



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Baía



Roctavian®: primeiro produto de terapia gênica para tratamento de hemofilia A no Brasil

Joanne Amorim da Silva

João Pessoa – PB
2024

REGISTRO

Anvisa aprova primeiro produto de terapia gênica para tratamento de hemofilia A no Brasil

O medicamento é indicado para tratamento de pacientes adultos com hemofilia A grave.



Introdução

- Doença **crônica hemorrágica hereditária**;
- Alteração na produção e atividade do **Fator VIII** da coagulação;
- Caracterizada pelo **desequilíbrio no processo de coagulação sanguínea** (homeostasia secundária) → sangramento grave.



Introdução

- Mutação genética de caráter recessivo associada ao cromossomo X;
- Principal coagulopatia → 85% dos casos diagnosticados;
- Classificação:

Hemofilia leve

Fator VIII → < 40% a 5%

Hemofilia moderada

Fator VIII → 1% - 5%

Hemofilia grave

Fator VIII < 1%

Histórico

Desobrigação da circuncisão de crianças;
Mortes por hemorragia após o procedimento



Séc. II d.C

Livro judeu (Talmude)



Rainha Vitória (Inglaterra)

1837

1 filho hemofílico e 2 filhas portadoras

Casou-se com o Czar Nicholas da Rússia;
1 filho hemofílico



Avanço na ciência e tecnologia;
Novos tratamentos;
Qualidade de vida

Dr. Samuel Lane

1840

Infusão sanguínea em criança hemofílica



Atualidade



<https://www.flaticon.com>

Epidemiologia



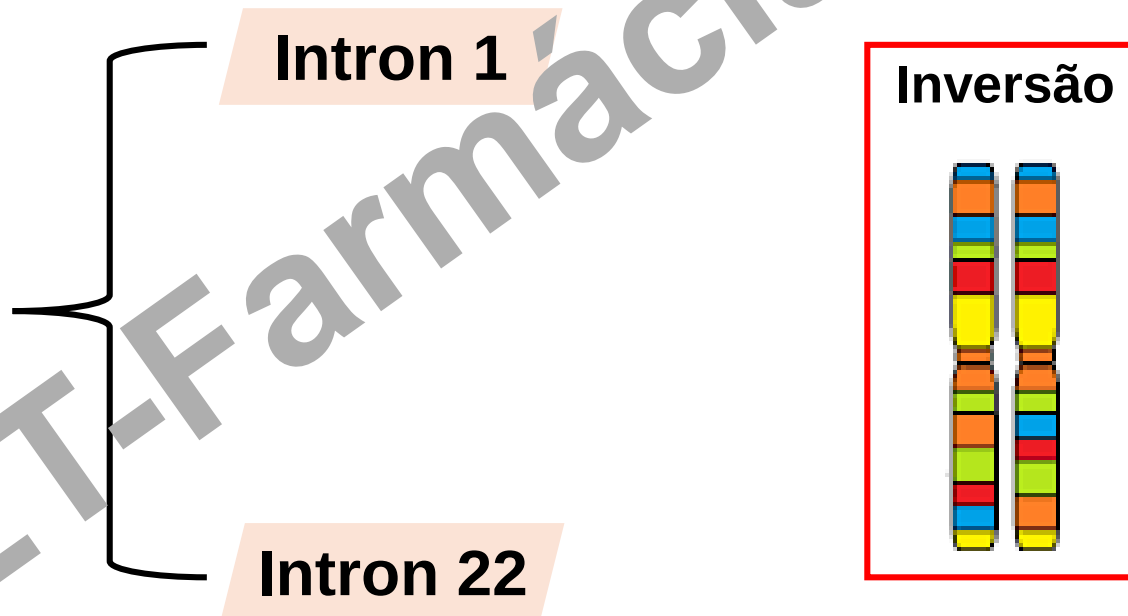
- Quase exclusivamente de homens;
- 400 mil pessoas acometidas;
- Incidência de 1 caso a cada 5.000 a 10.000 nascimentos do sexo masculino;
- EUA → 12 casos a cada 100.000 homens.

- 12 mil pessoas com hemofilia A;
- Prevalência de 1 caso por 10.000 indivíduos do sexo masculino;
- World Federation of Hemophilia → 3ª maior população de hemofilia A;
- A faixa etária mais acometida 20 a 39 anos.



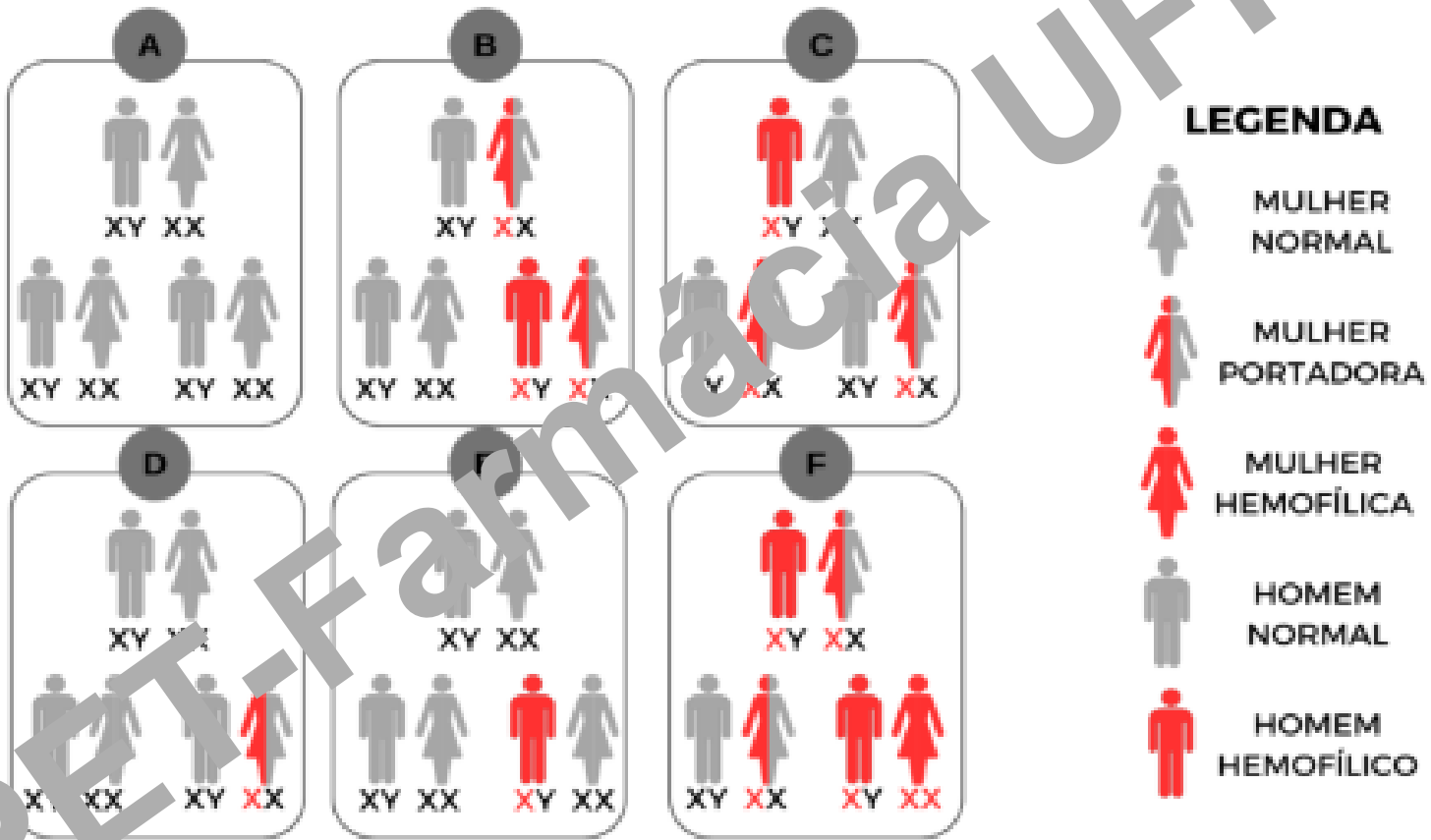
Etiologia

- Mutações genéticas no cromossomo X (responsável pelo gene do fator VIII);
- Falhas no processamento do DNA



