

O dilema das pesquisas de fármacos anti-NGF

DOL — Dor On Line · Boletim Científico sobre Dor · ISSN 2446-6670

A história do NGF como alvo terapêutico tem sido agitada. No início de 2010 as expectativas de que drogas anti-NGF surgiriam como a primeira nova classe de analgésicos amplamente aplicáveis eram elevadas, com vários agentes em ensaios clínicos. Ao final do ano, no entanto, preocupações com a segurança levaram o FDA a colocar a maioria destes ensaios em espera. A história tomou outro rumo em março de 2011, quando a divisão de artrite da FDA (AAC) votou por unanimidade em permitir às empresas que reiniciassem a investigação clínica com as drogas da classe, mas com preocupações ainda persistentes sobre os efeitos secundários graves. O que o futuro reserva para o anti-NGF na terapêutica? O NGF aumenta a resposta à dor pela ligação ao receptor da tirosina quinase tropomiosina relacionada com quinase A (TRKA) e pelo receptor p75 de neurotrofina (p75NTR), que são expressos em nociceptores. A sua atuação nestes receptores sensibiliza o neurônio a estímulos potencialmente dolorosos. Estudos genéticos têm mostrado que indivíduos com mutações raras no gene NGF sofrem uma perda da percepção da dor, e a ideia do direcionamento para o NGF no tratamento de dor crônica, como a artrite, neuropatia e fibromialgia, tem ganhado força desde 1990. Em 2004, a Genentech Rinat Neuroscience se tornou a primeira empresa a produzir um anticorpo monoclonal humano (mAb) anti-NGF, o tanezumab, já em ensaios clínicos. Dois anos depois, a Pfizer adquiriu a Rinat e em 2008 o tanezumab já estava avançado em ensaios de fase III para dor moderada a grave na osteoartrite (OA), e em ensaios de fase II para dor nas

costas e cistite intersticial. A Pfizer estava em um campo avaliado em \$11 bilhões, segundo análises de vendas anuais. Essas previsões, no entanto, tiveram um olhar prematuro, porque em 2010 surgiram sinais ameaçadores de um problema com a segurança dos fármacos da classe. Em abril, a Pfizer alertou a FDA de que um de seus pesquisadores relatou casos de osteonecrose que levaram a total substituição da articulação durante testes de fase III do tanezumab para OA. Em junho, o FDA colocou o programa de OA em espera clínica e até o meio do ano tinha suspenso também os programas na dor lombar crônica, neuropatia periférica diabética e intersticial cistite. Um golpe ainda mais severo foi em dezembro, quando a Janssen relatou um caso de necrose avascular do quadril em um ensaio do fulranumab para a dor lombar crônica. Com mais esse relato, a evidência de um efeito decorrente de classe e não de um fármaco específico foi o suficiente para que o FDA puxasse o plugue de todos os ensaios de anti-NGF mAbs, exceto daqueles testados para dor oncológica terminal. Para completar a situação, o REGN475 da Regeneron, um protótipo da Sanofi e o MEDI-578 da Astra Zeneca juntaram-se ao fulranumab e tanezumab no limbo clínico e as expectativas para o campo quase que desapareceram. Agora, no entanto, eles podem ressurgir. Em 12 de março deste ano, a AAC da FDA foi convocada para discutir o futuro dos anti-NGF para dor crônica e sua decisão foi clara: eles votaram 21 x 0 a favor de novas pesquisas em anti-NGF mAbs para o manejo da dor em condições como OA, e 20 x 1 a favor de continuar a desenvolver novas drogas anti-NGF para controlar a dor em outras condições para as quais até agora não há nenhum analgésico eficaz, tais como cistite intersticial e pancreatite crônica. Agora, a direção geral do FDA pode ou não autorizar novas pesquisas baseado na decisão da AAC. Mas para isso, estudos de eficácia e segurança precisam ser reforçados, bem como a proteção dos voluntários que participarem dos testes clínicos. Referência: Holmes D. Anti-NGF painkillers back on track? Nat Rev Drug Discov. 2012 11(5):337-8.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/o-dilema-das-pesquisas-de-farmacos-anti-ngf · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line.
Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL - DOR ON LINE