos à estrutura de governança, mas também está previsto que participem no regulamento outras organizações, num nível mais estratégico. Deste modo, os estados membros acreditam que se vai robustecer os serviços de saúde, traduzindo-se em benefícios para os cidadãos.

Ao nível europeu teremos médicos mais informados e doentes com mais acesso à informação num processo mais precoce. Os relatórios devem ser públicos, rigorosos e transparentes.

O regulamento entra em aplicação em janeiro de 2025. Em 2030 todos os novos medicamentos avaliados centralmente serão também objeto desta avaliação.

Para Portugal o regulamento significa uma oportunidade de identificar precocemente novas tecnologias e preparar com antecipação qualquer evolução, juntamente com a possibilidade de aconselhamento científico conjunto sobre o desenho do estudo que possa trazer evidência relevante para a tomada de decisão. As avaliações clínicas conjuntas vão agilizar a realidade nacional.

Perguntas e Respostas

Ao nível europeu não está prevista uma negociação conjunta, mas em termos de custos não iria ser benéfico?

Sim, tendo como exemplo o que aconteceu com a vacina da COVID-19, achamos que é importante haver uma avaliação do ponto de vista do HTA (do inglês "*Health technology assessment*"). Se, para a vacina, o primeiro medicamento financiado foi adquirido conjuntamente, a verdade é que não havia um estudo comparativo, mas isto também depende de epidemiologia de cada país. Este acesso acelerado não se pode tornar na norma. Quem pagou, na verdade tomou uma decisão sem dados. A avaliação económica é algo soberano dos estados membros porque tem um impacto orçamental diferente em cada país.

Conclusão

Todos os avanços aqui relatados na investigação e desenvolvimento de terapias génicas demonstram o quanto se pode evoluir na prestação de cuidados em várias áreas terapêuticas, com impacto no acesso a serviços, administração e produção de medicamentos, e, mais importante, na evolução das condições dos doentes. No entanto, há ainda um longo caminho a percorrer em matérias de regulação, financiamento e comercialização destas tecnologias nos sistemas de saúde, além de um estudo mais prolongado no tempo da sua eficácia e segurança.

Mais informação sobre o workshop pode ser consultada em:

<https://www.ulisboa.pt/evento/workshop-terapia-genica-o-presente-e-o-futuro>

O vídeo do evento encontra-se disponível em:

<https://www.youtube.com/watch?v=g3zDfm8aIpw&t=9038s>

Evento desenvolvido em colaboração com a:



A redeSAÚDE conta com o apoio institucional de:

