



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial – PET-Farmácia



Zolgensma® (Onasemnogeno abeparvoveque): a cura para a Atrofia Muscular Espinhal (AME)?

Luís Eduardo Oliveira da Silva

João Pessoa
2020





Atrofia muscular espinhal (AME)

- Conjunto de doenças neuromusculares hereditárias → pela perda de musculatura → degeneração de neurônios da medula espinal e núcleos motores
- Rara, progressiva e de origem genética
- É dividida em 4 subtipos (I a IV) → diferentes graus de acometimento





1893



Primeiras descrição da doença
pelo médico Johann Hoffmann

1995



Descoberta do gene SMN e relação
com a doença

2016



Lançamento da 1ª terapia
farmacológica → Spinraza®



- Escassez de estudos epidemiológicos
- Causa mais frequente de morte infantil decorrente de uma condição monogênica

Portadores

1:40 a 1:60 indivíduos nascidos vivos

Acometidos

Afeta 1:6.000 a 1:10.000 nascidos vivos



A CADA

37

PESSOAS

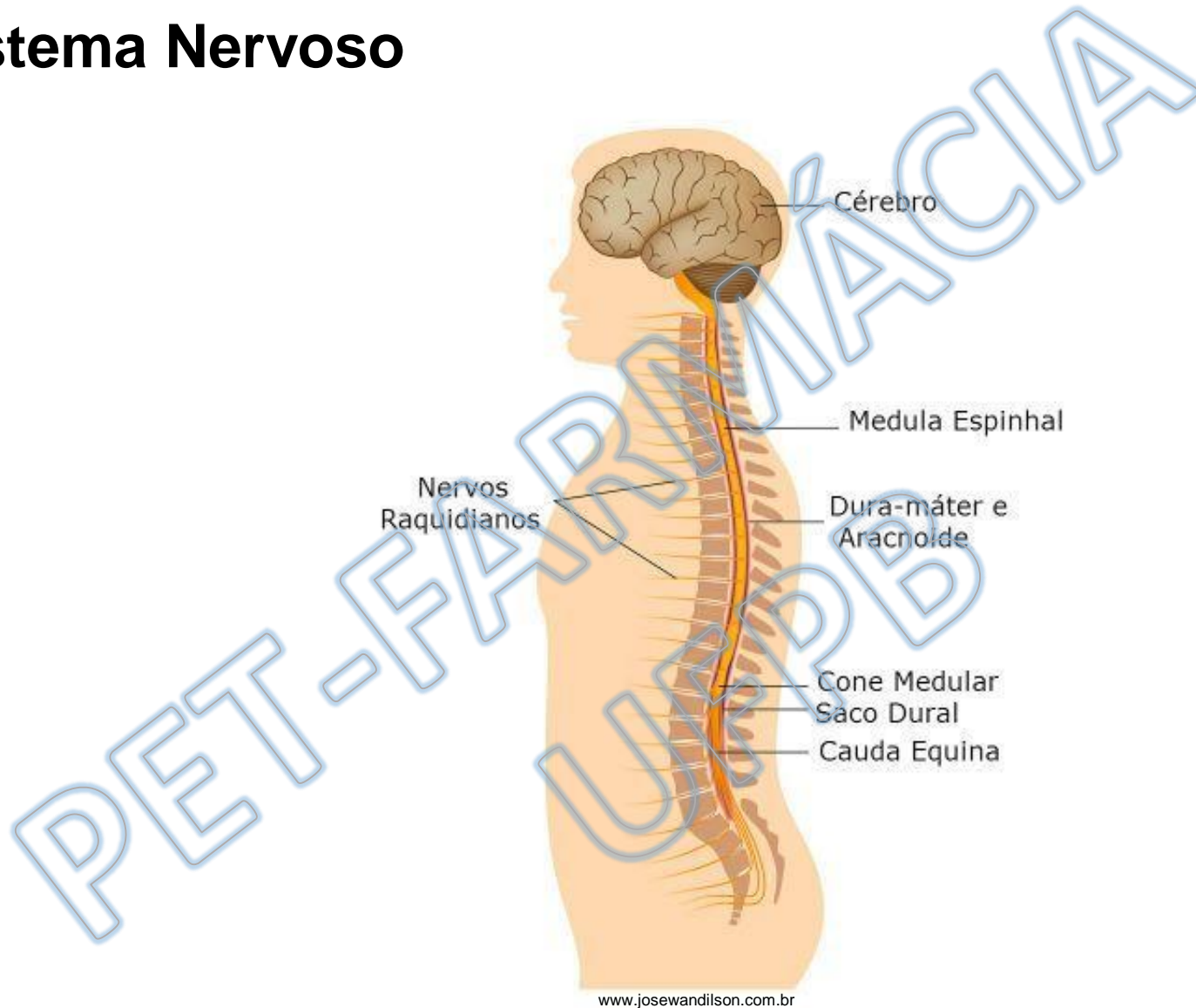


1

PORTADORA DA
ALTERAÇÃO EM *SMN1*



■ Sistema Nervoso





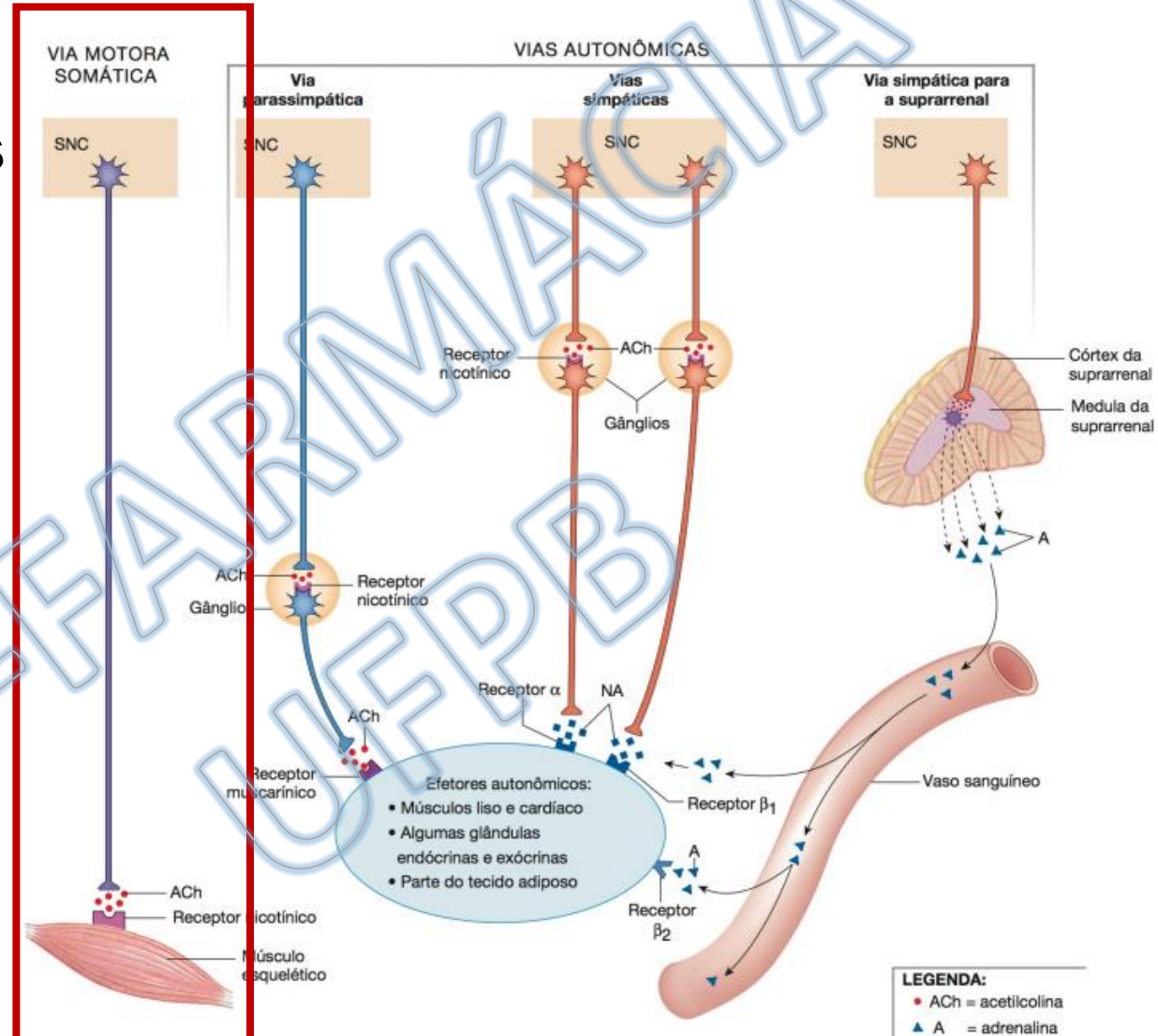
■ Sistema Nervoso Central

■ Vias autonômicas

- ✓ Pulmão
- ✓ Coração
- ✓ Pâncreas
- ✓ Glândulas

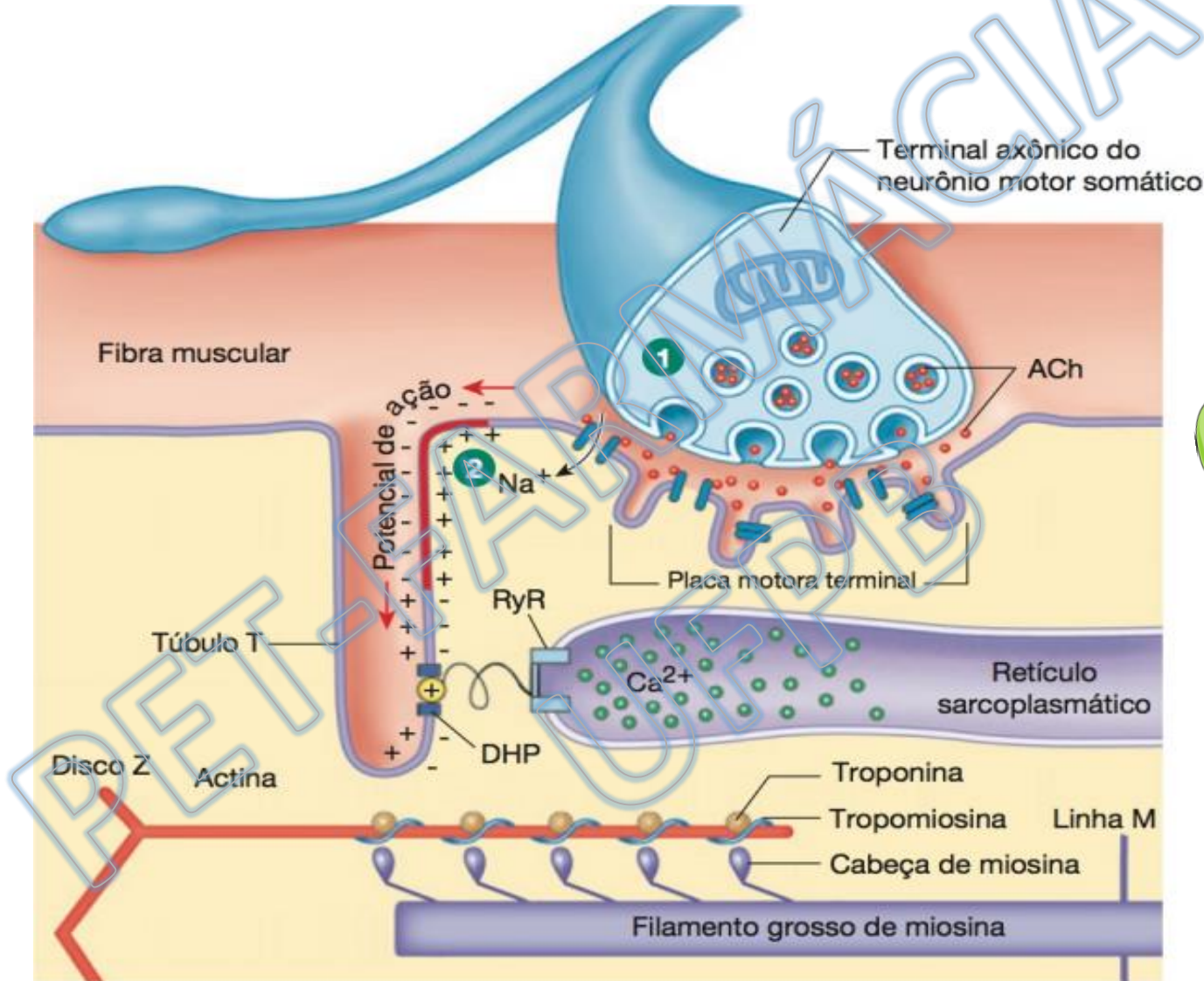
■ Vias somáticas

- ✓ Controle dos músculos esqueléticos





■ Contração muscular



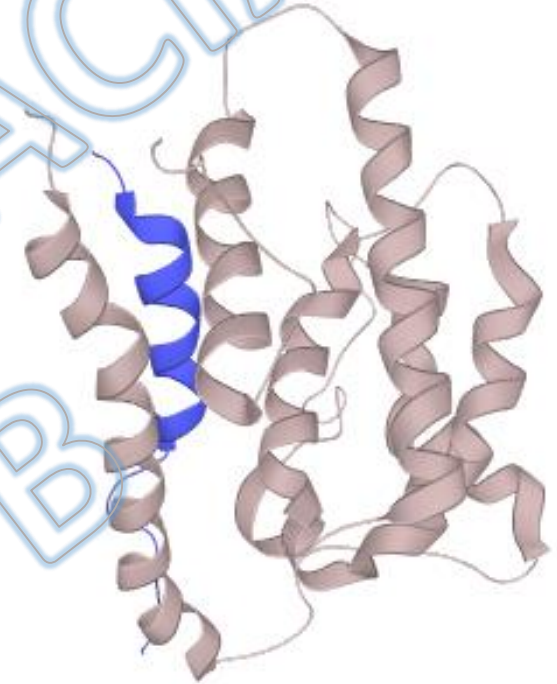
SMN1

SMN2



■ Proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN)

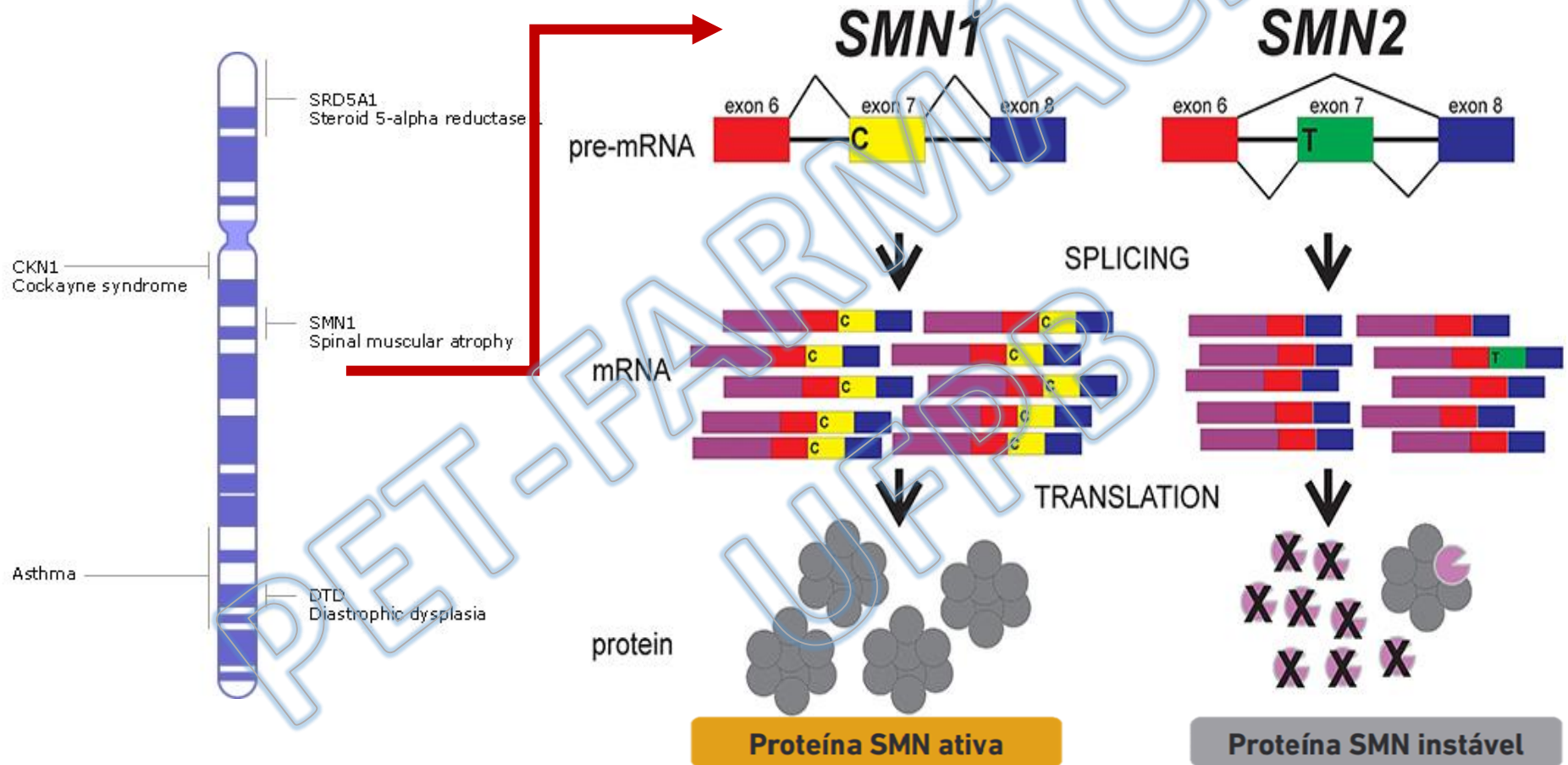
- ✓ 38 kDa
- ✓ 294 aminoácidos
- ✓ Codificada por 8 éxons
- ✓ Expressão ubíqua
- ✓ Citoplasma e núcleo celular
- ✓ Cérebro, medula espinhal, fígado e rins



<https://www.rcsb.org/structure/4GLI>

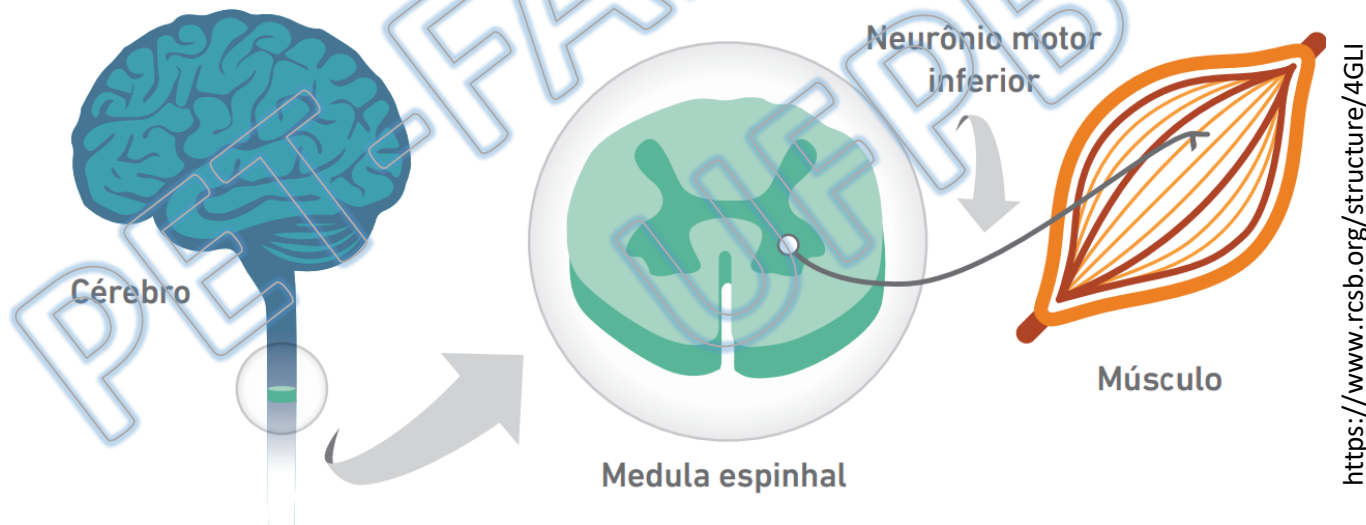


- Gene localizado na região telomérica do cromossomo 5q13



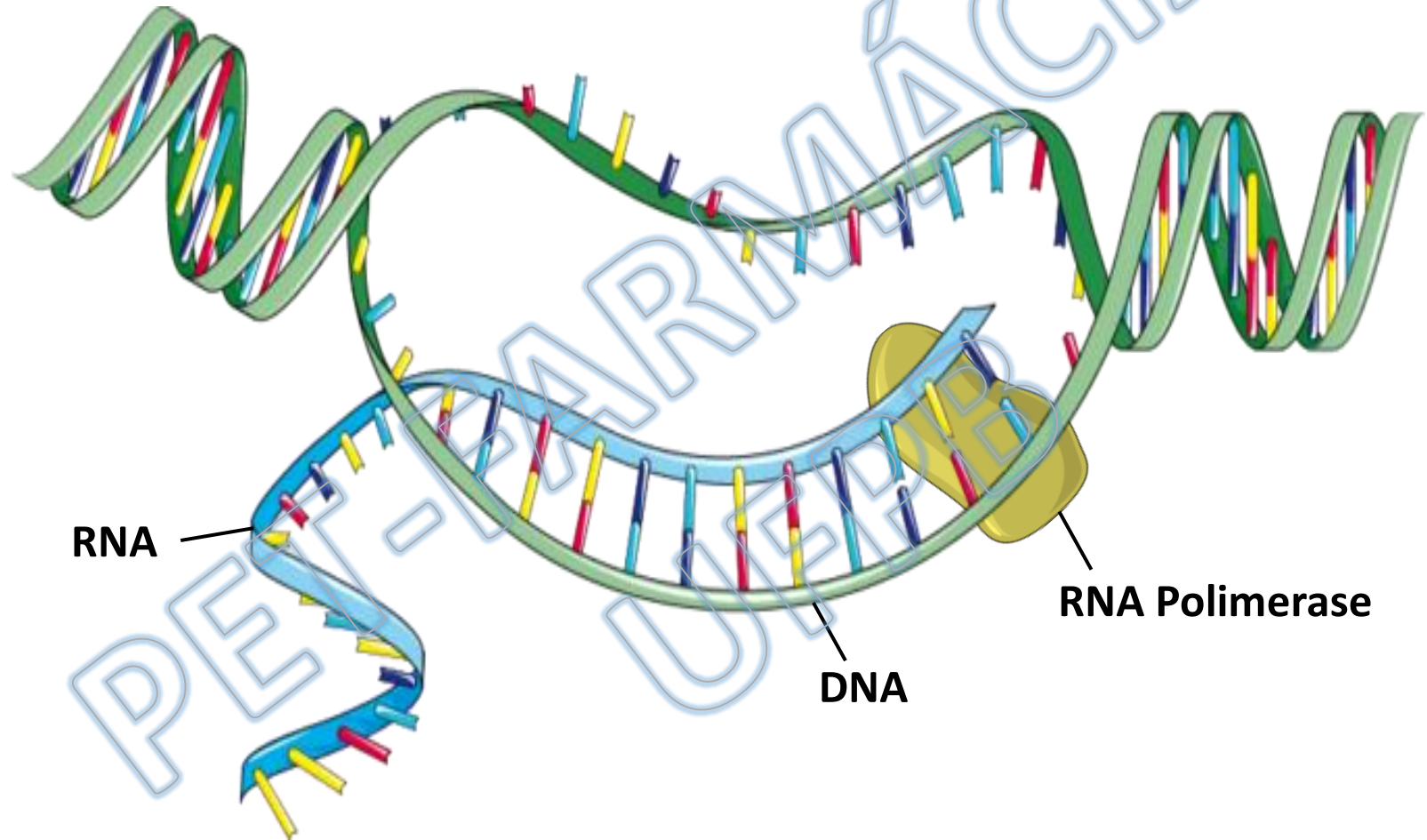


- Proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN)
 - ✓ Função → **regulação da transcrição e tráfego celular**
 - ✓ Catalisador na montagem de pequenas ribonucleoproteínas nucleares (snRNPs) → **construção do spliceossomos**



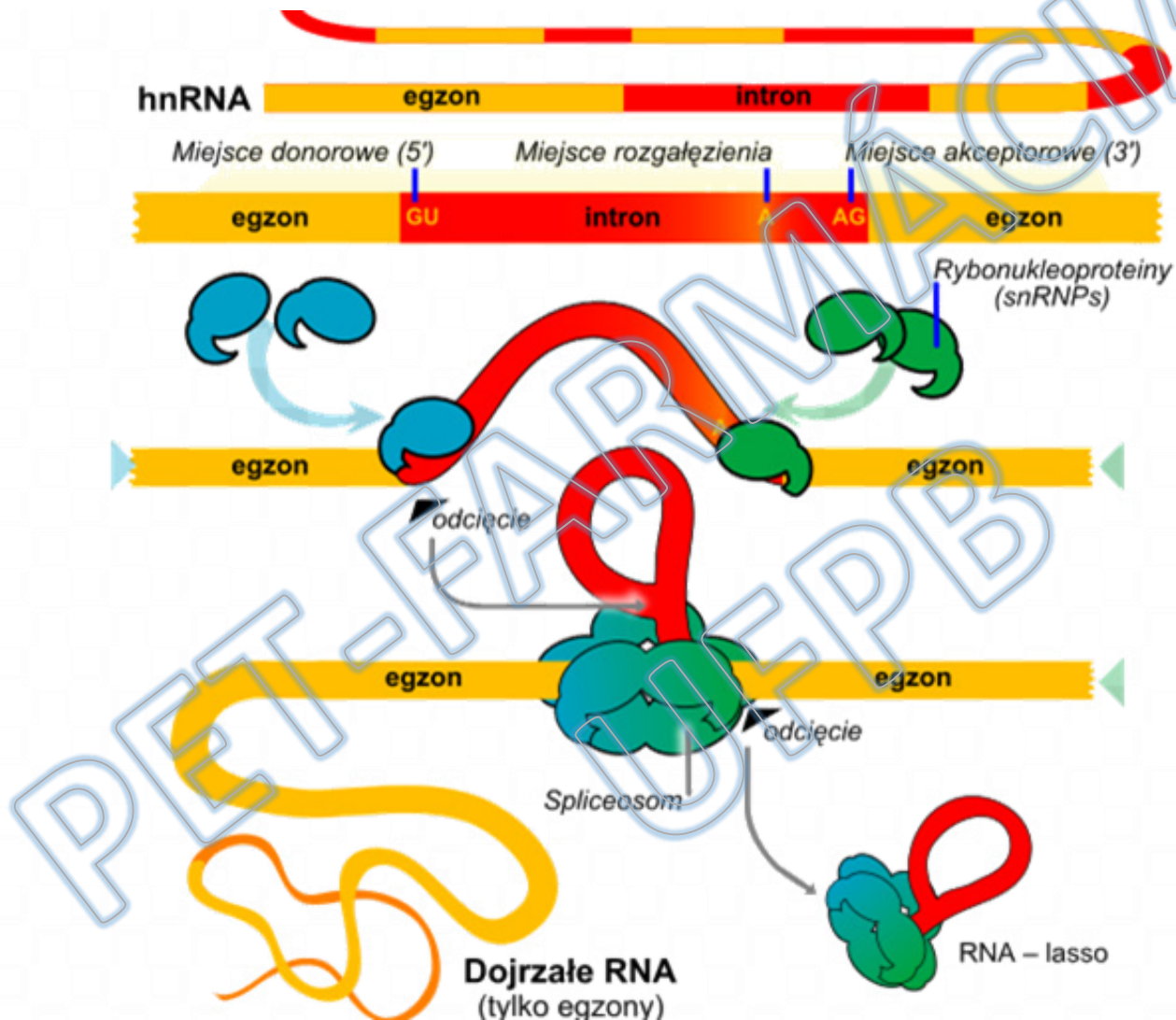


- **Transcrição gênica**





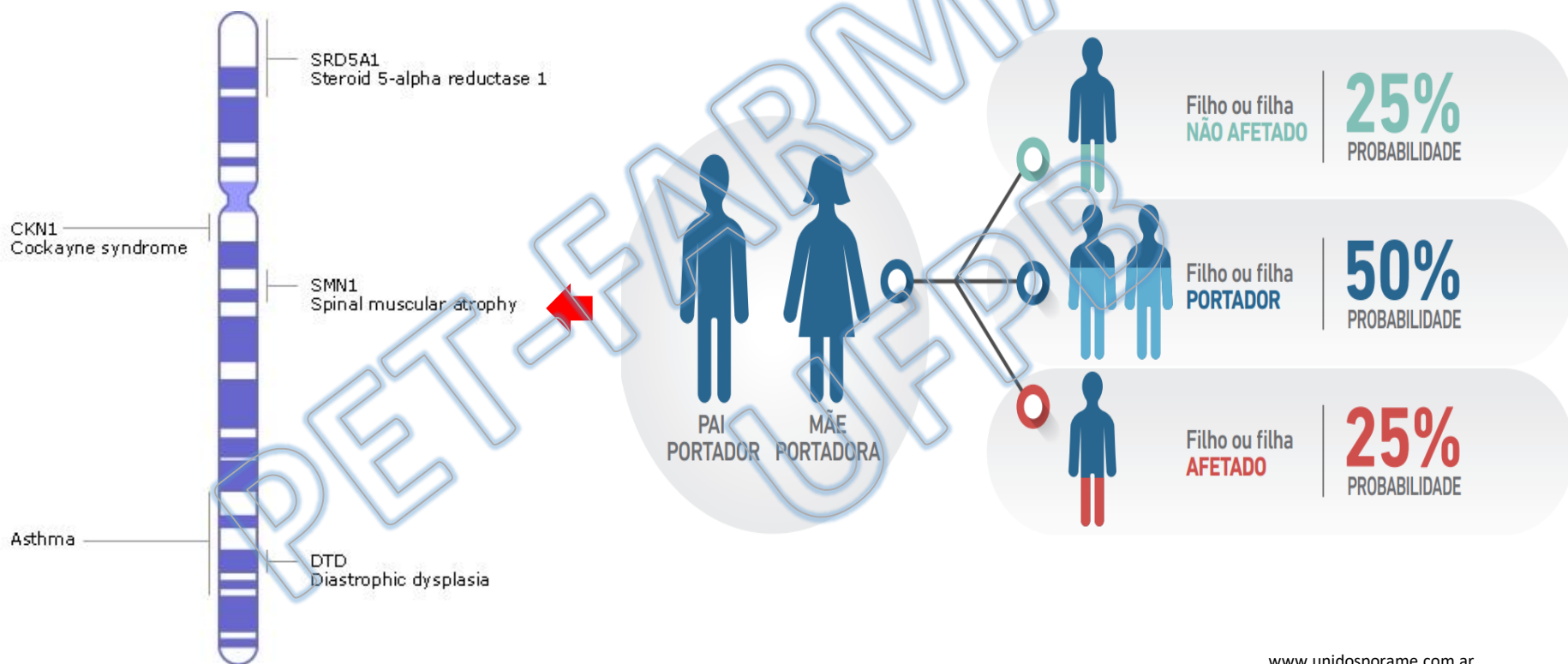
Transcrição gênica – processamento do mRNA



<https://it.cleanpng.com/cleanpng-4t7c08/preview.html>



- Deleção ou mutação homozigótica do gene 1 de sobrevivência do neurônio motor (SMN1)
- Região telomérica do cromossomo 5q13

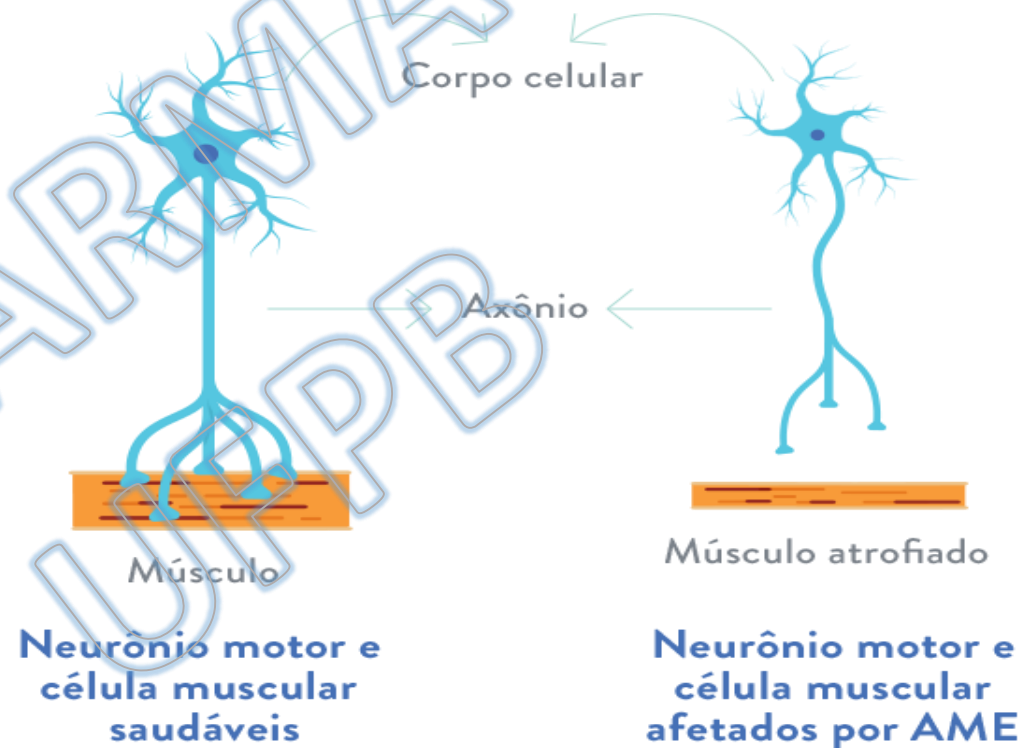




- **Mutação afeta a produção da proteína SMN1 → sobrevivência dos neurônios motores e músculos**

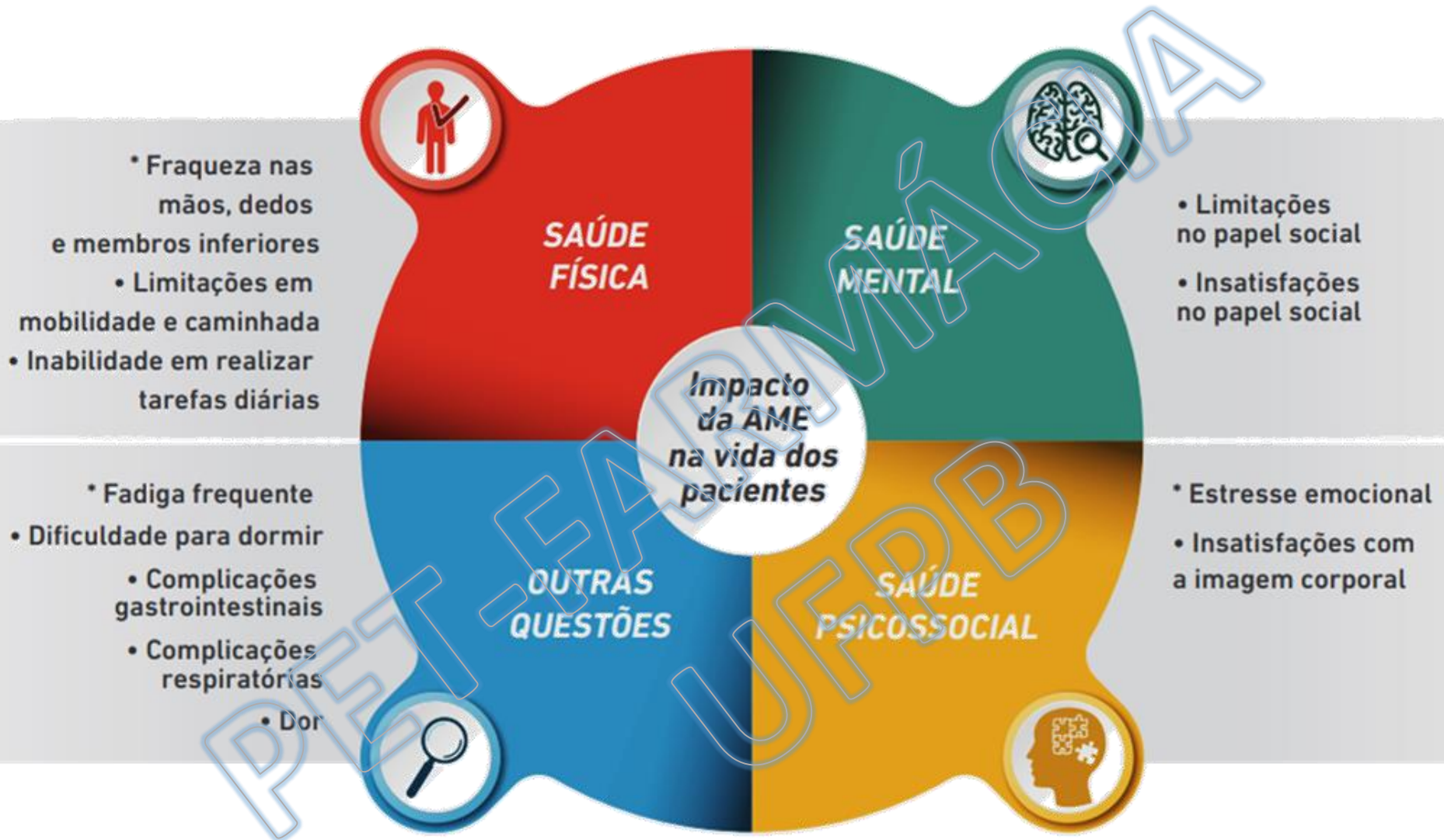
↓ **proteína SMN1 → degeneração dos neurônios motores e atrofia dos músculos**

Manifestações clínicas



Manifestações clínicas

Zolgensma® (Onasemnogeno abeparvoveque):
a cura para a Atrofia Muscular Espinhal (AME)?





AME TIPO 1

Início dos sintomas: de 0 a 6 meses

Pacientes não sentam sem apoio





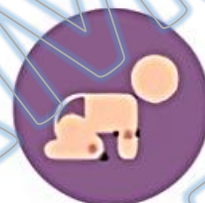
AME TIPO 2

Início dos sintomas: de 7 a 18 meses

Pacientes sentam de forma independente, mas não andam



Fraqueza
muscular



Rigidez articular
pode levar ao
desenvolvimento de
deformidades, mais
comuns nos pés e nos
punhos



Podem ocorrer
problemas de
deglutição, tosse e
respiração, mas
normalmente são menos
comuns que a do tipo 1.



As crianças podem
desenvolver problemas
na coluna, como
escoliose (curvatura
anormal de coluna
vertebral), que podem
exigir cirurgia



AME TIPO 3

Início dos sintomas: 18 meses ou mais
Pacientes conseguem andar, mas perdem essa
habilidade com a evolução da doença





■ Tipo IV

- ✓ Tipo mais raro
- ✓ Início após os 30 anos
- ✓ Sintomas → danos motores reduzidos
- ✓ Conseguem andar durante todo tempo de vida
- ✓ Expectativa de vida normal



www.josewandilson.com.br

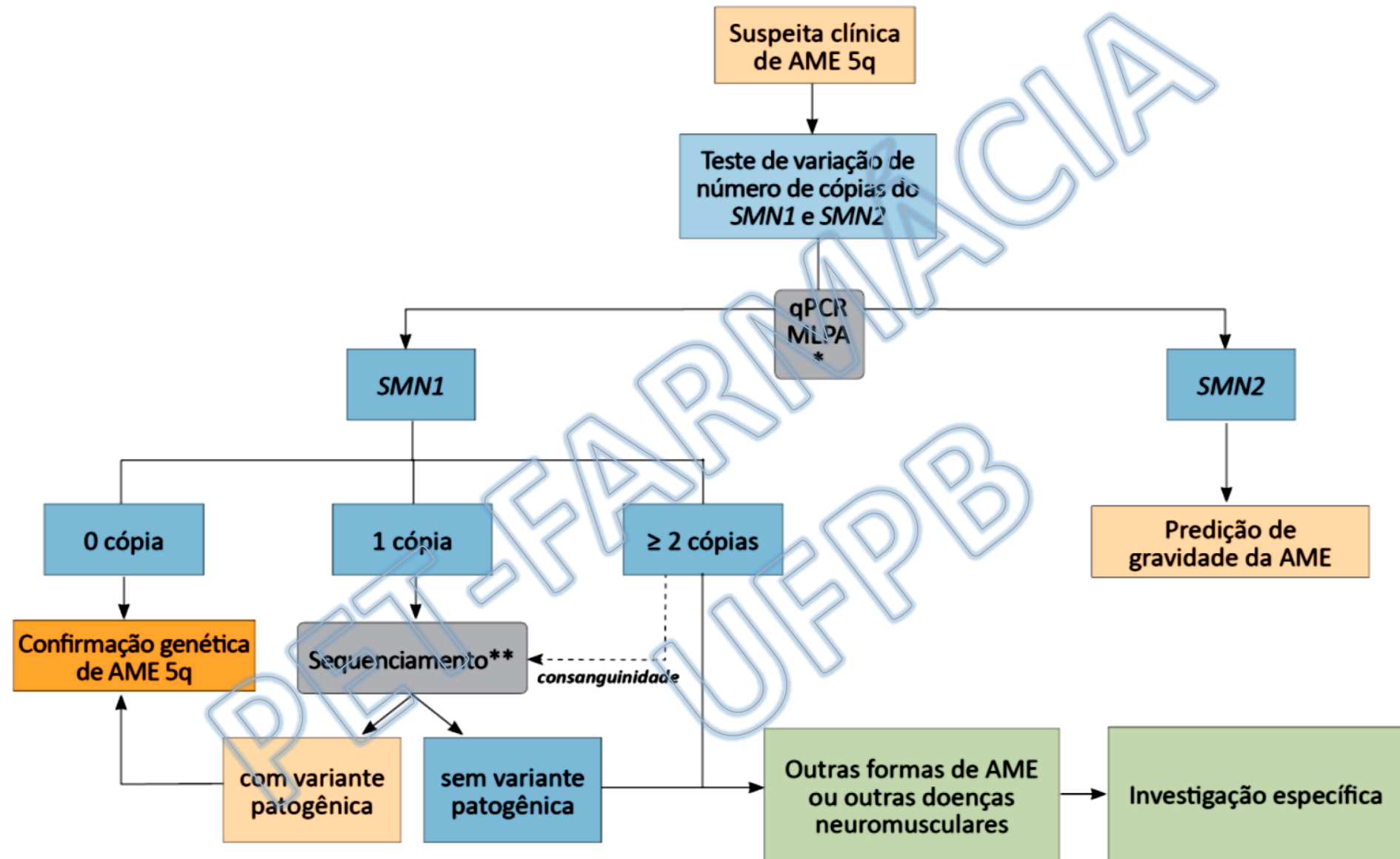


- **Clínico**
 - ✓ **Hipotonia, dificuldade respiratória, paresia, arreflexia, miofasciculações**
- **Eletromiografia**
 - ✓ **Desenervação muscular**
- **Biópsia muscular**
- **Análise genética**
 - ✓ **Ausência do exon 7**



Diagnóstico

Zolgensma® (Onasemnogeno abeparvoveque):
a cura para a Atrofia Muscular Espinhal (AME)?



Tratamento

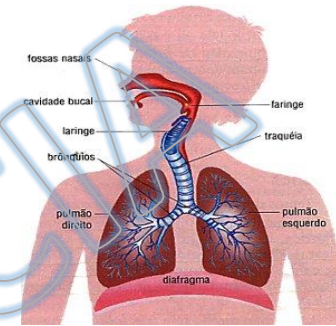
Zolgensma® (Onasemnogeno abeparvoveque):
a cura para a Atrofia Muscular Espinhal (AME)?





Não farmacológico

- **Respiração**
 - ✓ **Ventilação mecânica**
 - ✓ **Limpeza das vias aéreas**
- **Nutricional**
 - ✓ **Acompanhamento nutricional**
- **Ortopédicos**
 - ✓ **Exercícios adaptados**
 - ✓ **Natação**
 - ✓ **Fisioterapia**



www.infoescola.com



www.mundoeducacao.bol.uol.com.br



www.guiadacarreira.com.br



Farmacológico

- **2016 → Spinraza® (Nusinersena) → permite a inclusão do exon 7 durante o processamento do mRNA de SMN2 → proteína SMN ativa**
- **2019 → Zolgensma® (Onasemnogeno abeparvoveque) aprovado EUA**
- **2020 → aprovado na União Europeia, Japão e Brasil**



Zolgensma®

- **Terapia gênica baseada em um vetor viral adeno-associado**
- **Desenvolvido pela startup de biotecnologia americana AveXis → adquirida pela Novartis em 2018**
- **Pesquisa desenvolvida desde 2004 pela Bióloga Martine Barkats do Institut de Miologia na França**

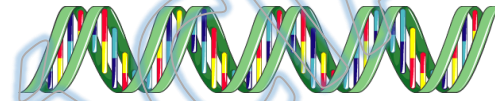


<https://www.institut-miologie.org/en/2018/09/13/martine-barkats-and-aav9-smn-from-discovery-to-treatment/>

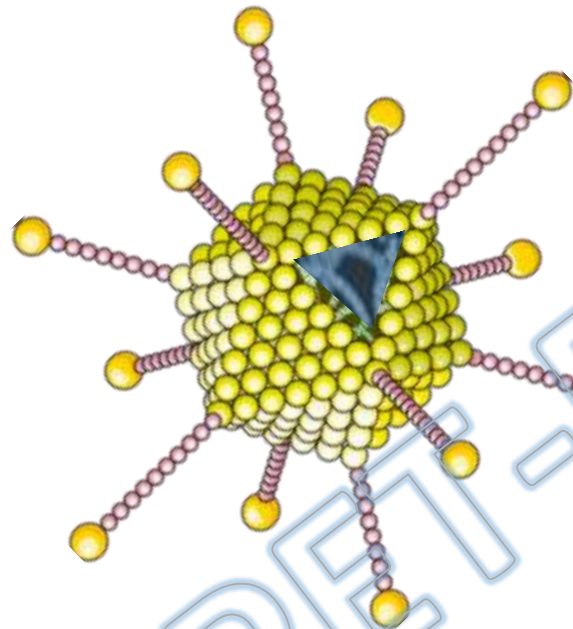


Zolgensma®

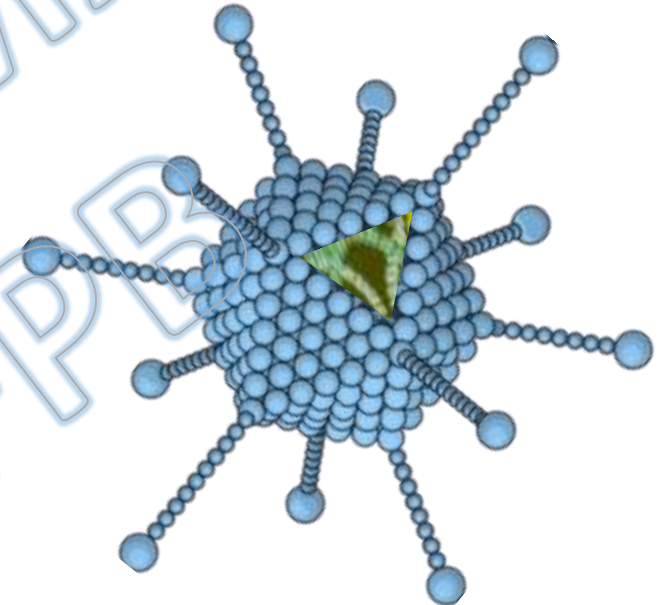
Codificação transgênica do SMN1



Inserção do DNA no vírus



AAV9 + promotor híbrido
beta-actina de galinha



AAV9 recombinante
autocomplementar



Zolgensma®

- ✓ **Classe:** drogas para distúrbios do sistema musculoesquelético
- ✓ **Indicação:** tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME)
- ✓ **Contraindicação:** Pessoas com hipersensibilidade a qualquer componente da formulação
- ✓ **Apresentação:** Frascos contendo 5,5 mL ou 8,3 mL de suspensão – $2,0 \times 10^{13}$ gv/mL