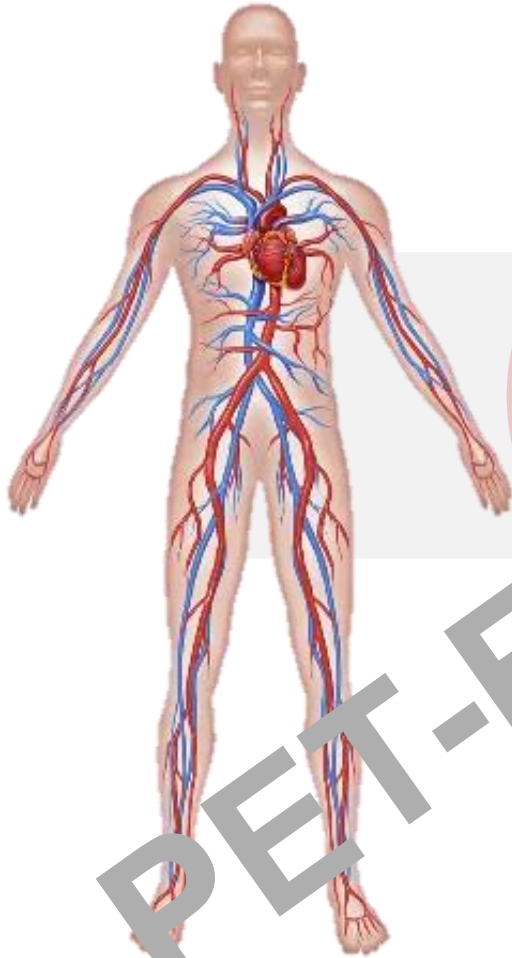
Etiologia

- Heredograma



Fisiologia

- Hemostasia



Vasoconstrição

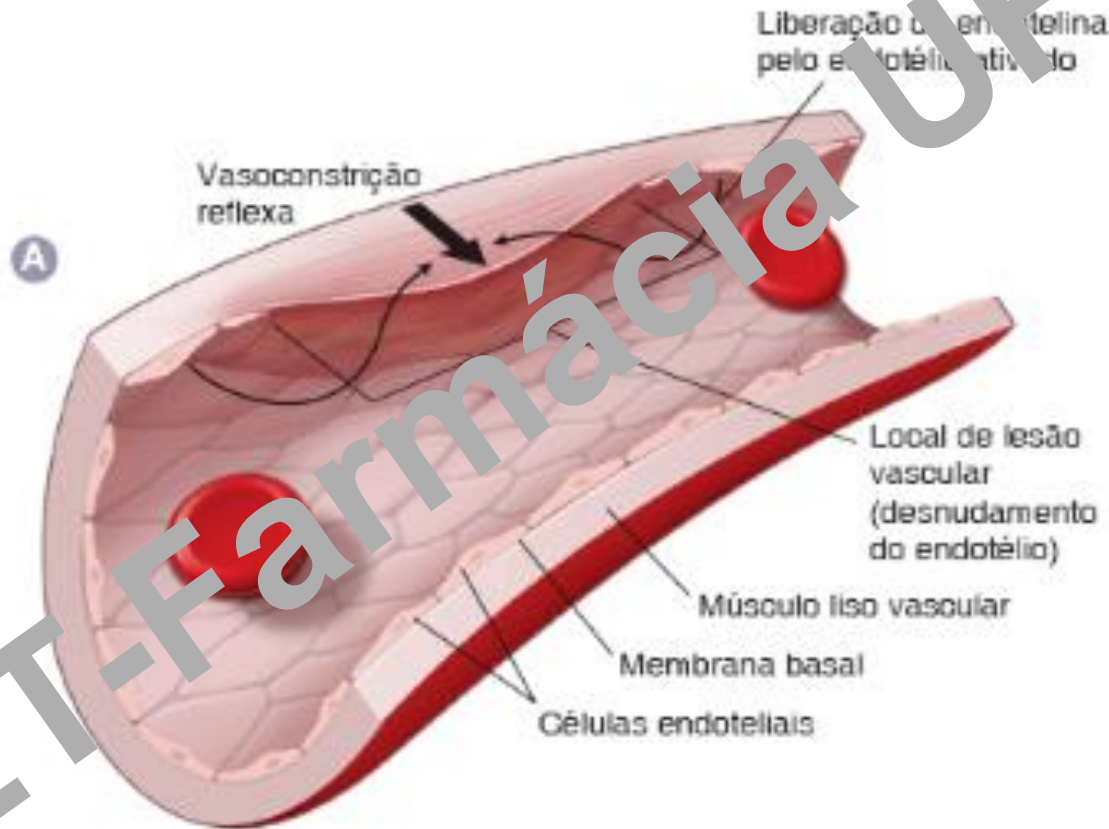
Tampão
plaquetário

Coagulação

<https://www.biologianet.com>

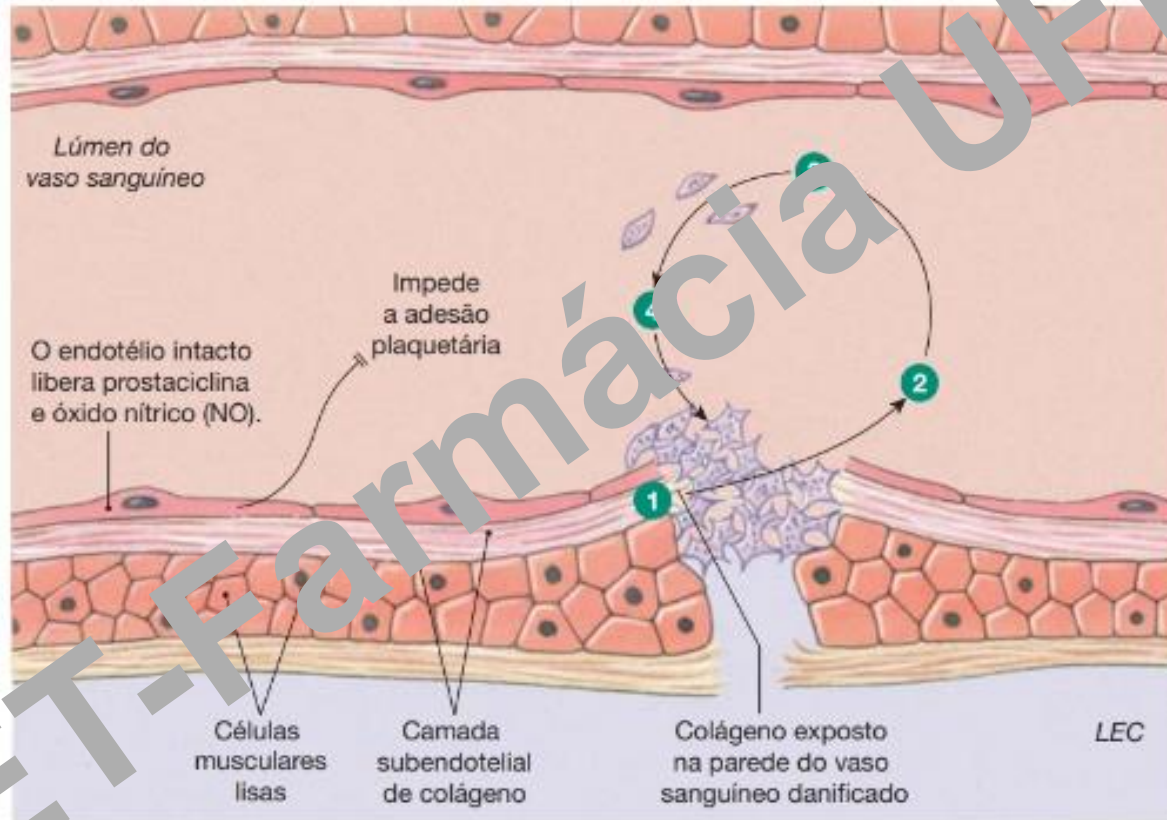
Fisiologia

- Vasoconstrição



Fisiologia

- Agregação plaquetária



Exposição ao colágeno → Ativa Fosfolipase A2 →

Fisiologia

- Agregação plaquetária

Exposição ao colágeno

- ✓ Colágeno
- ✓ Fator de Willebrand (vWF)
- ✓ Serotonina
- ✓ Difosfato de adenosine (ADP)
- ✓ Fator de ativação (PAF)
- ✓ Tromboxano A₂
- ✓ Fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF)

