



Biogen™

Marcelo Gomes

Diretor Médico – Biogen Brasil

Perfil Biogen



Fundada em 1978



Uma das mais antigas
empresas independentes
de **Biotecnologia**



7.000 funcionários
em todo mundo

> Dois co-fundadores ganhadores do **Prêmio Nobel**



Phillip Sharp

Prêmio Nobel
de Medicina em 1993



Walter Gilbert

Prêmio Nobel
de Química em 1980



**Missão: pioneirismo em
neurociências**



**Liderança em pesquisas clínicas na
última década com foco em doenças
neurológicas graves com tratamentos
disponíveis limitados ou mesmo sem
tratamento**

- ✓ Esclerose Múltipla
- ✓ Atrofia Muscular Espinhal
- ✓ Doença de Alzheimer
- ✓ Esclerose Lateral Amiotrofica
- ✓ AVC, entre outras



Atrofia Muscular Espinal 5q (AME 5q)



- ❑ AME é uma doença neuromuscular grave
 - ❑ Maior causa genética de mortalidade em crianças até 2 anos de idade
 - ❑ Evolui com perda de função motora, sendo progressiva em todos os casos
 - ❑ Tanto a melhora quanto a estabilização da função motora são consideradas benéficas

Darras BT. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62:743-766; Farrar M. *Neurotherapeutics.* 2015, 12(2): 290-302; Wang CH, et al; Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. *J Child Neurol.* 2007;22:1027-1049

AME 5q- Aspectos Clínicos

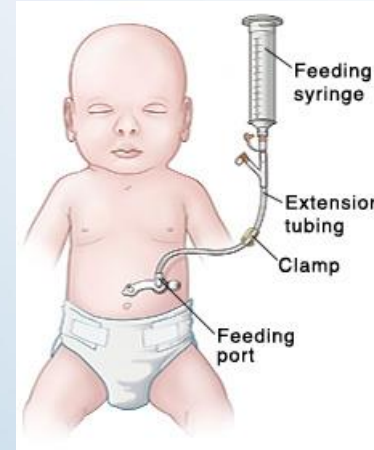
- Doença genética rara
- Herança autossômica recessiva
- Cognição preservada



MORBIDADE e MORTALIDADE



Respiratório



Gastrointestinal e nutricional

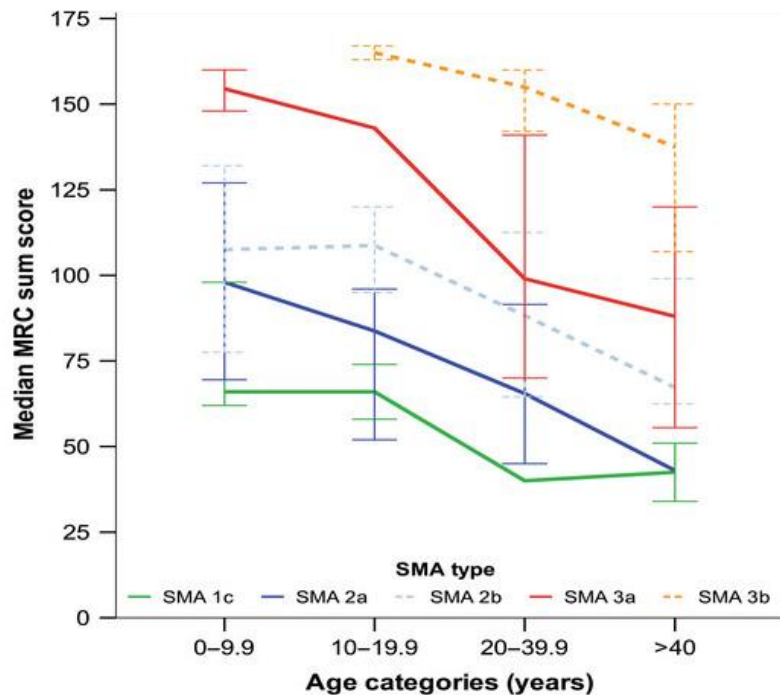


Ortopédico e motor

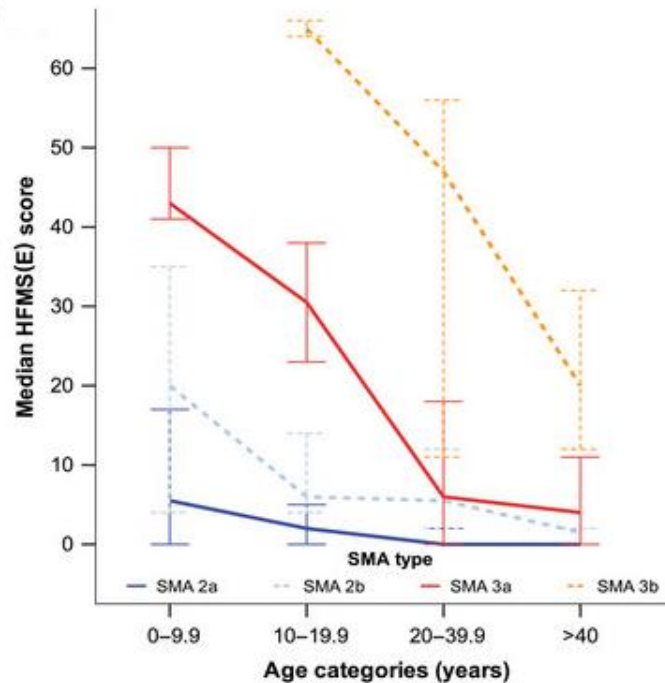
Darras BT. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62:743-766; Farrar M. *Neurotherapeutics.* 2015, 12(2): 290-302; Wang CH, et al; Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. *J Child Neurol.* 2007;22:1027-1049

AME 5q é uma doença progressiva

Força Muscular



Função Motora



Genes SMN1 e SMN2 – AME5q

PACIENTE SAUDÁVEL

SMN1



SMN2

C por T



PACIENTE COM AME 5q

SMN1



A mutação impede a expressão
do gene SMN1 ou leva
à formação de uma
proteína instável ou inativa

SMN2

C por T



AME 5q- Classificação Histórica

Gravidade do fenótipo

Classificação Tradicional	Tipo 0	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
Prevalência ao nascimento	<5%	58%	29%	13%	<5%
Classificação nos estudos clínicos	Início pré-natal	Início precoce	Início tardio		Início adulto
Idade de início dos sintomas	Nascimento	Até 6 meses	Mais que 6 meses		Mais que 18 anos
Cópias de SMN2	1	1, 2, 3	2, 3, 4	2, 3, 4	4, 5
História natural	Hipotonia e insuficiência respiratória ao nascimento	Não senta de forma independente. Óbito ou ventilação permanente antes dos dois anos	Senta de forma independente. Não anda de forma independente.	Anda independentemente, mas pode perder essa habilidade com a progressão da doença	Desenvolve fraqueza muscular
Expectativa de vida	Semanas	2 anos sem suporte respiratório	~25–30 anos	Normal	Normal

Darras BT. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62:743-766;
Farrar M. *Neurotherapeutics.* 2015, 12(2): 290-302.

Spinraza® (nusinersena)



- ❑ Primeira e única terapia modificadora de doença aprovada para Atrofia Muscular Espinhal 5q (AME).