Zolgensma®

- ✓ **Excipientes:** trometamol, cloreto de magnésio, cloreto de sódio, poloxaleno, ácido clorídrico e água para injetáveis
- ✓ **Uso:** pediátrico < 2 anos
- ✓ **Dose intravenosa recomendada** → $1,1 \times 10^{14}$ gv/Kg por paciente pediátrico
- ✓ **Administração única** → kit contendo 2 a 9 frascos



Zolgensma®

→ Esquema para administração

Peso do paciente (kg)	Configuração do kit de Zolgensma®		
	Frasco de 5,5 mL ^a	Frasco de 8,3 mL ^b	Total de frascos por kit
2,6 – 3,0	0	2	2
3,1 – 3,5	2	1	3
3,6 – 4,0	1	2	3
4,1 – 4,5	0	3	3
4,6 – 5,0	2	2	4
5,1 – 5,5	1	3	4
5,6 – 6,0	0	4	4
6,1 – 6,5	2	3	5
6,6 – 7,0	1	4	5
7,1 – 7,5	0	5	5
7,6 – 8,0	2	4	6
8,1 – 8,5	1	5	6
8,6 – 9,0	0	6	6
9,1 – 9,5	2	5	7
9,6 – 10,0	1	6	7
10,1 – 10,5	0	7	7
10,6 – 11,0	2	6	8
11,1 – 11,5	1	7	8



Zolgensma

■ Farmacocinética

✓ Via intravenosa

✓ Biodistribuição por todos os tecidos e órgãos

✓ DNA do vetor foi detectado na saliva, na urina e nas **fezes**

✓ Concentração maior nas fezes durante 1 a 2 semanas após a infusão e ↓ até níveis indetectáveis em 1 a 2 meses após a infusão



www.slideshare.net



Zolgensma®

→ Mecanismo de ação



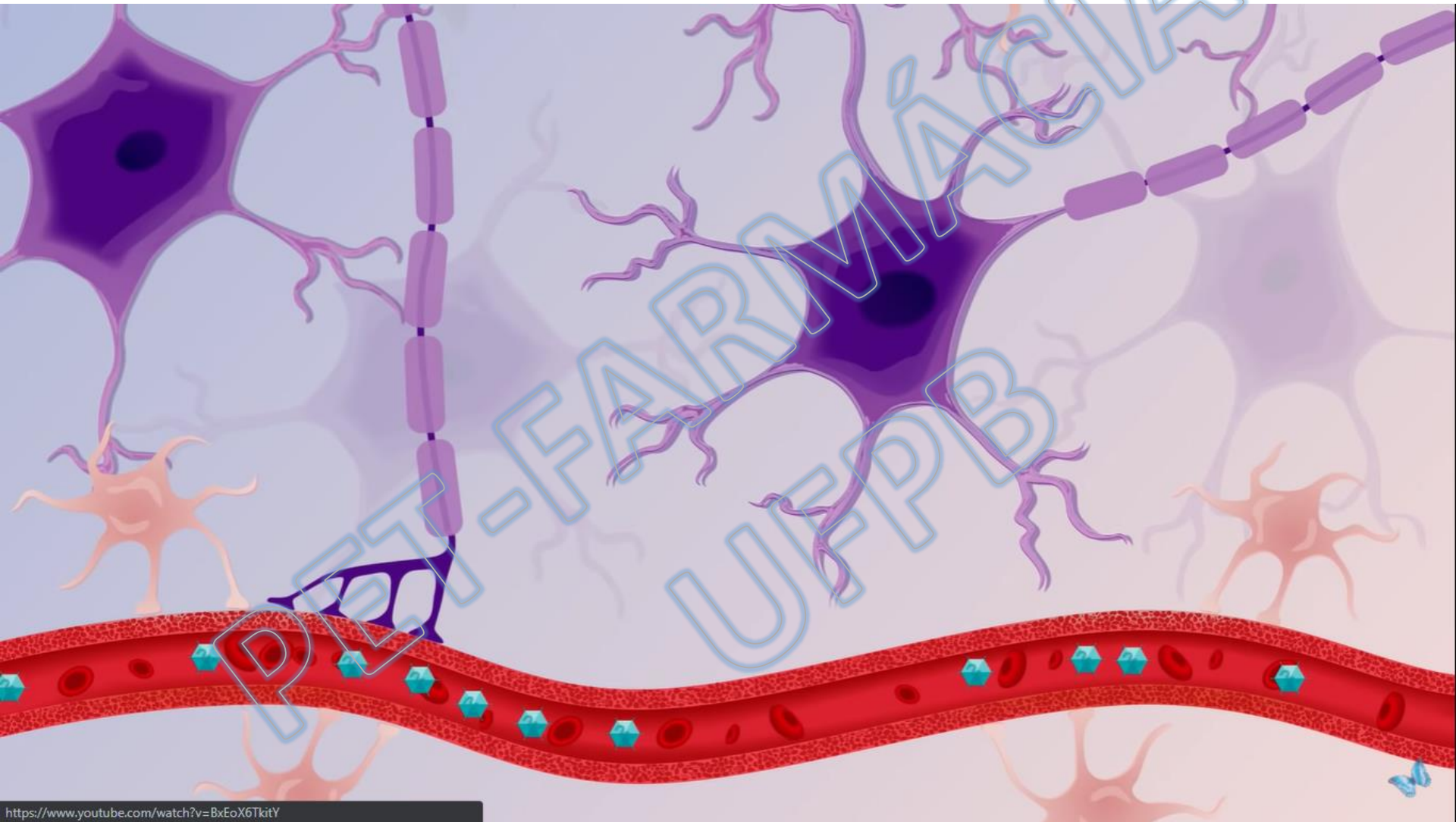
Tratamento

Zolgensma® (Onasemnogeno abeparvoveque):
a cura para a Atrofia Muscular Espinhal (AME)?



Zolgensma®

→ Mecanismo de ação



<https://www.youtube.com/watch?v=BxEoX6TkitY>

(BRASIL, 2020; AVEXIS, 2020)

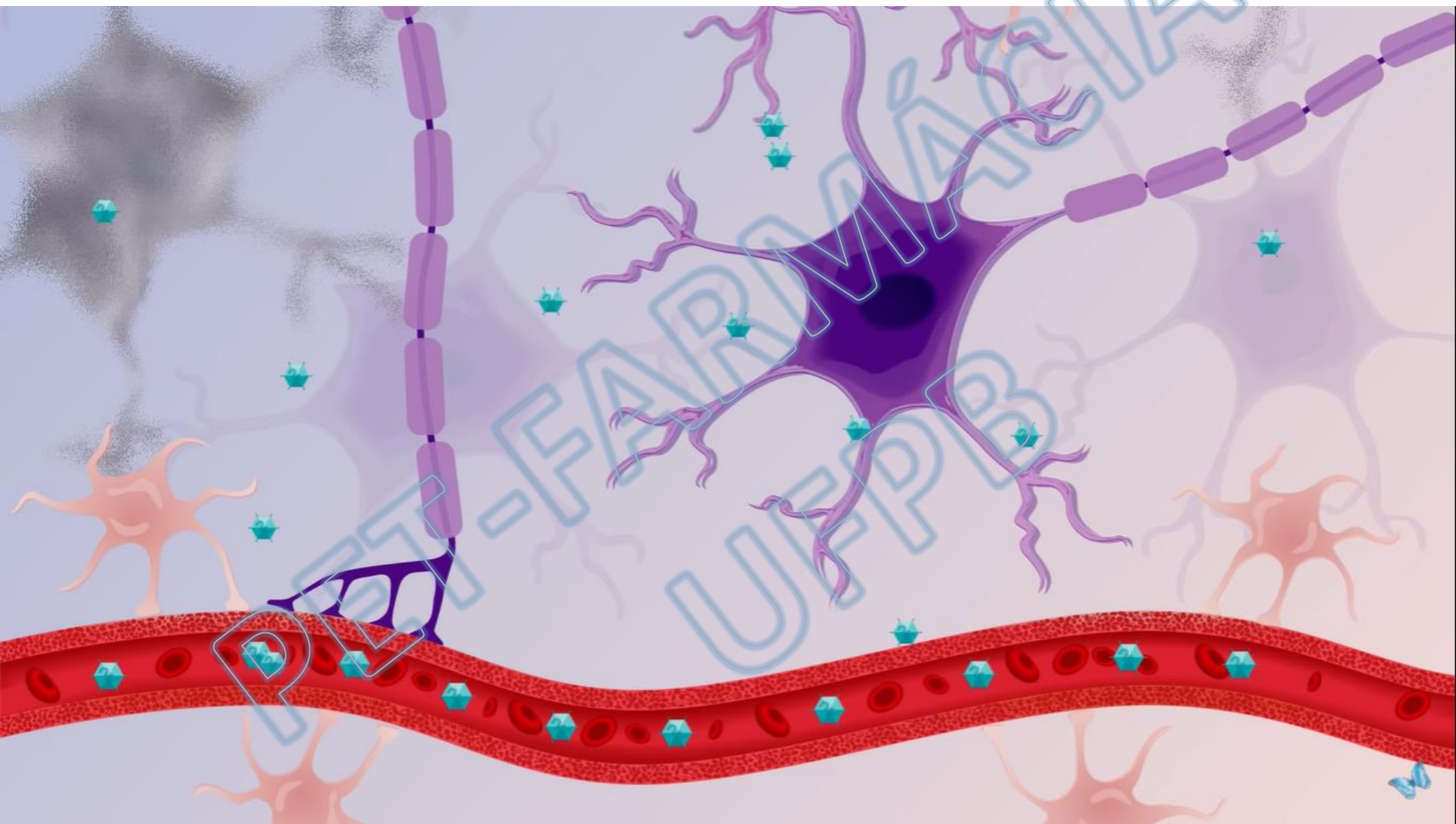
Tratamento

Zolgensma® (Onasemnogeno abeparvoveque):
a cura para a Atrofia Muscular Espinhal (AME)?