Libera os grânulos das plaquetas

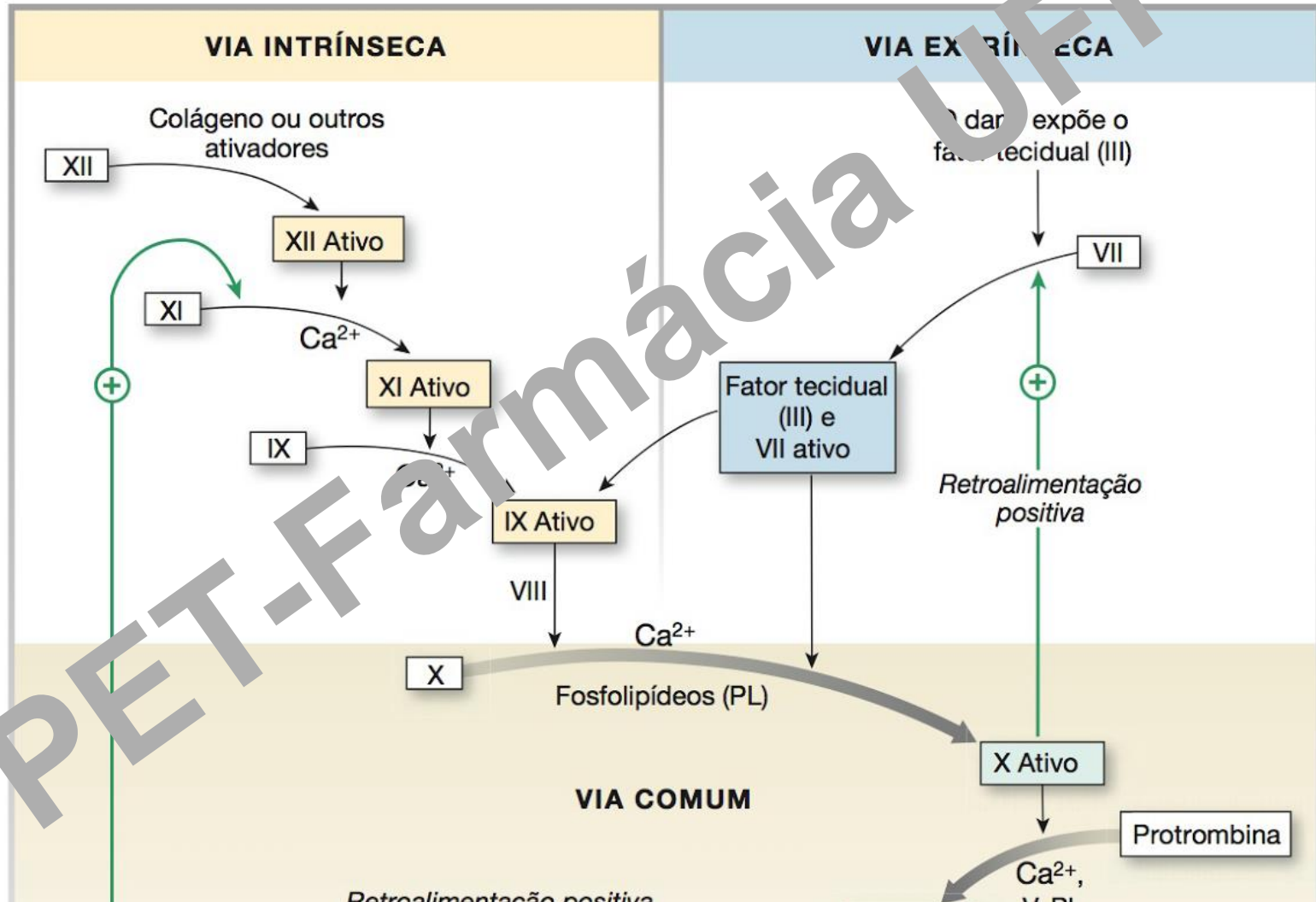
Ácido
araquidônico

Endoperóxido
cíclico

Tromboxano A₂

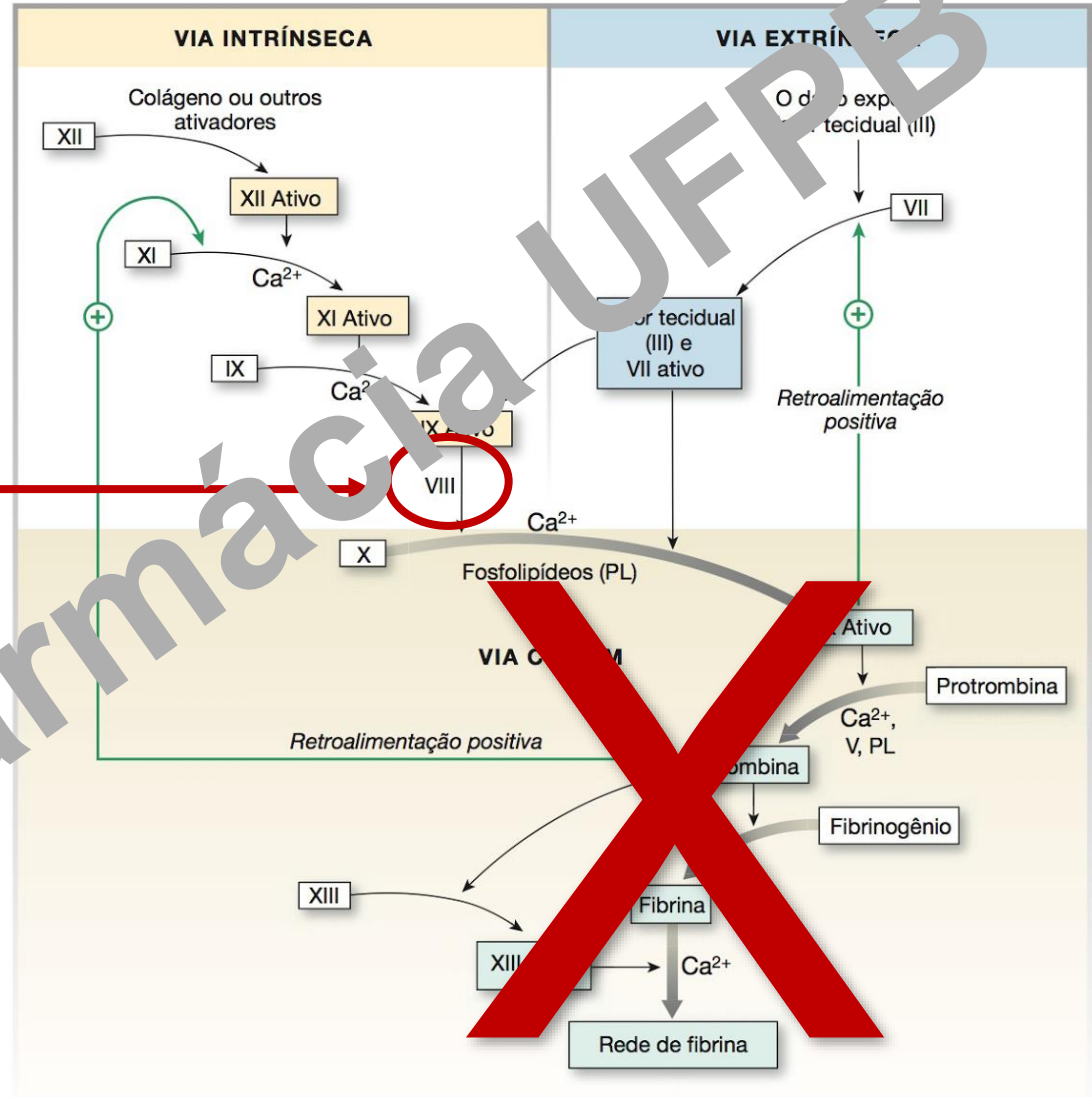
Fisiologia

- Coagulação



Fisiopatologia

Mutação genética



Manifestações clínicas

Hemorragias



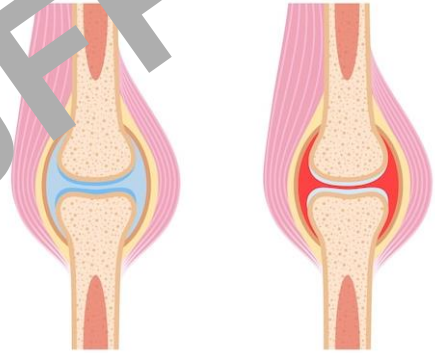
<https://depositphotos.com>

Anemia



<https://www.flaticon.com>

Hemartrose



<https://br.freepik.com/>

Contusões excessivas



<https://depositphotos.com/>

Complicações musculares



<https://br.freepik.com/>

Diagnóstico

- Anamnese

Sangramento fácil/excessivo **Histórico familiar**

- Diagnóstico laboratorial

Coagulograma → tempo de coagulação

Tempo de Tromboplastina parcial ativada +
protrombina normal

Dosagem da atividade coagulante do **Fator VIII**

Diagnóstico

- **Teste genético**

Detectar a mutação do fator VIII

Ajuda a prever o fenótipo clínico e avaliar o risco de desenvolver inibidor do fator VIII

Também utilizado para informar o aconselhamento genético de membros da família em risco

