

A abordagem da rede colaborativa: uma nova estrutura para acelerar as investigações da doença de Castleman e outras doenças raras



Lancet Haematol 2016

Publicado online
17 de Março de 2016
[http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)00007-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(16)00007-7)

Ver Online/Artigos
[http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)00006-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(16)00006-5)

Para mais informações sobre **doenças raras**, consulte: [http://report.nih.gov/nihfactsheets/Pdfs/RareDiseasesClinicalResearchNetwork\(ORDR\).pdf](http://report.nih.gov/nihfactsheets/Pdfs/RareDiseasesClinicalResearchNetwork(ORDR).pdf)

Para mais estatísticas sobre **doenças raras**, consulte: <http://globalgenes.org/rare-diseases-facts-statistics>

Tradução por: Cláudia Sofia Mourato da Silva, Faculdade de Medicina Universidade de Lisboa

Apesar dos avanços tecnológicos e substanciais investimentos de tempo e financiamento, ainda existem muitos desafios à pesquisa de doenças raras, bem como ao desenvolvimento de fármacos. Os mecanismos básicos da doença são, frequentemente, bastante difíceis de compreender, a seleção de participantes adequados à pesquisa pode ser complexa e os *endpoints* para o registo de ensaios clínicos podem nem ser estabelecidos. O progresso é ainda impedido pela coordenação de dados¹ e colaboração limitada, incentivos desalinhados, decisões de financiamento feitas isoladamente de um consenso da comunidade e barreiras interinstitucionais à partilha de tecidos. Embora os tratamentos *off-label* sejam frequentemente usados, a verdade é que também são raramente monitorizados e, assim, perdem-se oportunidades valiosas para construir observações.¹ Um coautor (DCF) comenta: "Apesar de ser médico, não compreendi totalmente as barreiras que adiaram o progresso de salvar vidas até eu próprio estar a morrer de uma doença grave. Recebi os meus últimos ritos em 2010 enquanto lutava contra a doença de Castleman multicêntrica idiopática e descobri que [a doença] não tinha quaisquer terapias aprovadas pela FDA, um modelo da patogénese fracamente compreendido e uma taxa de sobrevivência a 5 anos de 65%".²

Após ter sobrevivido a 3 episódios que ameaçaram a sua vida, DCF começou a avaliar a forma como o financiamento da investigação sem fins lucrativos foi alocado para as doenças raras, das quais 95% não têm uma terapêutica aprovada pela FDA.³ As organizações de investigação de doenças (DROs) fazem importantes contribuições através de financiamento das investigações. Contudo, a estrutura através da qual muitas (mas não todas) as DROs distribuem, tradicionalmente, financiamento, podem colocar obstáculos (figura). Normalmente, as DROs angariam fundos primeiro e depois convidam investigadores a candidatar-se através de uma requisição para propostas (RFP), de modo a usar o financiamento para os seus fins específicos. Em paralelo, estas organizações fornecem, muitas vezes, pacientes com recursos de apoio e facilitam o

encaminhamento para especialistas, que recolhem e armazenam os dados clínicos e biomateriais nas respetivas instituições. Em alguns casos, este modelo pode fazer com que as organizações financiem estudos dirigidos a questões propostas por uma pequena seleção de investigadores com requisições de amostras de tecido, em vez dos estudos que podem ter maior impacto no campo de pesquisa e que podem implicar colaboração e partilha de amostras.

É necessária uma estrutura colaborante, baseada no consenso e mais eficaz do que aquela que existe atualmente, para aproveitar plenamente as oportunidades oferecidas pelos avanços tecnológicos para as cerca de 7000 doenças raras e 350 milhões de indivíduos afetados globalmente. Uma dessas condições raras negligenciada é a doença de Castleman, a qual descreve um grupo heterogêneo de doenças linfoproliferativas que abrange os campos da imunologia, oncologia e virologia. A doença de Castleman varia desde uma única região de nódulos linfáticos aumentados (doença de Castleman unicêntrica) até à linfadenopatia multicêntrica com inflamação sistêmica e disfunção de múltiplos órgãos do sistema (doença de Castleman multicêntrica),

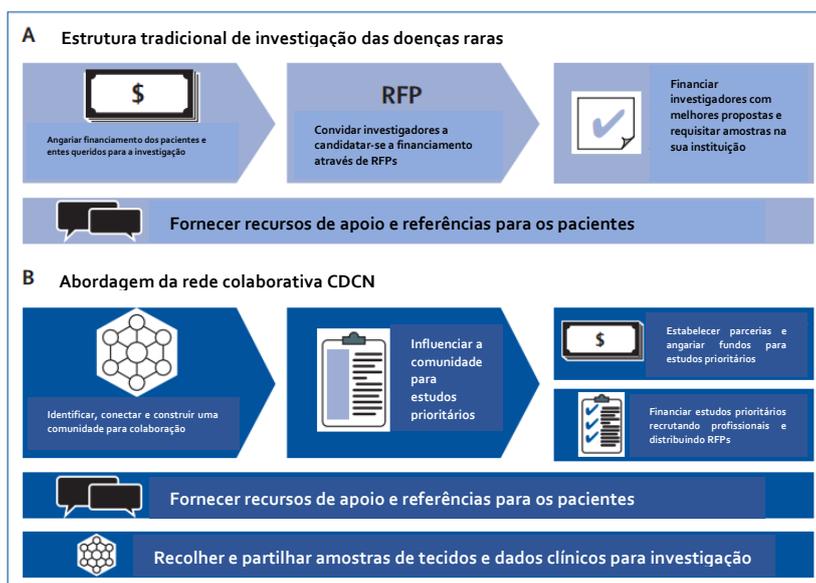


Figura (adaptada). Estrutura tradicional de investigação das doenças raras (A) e abordagem da rede colaborativa "Castleman Disease Collaborative Network" (CDCN) (B). RFP=request for proposals. (solicitação de propostas)

causada por ativação do sistema imunitário e hipercitoquinemia inflamatória, incluindo frequentemente a IL-6. A doença de Castleman multicêntrica pode ser causada pela infecção por vírus do herpes humano do tipo 8 (HHV8), conhecida como doença de Castleman multicêntrica associada ao HHV8, ou idiopática em pacientes negativos para HHV8 e denominada de doença de Castleman multicêntrica idiopática.⁴ A ausência de um código internacional e único de classificação da doença (ICD) para a doença de Castleman tem dificultado muito os estudos epidemiológicos. A incidência estimada de todas as formas da doença de Castleman é 6500-7700 indivíduos de todas as idades, por ano, nos Estados Unidos da América ou cerca de 2,2/100000.⁵

Em 2011, após outra exacerbação que quase lhe tirou a vida, DCF identificou diversos fatores que levantaram obstáculos ao progresso da investigação para a doença de Castleman multicêntrica idiopática. Os especialistas raramente colaboravam, a comunidade aplicava diferentes classificações e não existiam quaisquer critérios de diagnóstico. Apesar da doença de Castleman multicêntrica associada ao HHV8 ser bem compreendida, a causa e patogênese da forma idiopática eram desconhecidas e o modelo de trabalho da patogênese tinha várias inconsistências.⁴ Além disso, os investigadores a estudar a forma idiopática nunca tinham recebido financiamento da NIH e a única fonte de financiamento era uma DRO (*Castleman's Awareness & Research Effort [CARE]; CA, USA*). Amostras de pequenas dimensões em instituições individuais impossibilitaram que a investigação fosse direcionada para ter significância. Várias terapias, como rituximab e outros fármacos quimioterapêuticos, estavam a ser utilizados *off-label*, com sucesso variável, e sem quaisquer dados disponíveis relativamente à sua eficácia. O siltuximab, um anticorpo monoclonal anti-IL6, está em desenvolvimento e teve resultados positivos na fase 1 para a doença de Castleman multicêntrica idiopática,⁶ mas a ausência de uma DRO bem conectada tornou o registo complicado.

Em 2012, DCF recrutou um grupo de médicos, investigadores e pacientes para criar a *Castleman Disease Collaborative Network* (CDCN) e acelerar a pesquisa através de uma abordagem personalizada,

colaborante e centrada no paciente. Algum tempo após a sua criação, a CDCN fundiu-se com a CARE e construiu a seguinte abordagem (figura): primeiro, construir uma comunidade global; segundo, influenciar a comunidade a priorizar estudos e partilhar amostras de investigação; e terceiro, executar investigação prioritizada na comunidade através de RFPs e bolsas de investigação estrategicamente dirigidas a especialistas na área.

Para construir uma comunidade global de colaboração, a CDCN identificou primeiros os investigadores e médicos da doença de Castleman no mundo inteiro e conectou-os através de uma plataforma de discussão online e de um simpósio na reunião da Sociedade Americana de Hematologia, em 2012. A CDCN criou, depois, um conselho científico, que já inclui 28 membros de 8 países. Os médicos, os investigadores, os pacientes e os seus entes queridos juntaram-se à equipa de liderança de voluntários para avançar a investigação e dar apoio aos pacientes. Em 2014, a CDCN submeteu um pedido de um único código da ICD-10 para a doença de Castleman, com o intuito de facilitar os estudos epidemiológicos. A CDCN foi anfitriã dos 4 maiores eventos da doença de Castleman e organizou colaborações entre uma rede de 317 médicos e investigadores. No ano passado, a CDCN apoiou mais de 6000 pacientes e entes queridos através de um fórum online para os pacientes, conferências entre pacientes e **website**. O compromisso dos pacientes no processo de investigação tem alinhado investimentos das partes interessadas na condução da pesquisa que terá o maior impacto nas vidas dos pacientes.

Para levar a comunidade a dar prioridade a determinados projetos, a CDCN utilizou pesquisas online, plataformas de discussão e o *feedback* dos pacientes para obter a informação necessária (*crowdsourcing*), ou reunir perspetivas da comunidade para estabelecer o nível de conhecimento, um sistema de classificação comum, e uma lista de estudos prioritizados designada de "Agenda de Investigação Internacional". A grande rede "paciente-médico" tem agora a escala para conduzir longos estudos, bem sucedidos.