Zolgensma®

→ Mecanismo de ação

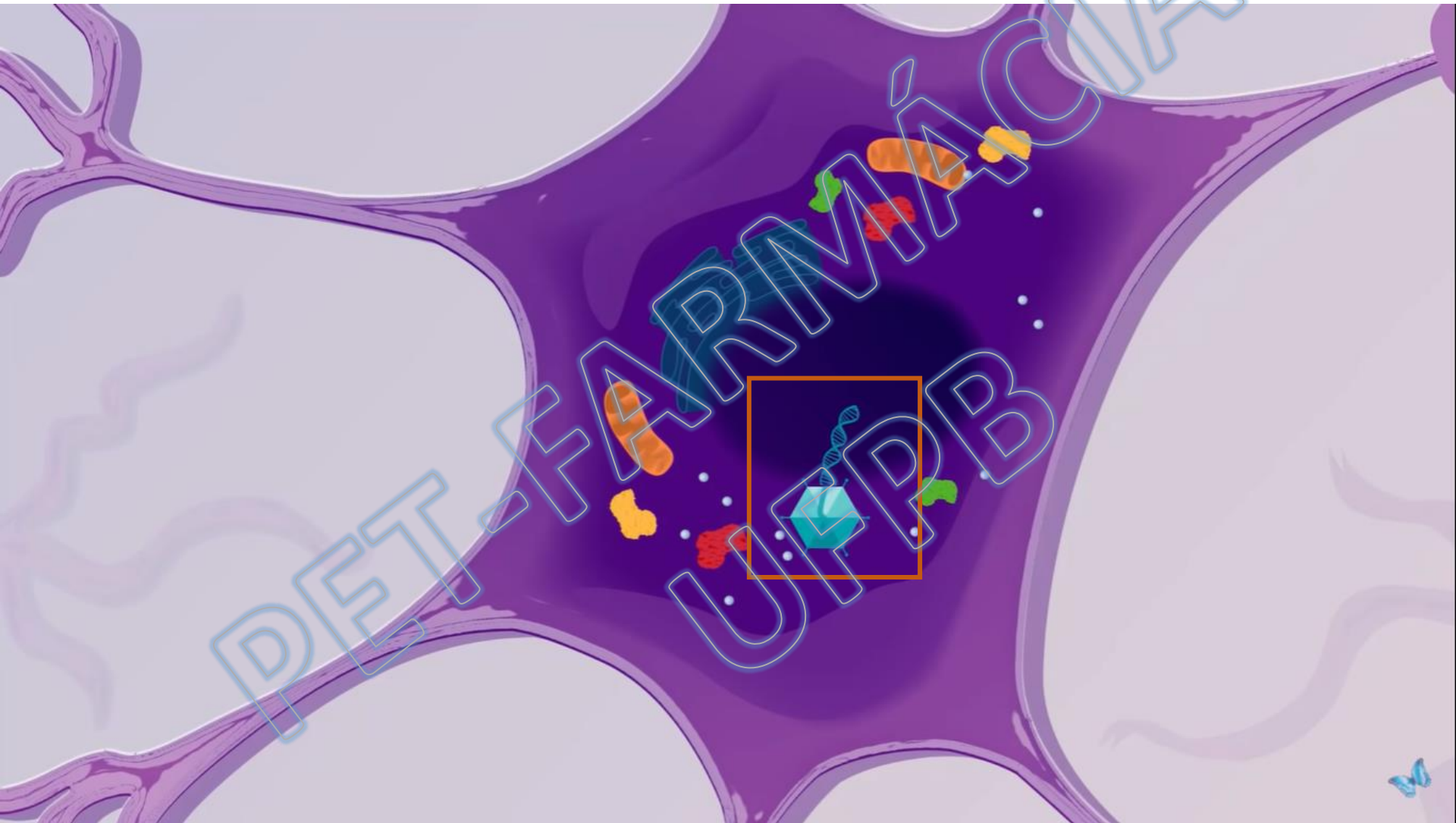


(BRASIL, 2020; AVEXIS, 2020)



Zolgensma®

→ Mecanismo de ação



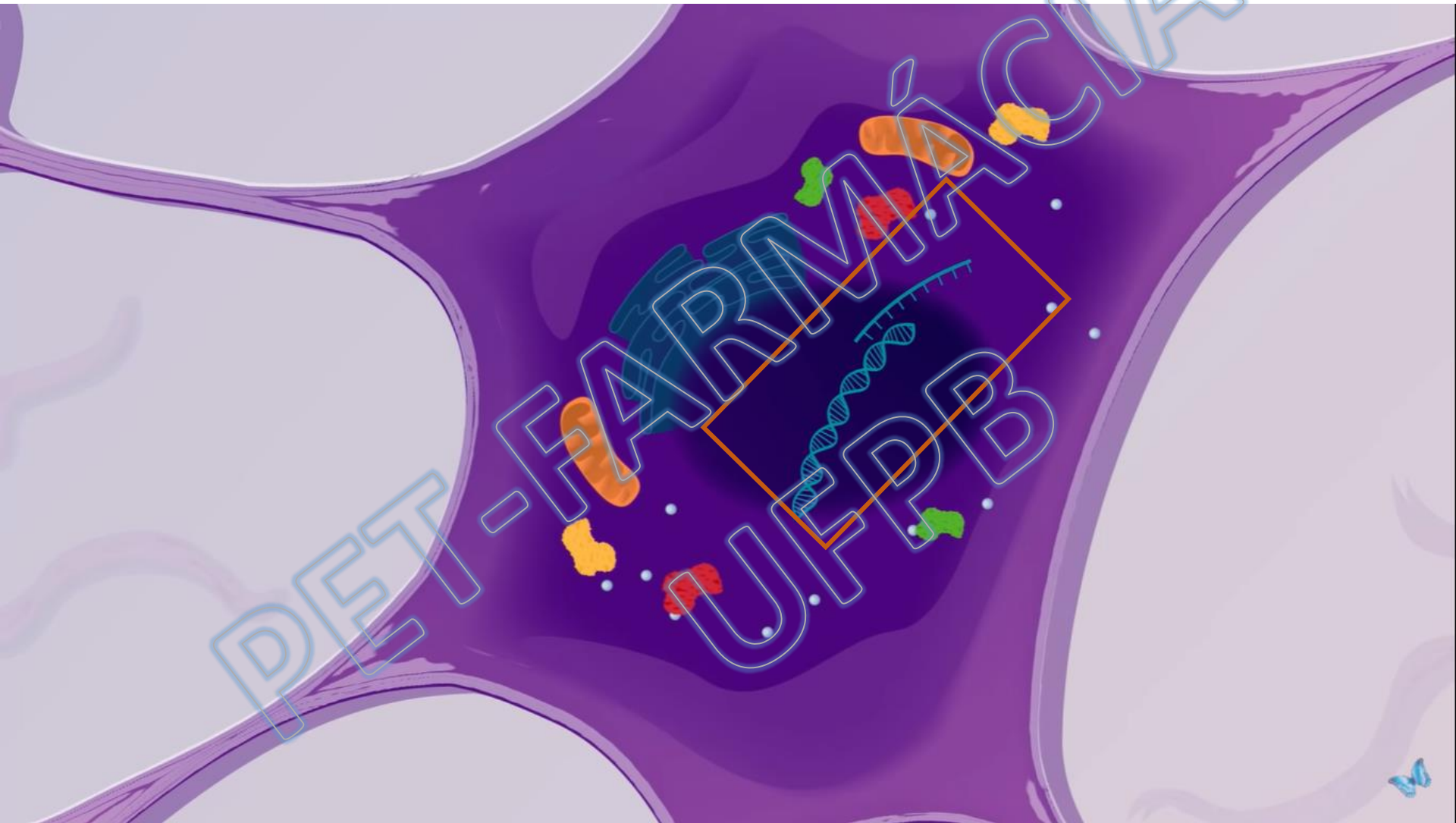
Tratamento

Zolgensma® (Onasemnogeno abeparvoveque):
a cura para a Atrofia Muscular Espinhal (AME)?