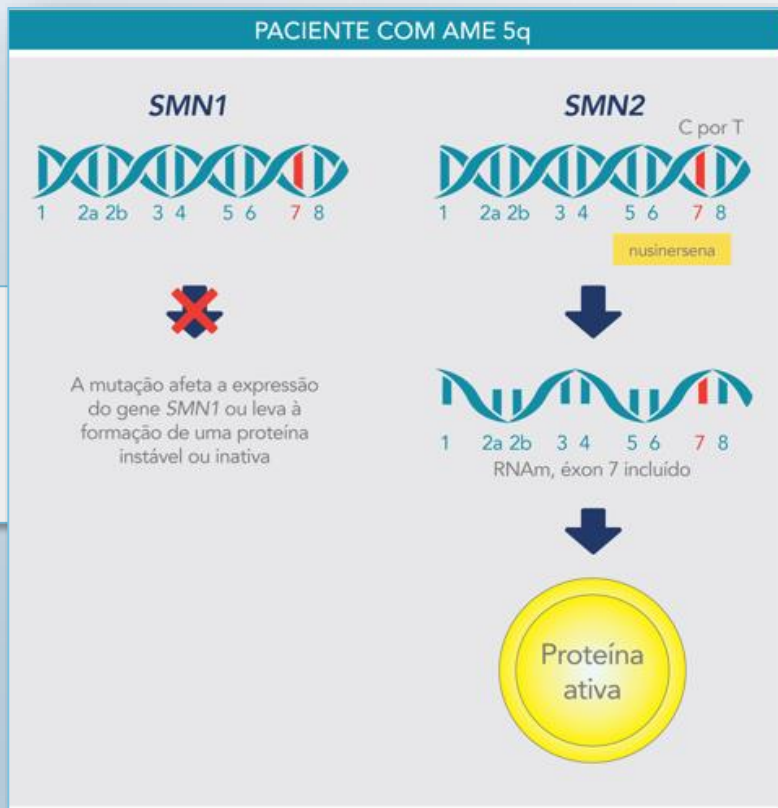
Spinraza® (nusinersena) – primeira e única terapia modificadora de doença aprovada para AME



2013	Início dos estudos clínicos com Spinraza®
Dez 2016	FDA aprova Spinraza® para pacientes diagnósticos AME 5q
Ago 2017	ANVISA aprova Spinraza® para pacientes diagnósticos AME 5q em tempo recorde (60 dias úteis)
Nov 2017	CMED publica o preço de Spinraza® (em 30 dias úteis) e o produto começa a ser nacionalizado
Mai 2018	Inicia-se a avaliação do Spinraza® pela CONITEC

Spinraza® (nusinersena)

Mecanismo de Ação

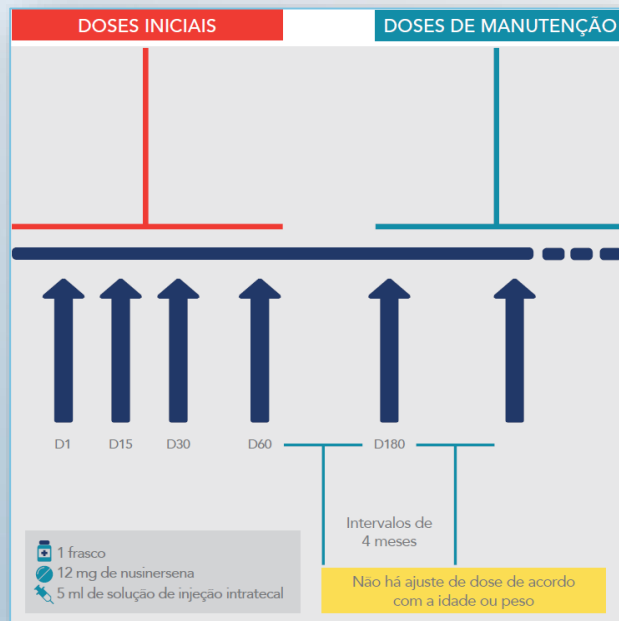


Spinraza® (nusinersena)

INDICAÇÕES:

SPINRAZA® (nusinersena) é indicado para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q

- SPINRAZA® (nusinersena) é indicado para uso intratecal por punção lombar
- Posologia
 - A necessidade de continuação da terapia dever ser revisada regularmente e considerada de forma individual, dependendo das condições clínicas do paciente e da resposta ao tratamento.



Bula aprovada do produto (ANVISA)

EFICÁCIA

- *Estudos clínicos pivotais*
- *Estudos de vida real*

Eficácia – Estudos Pivotaes



1. Resultados de eficácia e segurança obtidos durante o programa de desenvolvimento clínico de nusinersena demonstraram perfil benefício risco positivo em ampla faixa de fenótipos e populações de pacientes com AME
2. AME é uma doença grave e progressiva, que cursa com perda de função motora
 - Tanto a melhora quanto a estabilização da função motora são consideradas benéficas.
 - A magnitude e o tempo de resposta do benefício é dependente da apresentação clínica no momento do início do tratamento
 - Não é apropriado o estabelecimento de critérios uniformes de benefício para todos os pacientes;

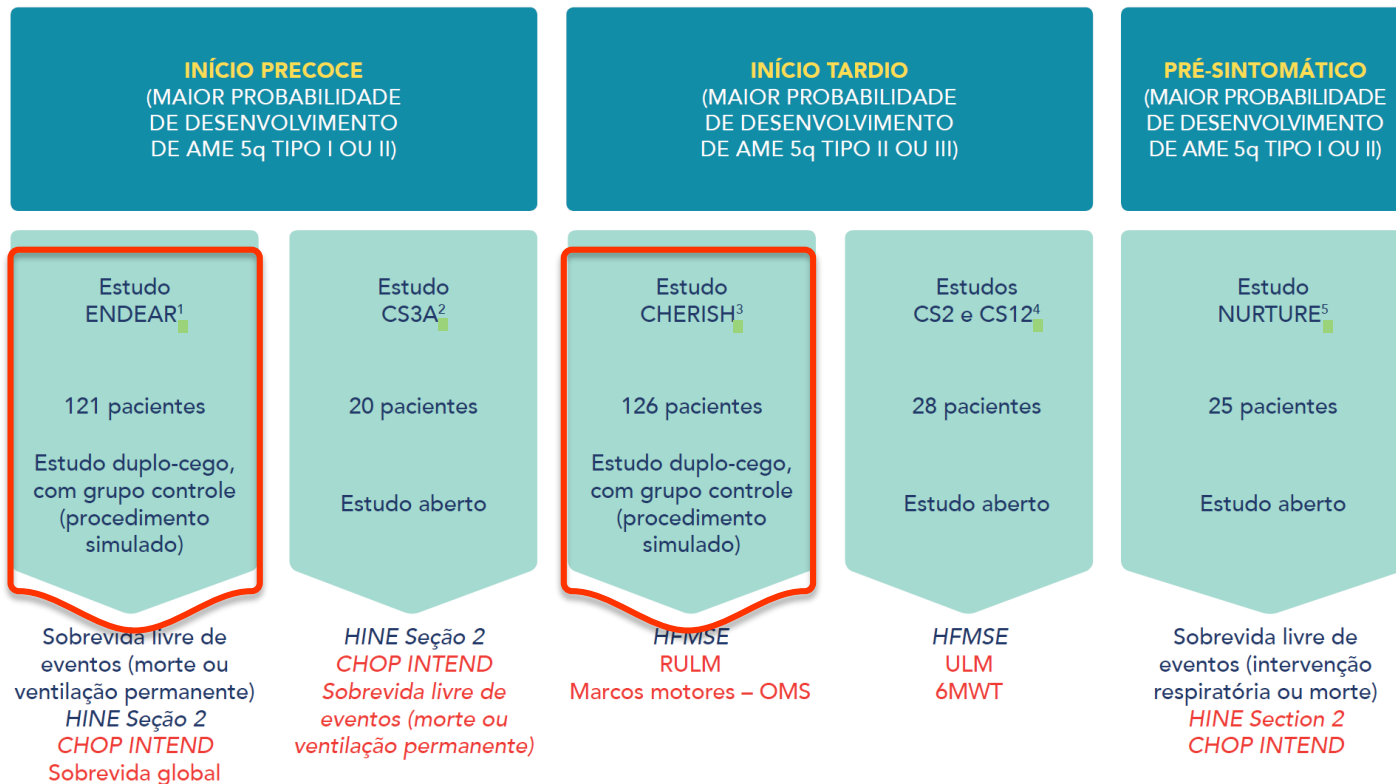
1. Finkel RS, et al. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1723-32. 2. Mercuri E, et al. *N Engl J Med* 2018;378:625-35. 3. Finkel R, Chiriboga C, Vajsaar J, et al. *Lancet*. 2016;388(10063):3017-3026. 4. Darras, BT et al. *WMS* 2016. 5. De Vivo DC, et al. *AAN* 2017. 6. Acsadi G, et al. *WMS* 2017; P.380. 7. Finkel RS, et al. *Neurology* 2014;83:81-817. 8. Kolb SJ, et al, *Ann Neurol* 2017;. 9. Kaufmann P, et al. *Neurology* 2012;79:1889-1897. 10. Mercuri E, et al. *Neuromusc Disord*. 2016;26:126-131. 11. Pera.MC, et al. *BMC Neurol*. 2017;17:39. 12. Rouault F, et al. *Neuromuscul Disord*. 2017;27:428-438. 13. Finkel, et al. *Cure SMA* 2017. 14. Mercuri, et al. *AAN* 2017. 15. Kuntz, et al. *AAN* 2017.



3. Análises de subgrupo e “ad hoc” não foram capazes de identificar populações de pacientes que não mostram melhora com a administração de nusinersena.
 - Nenhum fator consistente preditor de progressão ou deterioração foi identificado. Mesmo pacientes tratados com nusinersena que apresentaram declínio motor ainda demonstraram benefício quando comparados a pacientes do grupo controle;
 - Critérios genéricos para a restrição de uso de nusinersena em pacientes com AME não podem ser definidos do ponto de vista médico/científico.
4. A importância de continuidade da terapia é corroborada pelos resultados dos estudos ENDEAR e CHERISH
 - Novos respondedores foram identificados nas últimas visitas desses estudos.

1. Finkel RS, et al. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1723-32. 2. Mercuri E, et al. *N Engl J Med* 2018;378:625-35. 3. Finkel R, Chiriboga C, Vajsaar J, et al. *Lancet*. 2016;388(10063):3017-3026. 4. Darras, BT et al. WMS 2016. 5. De Vivo DC, et al. AAN 2017. 6. Acsadi G, et al. WMS 201; P.380. 7. Finkel RS, et al. *Neurology* 2014;83:81-817. 8. Kolb SJ, et al, *Ann Neurol* 2017;. 9. Kaufmann P, et al. *Neurology* 2012;79:1889-1897. 10. Mercuri E, et al. *Neuromusc Disord*. 2016;26:126-131. 11. Pera.MC, et al. *BMC Neurol*. 2017;17:39. 12. Rouault F, et al. *Neuromuscul Disord*. 2017;27:428-438. 13. Finkel, et al. *Cure SMA* 2017. 14. Mercuri, et al. AAN 2017. 15. Kuntz, et al. AAN 2017.

Nusinersena – Desenvolvimento Clínico



1. Finkel RS, et al. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1723-32. 2. Mercuri E, et al. *N Engl J Med* 2018;378:625-35. 3. Finkel R, Chiriboga C, Vajsaar J, et al. *Lancet*. 2016;388(10063):3017-3026. 4. Darras, BT et al. WMS 2016. 5. De Vivo DC, et al. AAN 2017. 6. Acsadi G, et al. WMS 2017; P.380. 7. Finkel RS, et al. *Neurology* 2014;83:81-817. 8. Kolb SJ, et al, *Ann Neurol* 2017;. 9. Kaufmann P, et al. *Neurology* 2012;79:1889-1897. 10. Mercuri E, et al. *Neuromusc Disord*. 2016;26:126-131. 11. Pera.MC, et al. *BMC Neurol*. 2017;17:39. 12. Rouault F, et al. *Neuromuscul Disord*. 2017;27:428-438. 13. Finkel, et al. *Cure SMA* 2017. 14. Mercuri, et al. AAN 2017. 15. Kuntz, et al. AAN 2017. 16. Bula do produto aprovada pela ANVISA

Estudo ENDEAR

Estudo
ENDEAR¹

121 pacientes

Estudo duplo-cego,
com grupo controle
(procedimento
simulado)

Sobrevida livre de
eventos (morte ou
ventilação permanente)

HINE Seção 2

CHOP INTEND

Sobrevida global

- AME de início precoce (maior probabilidade de desenvolver SMA tipo 1)
- Estudo clínico de fase 3, controlado, randomizado, duplamente cego

Critérios de inclusão

- Desenvolvimento de sinais e sintomas até os 6 meses de idade
- Idade de até 7 meses no recrutamento

Critérios de exclusão

- Saturação de O₂ menor que 96% na ausência de ventilação
- Desenvolvimento de sinais e sintomas na primeira semana de vida
- Infecção ativa, tratada ou não

ENDEAR – Eficácia

- **51%** dos pacientes tratados obtiveram a definição de respondedores de marcos motores baseados na escala HINE-2 em comparação com **0%** no grupo controle ($p < 0,0001$)
 - Proporção com melhora na pontuação total dos marcos motores: 67% x 14%
 - Proporção com piora na pontuação total dos marcos motores: 1% x 22%
- **Redução de 47%** do risco de morte ou ventilação permanente (≥ 16 horas de ventilação/dia continuamente por > 21 dias na ausência de evento reversível agudo ou traqueostomia) ($p = 0,0046$)
- Redução de **62,8%** no risco de morte ($p = 0,0041$)
- **71%** dos pacientes tratados obtiveram pelo menos 4 pontos na escala motora funcional CHOP-INTEND X 3% no grupo controle $p < 0,0001$

Estudo Pivotal - CHERISH

Estudo
CHERISH³

126 pacientes

Estudo duplo-cego,
com grupo controle
(procedimento
simulado)

HFMSE

RULM

Marcos motores – OMS

- Estudo clínico de fase 3, randomizado, duplamente cego, com grupo controle simulado,

Crítérios de inclusão

- Desenvolvimento de sinais e sintomas após os 6 meses de idade
- Idade entre 2 a 12 anos no recrutamento
- Sentar independentemente
- Nunca ter andado mais de 15 pés de forma independente

Crítérios de exclusão

- Maioria das refeições realizadas por tubo gástrico
- Escoliose grave
- Insuficiência respiratória
- Infecção ativa

CHERISH – Eficácia

- Melhora estatisticamente significativa na pontuação obtida por HFMSE entre os valores basais até o mês 15 de estudo no grupo tratado com SPINRAZA® (nusinersena) comparado ao grupo controle simulado (**3,9** vs **-1,0**; $p = 0,0000001$)
- A proporção de pacientes que atingiram novos marcos motores de acordo com a OMS no grupo tratado com SPINRAZA® (nusinersena) e grupo controle simulado foi de **19,7%** e **5,9%**, respectivamente ($p = 0,0811$).



- Estudos de vida real demonstraram eficácia em pacientes que não entrariam nos critérios dos estudos clínicos pivotais
 - Analisando um espectro amplo de pacientes com AME tipo 1, muitas crianças demonstraram melhora na função motora após 6 meses de tratamento com nusinersena, o que não é geralmente esperado dentro do curso natural da doença
 - Mesmo em estágios avançados da doença, nusinersena pode levar a melhora da função motora medida pelo CHOP INTEND
 - A diferença entre o início do tratamento e 6 meses após, tanto no CHOP INTEND como no HINE, foi estatisticamente significativa para todo o grupo ($p < 0.001$) e para os subgrupos com 2 e três cópias de SMN2 ($p < 0.001$)
 - Melhora funcional pode ser observada em pacientes com SMA tipo 1 fora da faixa dos critérios de inclusão utilizada no estudo ENDEAR

Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany.

Pechmann A¹, Langer T¹, Schorling D¹, Stein S¹, Voigt S¹, Schara U², Kölbels H², Schwartz O³, Hahn A⁴, Giese K⁴, Johannsen J⁵, Denecke J⁵, Weiß C⁶, Theophil M⁷, Kirschner J¹.