Tratamento

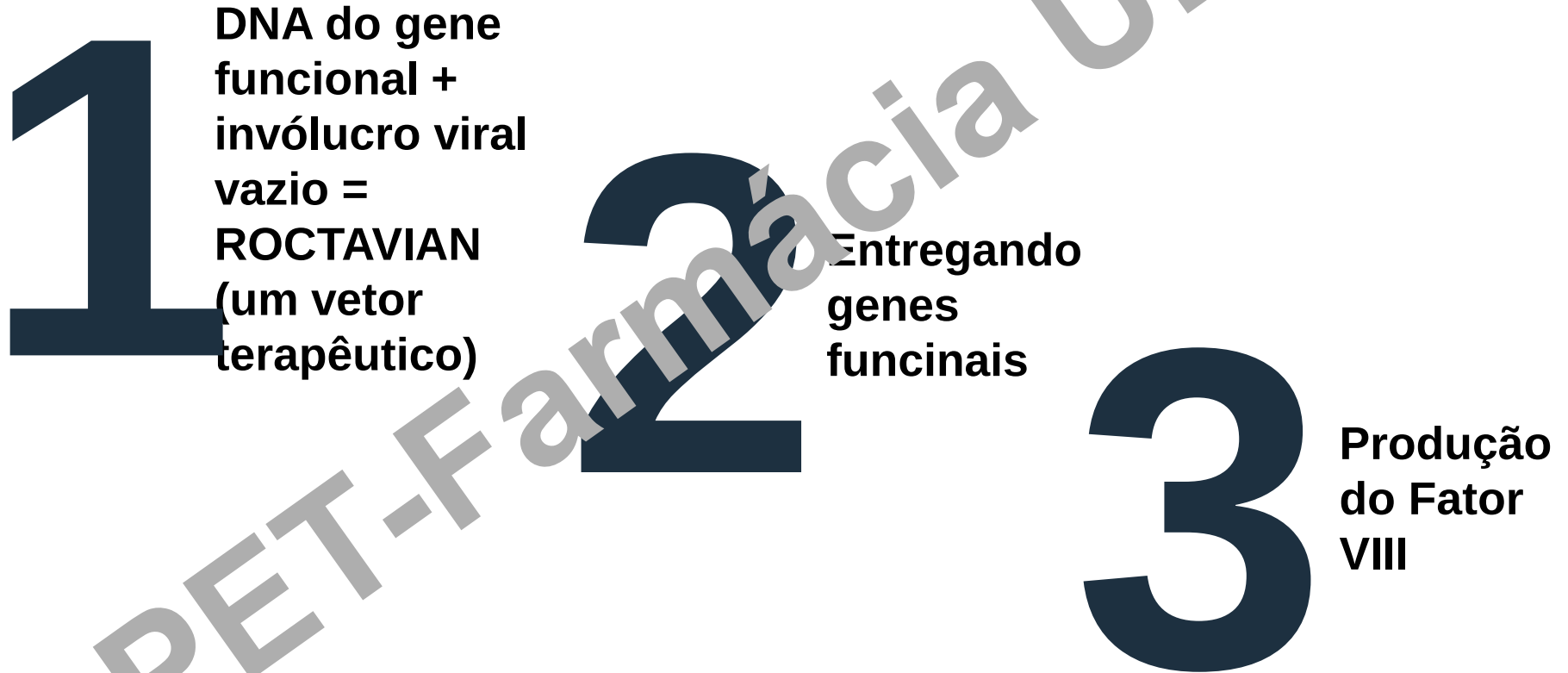
- Reposição do Fator VIII → Concentrados do fator deficiente

Hemoderivados Recombinantes

O Roctavian® → medicamento de terapia avançada (terapia gênica *in vivo*) → administrado em uma única dose, por infusão intravenosa;
Vetor viral seguro que transporta um gene terapêutico para o **Fator VIII** de coagulação → gene expresso no fígado ↑ FVIII e ↓ risco de sangramento descontrolado.

Medicamento em foco

Uma infusão única de ROCTAVIAN funciona em 3 etapas



Medicamento em foco



O DNA do gene funcional → produzido em laboratório
→ instruções para a produção Fator VIII;



A casca de um tipo de vírus não patogênico →
veículo de transporte, protegendo e entregando o DNA
do gene funcional onde ele precisa ir no corpo --> não
há DNA viral



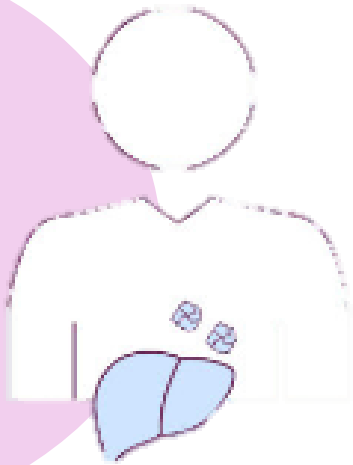
DNA do gene funcional + invólucro viral formam um **vetor**
terapêutico.

Medicamento em foco



Durante uma infusão única, muitos vetores que transportam o DNA do gene funcional entram para o corpo → fígado → **Fator VIII.**

Medicamento em foco



Células do fígado → O DNA do gene funcional dá ao corpo instruções para produzir o Fator VIII por conta própria.