Zolgensma®

→ Mecanismo de ação

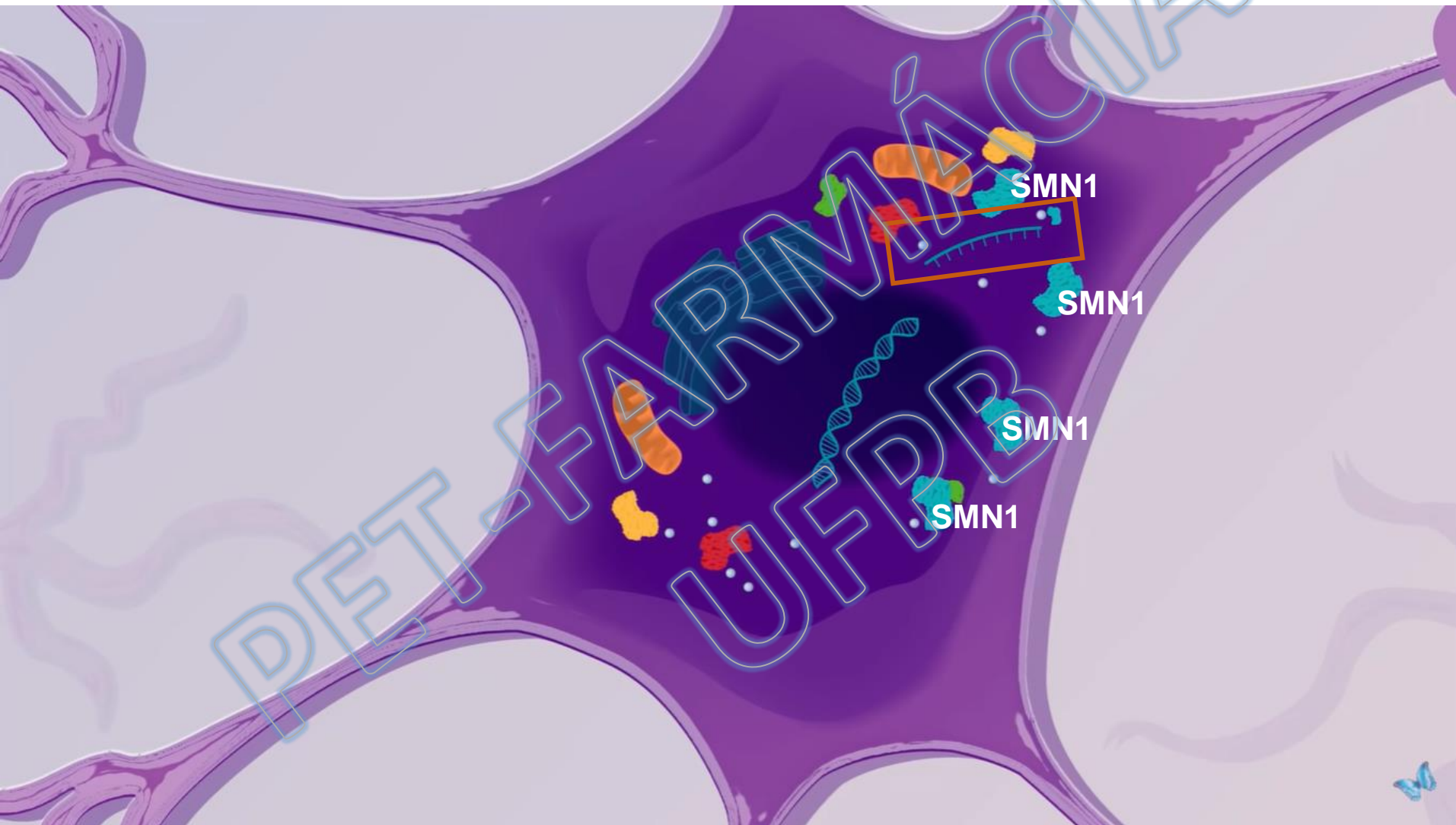


(BRASIL, 2020; AVEXIS, 2020)



Zolgensma®

→ Mecanismo de ação

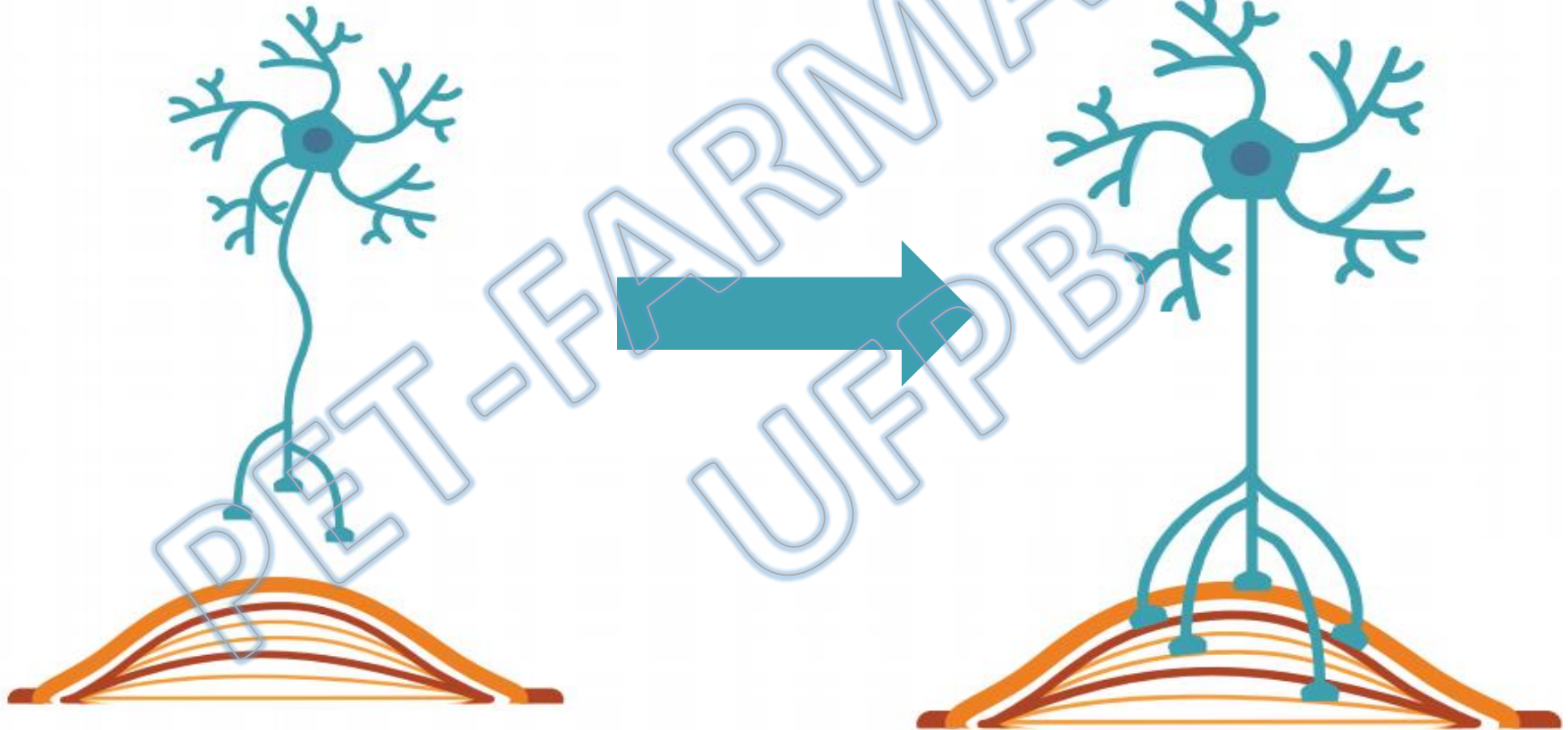




Zolgensma®

→ Mecanismo de ação

- ✓ Reestabelecimento neuronal e muscular





Zolgensma®

■ Efeitos indesejáveis

- ✓ Lesão hepática aguda grave e elevação das aminotransferases
- ✓ Náuseas e vômitos
- ✓ Trombocitopenia
- ✓ Febre





Zolgensma®

→ **Custo**

- **Medicamento mais caro do mundo**
- **US\$ 2,1 milhões → R\$ 11,5 milhões por dose**
- **Acessibilidade?**
- **Discussão → maior transparência da indústria farmacêutica quanto aos processos de fabricação de medicamentos, como forma de avaliar os lucros obtidos com determinados tratamentos**



Zolgensma®

→ Estudos clínicos

- **Estudo de fase 1 (101)**
- ✓ **12 pacientes com AME tipo I → dose terapêutica intravenosa**
- ✓ **14 meses → todos livres de eventos → sobreviveram sem ventilação mecânica**
- ✓ **Após 5 anos → todos atingiram os marcos → ficar de pé com auxílio e caminhar sozinho**



Zolgensma®

→ Estudos clínicos

- **Estudo de fase 3 (303)**
- ✓ **22 pacientes com AME tipo I → dose terapêutica intravenosa**
- ✓ **14 meses → 18 livres de eventos → sobreviveram sem ventilação mecânica**
- ✓ **1 indivíduo conseguiu caminhar sem ajuda a partir do 13 mês**



Zolgensma®

→ Estudos clínicos

- **Estudo de fase 3 (304)**
 - ✓ **29 pacientes com AME tipo I → dose terapêutica intravenosa**
 - ✓ **Início do tratamento com 6 meses de vida**
 - ✓ **Todos permanecem dentro da janela normal de desenvolvimento da idade para esses marcos → espera-se que eles possam desenvolver essas habilidades no futuro, conforme o estudo avança**



Zolgensma®

→ Cuidado farmacêutico

- **Farmacovigilância**
- **Avaliação de enzimas hepáticas → AST e ALT**
- **Avaliação de enzimas cardíacas → Troponina I**
- **Interações → Vacinas tríplice viral e varicela são contraindicadas → uso de corticoides juntos com a terapia**
- **O produto é transportado e fornecido congelado (≤ -60 °C) em frascos transparentes**



Zolgensma® → Cuidado farmacêutico

- Após o recebimento, colocar o kit imediatamente em um refrigerador entre 2°C a 8°C
- Zolgensma® é estável por até 14 dias após o recebimento, quando armazenado entre 2°C a 8°C
- Não recongelar
- Deve ser utilizado até 14 dias após o recebimento



- **Conjunto de doenças neuromusculares hereditárias → rara, progressiva e de origem genética**
- **Causa mais frequente de morte infantil decorrente de uma condição monogênica**
- **Zolgensma® → nova alternativa terapêutica para tratar crianças de até 2 anos**
- **Alto custo dificulta o acesso ao medicamento**



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial – PET-Farmácia



Zolgensma® (Onasemnogeno abeparvoveque): a cura para a Atrofia Muscular Espinhal (AME)?

oliveiraluisseduardo@gmail.com

João Pessoa
2020