Para mais informações sobre a **Castleman Disease Collaborative Network** (CDCN), consulte: <http://www.CDCN.org>

Para executar projetos priorizados através de mecanismos de financiamento proactivos e reativos, a CDCN solicitou e recebeu financiamento de ambas as partes interessadas filantrópicas e da indústria para os estudos na Agenda de Pesquisa Internacional. Finalmente, a CDCN distribuiu financiamento através de RFPs e direcionou, estrategicamente, bolsas de investigação quer para liderar especialistas ou contratar organizações de investigação, de forma a pôr em prática os projetos de maior prioridade. Desde a criação da Agenda de Pesquisa Internacional, em 2015, a CDCN tem financiado e fornecido apoio logístico para lançar 5 projetos prioritários (apêndice). Com a sólida fundação de uma comunidade internacional, uma população de pacientes envolvidos e um registo centralizado para acompanhar tratamentos, bem como um biobanco para superar as barreiras interinstitucionais, a CDCN espera gerar e investir ainda mais substancialmente o financiamento das suas partes interessadas nos projetos prioritários.

Nos últimos 3 anos, a abordagem de Rede Colaborativa da CDCN tem contribuído para importantes progressos, aumentando a colaboração, foco e consenso na comunidade. Combinando descobertas da literatura publicada com a comunicação na comunidade CDCN acerca de centenas dos seus casos não-publicados da Doença de Castleman multicêntrica idiopática, surgiu um novo modelo de patogénese desta doença.⁴ Previamente, acreditava-se que os tumores dos nódulos linfáticos secretores de IL-6 causavam a ativação do sistema imunitário e a disfunção de órgãos na doença de Castleman multicêntrica idiopática.⁷ O novo modelo propõe que os nódulos linfáticos aumentados não são tumores secretores de IL-6, mas são causados pelo excesso de IL-6 e outras citocinas próinflamatórias produzidas por células imunitárias, as quais são activadas por uma causa desconhecida.⁴ A CDCN está agora a tentar identificar a causa da libertação de citocinas, a rede de citocinas e o tipo de célula imunitária patológica.

Em 2014, o siltuximab, que neutraliza a IL-6, tornou-se o primeiro tratamento aprovado pela FDA para a doença de Castleman multicêntrica idiopática, com base em resposta sintomática de longa duração e regressão dos nódulos linfáticos em 34% dos pacientes em tratamento, comparativamente a 0% com placebo.⁸

O novo modelo de patogénese da doença idiopática destaca o potencial de reaproveitar agentes imunomoduladores já existentes para atingir outros potenciais *drivers* em pacientes com falha ou resposta subóptima ao siltuximab.

A nossa revisão sistemática da literatura⁹ publicada na revista "*The Lancet Haematology*", é a maior série de casos da doença de Castleman multicêntrica idiopática, e informará relativamente a futuras investigações e assistência aos pacientes. A CDCN vai também usar estes dados para informar quanto ao estabelecimento de critérios de diagnóstico consensuais e internacionais para a doença de Castleman multicêntrica idiopática.

Em última análise, a abordagem de rede colaborativa facilitou um nível, anteriormente não aplicado, de coordenação, levando a um novo modelo de patogénese, uma revisão sistemática da literatura, bem como vários estudos com a escala necessária para investigar novas hipóteses para a patogénese e vias causais da doença.

Esperamos que as ideias relacionadas com a nossa abordagem ajudem a acelerar o progresso para outras doenças. Citando DCF, "Como um médico-cientista e paciente com uma doença mortal, aconselho-vos a considerar uma abordagem mais estratégica, colaborativa e focalizada para acelerar a investigação para salvar vidas. Temos de trabalhar em conjunto para fazer cada dólar e segundo contar, porque os pacientes – como eu – estão à espera."

**David C Fajgenbaum, Jason R Ruth, Dermot Kelleher, Arthur H Rubenstein*

Division of Hematology/Oncology, Orphan Disease Center, & Leonard Davis Institute for Health Economics (DCF) and Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism (AHR), Department of Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104, USA; Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA 02215, USA (JRR); and Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver V6T 1Z1, Canada (DK) davidfa@mail.med.upenn.edu

DCF has served on an advisory board to Janssen Pharmaceuticals. Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses.

REFERÊNCIAS:

- 1 Maher J. Lack of data. *JAMA* 2012; 308: 1331–32.
- 2 Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. *Am J Hematol* 2012; 87: 997–1002.
- 3 Miyamoto B, Kakkis E. The potential investment impact of improved access to accelerated approval on the development of treatments for low prevalence rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 49.
- 4 Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood* 2014; 123: 2924–33.
- 5 Munshi N, Mehra M, van de Velde H, Desai A, Potluri R, Vermeulen J. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 1252–60.
- 6 van Rhee F, Fayad L, Voorhees P, et al. Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman's disease. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3701–08.
- 7 Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989; 74: 1360–67.
- 8 van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 966–74.
- 9 MCD systematic review [\[Ed to update\]](#)