Resposta e a duração do tratamento podem variar.

Algumas pessoas não experimentam benefícios com ROCTAVIAN e não é possível prever se e quanto alguém poderá se beneficiar.

Medicamento em foco

- **Indicação:** tratamento de hemofilia A grave → doentes adultos **sem antecedentes de inibidores do fator VIII e sem anticorpos detetáveis** contra o serotipo 5 do vírus adenoassociado (AAV5).
- **Forma Farmacêutica:** Solução para perfusão. Uma solução límpida, incolor a amarelo-clara, com pH de 6,9 - 7,8 e osmolaridade de 364 - 445 mOsm/l.

Medicamento em foco

- **Posologia:** 6×10^{13} genomas vetoriais por quilograma (vg/kg) de peso corporal;
- **Via de administração:** perfusão intravenosa;
- **Taxa de perfusão** de 1 ml/min (pode ser aumentada a cada 30 minutos em 1 ml/min - taxa máxima de 4 ml/min);
- **Farmacocinética:** detecção do DNA do vetor no sangue e em todas as matrizes de excreção viral avaliadas, sendo o pico das concentrações observado entre o dia 1 e 9 após a administração. O pico de concentrações do DNA do vetor foram observadas no sangue, seguida pela saliva, esperma, fezes e urina.

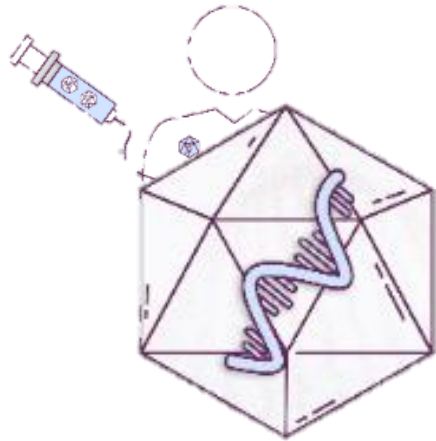
Medicamento em foco

Efeitos colaterais: náusea, fadiga, dor de cabeça, reações relacionadas à infusão, vômito e dor abdominal;

Precauções: precauções para reações relacionadas à infusão, hepatotoxicidade, eventos tromboembólicos e risco teórico de carcinoma hepatocelular;

Contraindicação: **hipersensibilidade** à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, infecções ativas (agudas ou crônicas não controladas) ou em doentes com fibrose hepática significativa conhecida ou cirrose.

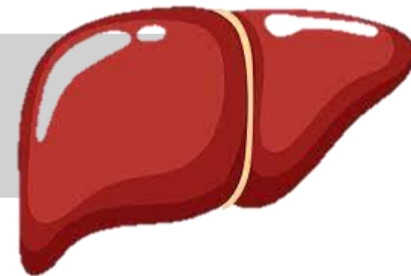
Medicamento em foco



Célula → forma SQ com
deleção de domínio B de um
fator VIII humano
recombinante (hFVIII-SQ)



Forma ativa
do fator VIII



Medicamento em foco

- Ainda não possui preço de venda definido no Brasil

Saúde baseada em evidência

Estudos clínicos → segurança e eficácia desejáveis, o desenvolvimento clínico do produto envolveu nove estudos clínicos diversos, sendo três estudos de fase III ou a fase de confirmação da eficácia.

Após a infusão do medicamento, observou-se uma redução significativa na taxa de sangramentos, e também redução no uso de fator VIII exógeno.

O Brasil → estudo de fase 3 → inclusão de pacientes brasileiros → país responsável por incluir o maior número de pacientes na pesquisa multinacional.

Saúde baseada em evidência

- Níveis de atividade do fator VIII → 6 meses
5 meses → 95% → níveis de atividade do fator VIII iguais ou superiores a 5 UI/dL.
- 5 anos de acompanhamento → 7 pacientes → todos continuaram a mostrar uma resposta clinicamente significativa ao tratamento.

Cuidado farmacêutico

- Educação em saúde;
- Farmacovigilância;
- Interpretação de exames laboratoriais;
- Armazenamento e administração do medicamento;



Considerações finais

- Hemofilia A → doença que compromete a qualidade de vida dos acometidos → episódios de sangramento grave;
- Reposição do Fator VIII → baixa adesão;
- **Roctavian®** → fornece eficácia e administração superior aos recursos terapêuticos atualmente disponíveis e reduz o risco de complicações em longo prazo