- **Programa de Acesso Expandido – Alemanha – 7 centros**
- AME tipo 1
 - Diferentemente dos estudos clínicos: pacientes de faixas etárias diferentes e diferentes estágios da doença
- Coleta de dados prospectivos, longitudinais de pacientes tratados com nusinersena
- Avaliações padronizadas incluíram CHOP-INTEND e HINE-2 realizadas antes do início do tratamento, 60 e 180 dias após o tratamento

Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany.

Pechmann A¹, Langer T¹, Schorling D¹, Stein S¹, Voigt S¹, Schara U², Kölbel H², Schwartz O³, Hahn A⁴, Giese K⁴, Johannsen J⁵, Denecke J⁵, Weiß C⁶, Theophil M⁷, Kirschner J¹.

- **Resultados**

- **61 pacientes AME tipo 1**

- Idade média 21.08m (1m-93m)
 - Após 6m de tratamento
 - 77% melhorou ≥ 4 pontos CHOP-INTEND; alteração média de 9.0 ± 8.0 pontos
 - 31.1% melhorou ≥ 2 pontos HINE-2
 - Análise por regressão revelou que a idade de início de tratamento é o principal determinante de alteração no CHOP-INTEND

Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany.

Pechmann A¹, Langer T¹, Schorling D¹, Stein S¹, Voigt S¹, Schara U², Kölbel H², Schwartz O³, Hahn A⁴, Giese K⁴, Johannsen J⁵, Denecke J⁵, Weiß C⁶, Theophil M⁷, Kirschner J¹.

- Perguntado aos pais sobre percepção de melhora ou piora na função motora após 6 meses
 - 45.9% melhora marcante
 - 47.5% leve melhora
 - 4.9% nenhuma alteração observada
 - 1.6% leve piora
- Perguntado aos pais sobre percepção de melhora ou piora na função respiratória após 6 meses
 - 26.2% melhora
 - 6.6% melhora marcante
 - 65.6% nenhuma alteração observada
 - 8.2% piora
- Não houve correlação entre percepção dos pais e alteração no CHOP-INTEND

Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany.

Pechmann A¹, Langer T¹, Schorling D¹, Stein S¹, Voigt S¹, Schara U², Kölbel H², Schwartz O³, Hahn A⁴, Giese K⁴, Johannsen J⁵, Denecke J⁵, Weiß C⁶, Theophil M⁷, Kirschner J¹.

- **Conclusão:** Analisando um espectro amplo de pacientes com AME tipo 1, muitas crianças demonstraram melhora na função motora após 6 meses de tratamento com nusinersena, o que não é geralmente esperado dentro do curso natural da doença
- Mesmo em estágios avançados da doença, nusinersena pode levar a melhora da função motora medida pelo CHOP INTEND

Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function.

Pane M¹, Palermo C¹, Messina S², Sansone VA³, Bruno C⁴, Catteruccia M⁵, Sframeli M², Albamonte E³, Pedemonte M⁴, D'Amico A⁵, Briqati G⁴, de Sanctis R¹, Coratti G¹, Lucibello S¹, Bertini E⁵, Vita G², Tiziano FD⁶, Mercuri E⁷; Italian EAP working group.

- **Uso de nusinersena por 6 meses em 104 pacientes com SMA tipo 1**
 - 5 centros - Itália
 - Idade: 3 meses a 19 anos e 9 meses
 - Número de cópias de SMN2: 1 (3); 2 (65); 3 (24); indisponível (12)
- **Após 6 meses de tratamento**
 - 55.7% melhorou ≥ 2 pontos CHOP-INTEND
 - 20.1% melhorou ≥ 2 pontos HINE
 - ≥ 2 pontos em 38% - ≥ 2 anos de idade
 - ≥ 2 pontos em 35% - ≥ 10 anos de idade
 - ≥ 4 pontos em 28% - ≥ 2 anos de idade
 - ≥ 4 pontos em 30% - ≥ 10 anos de idade

Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function.

Pane M¹, Palermo C¹, Messina S², Sansone VA³, Bruno C⁴, Catteruccia M⁵, Sframeli M², Albamonte E³, Pedemonte M⁴, D'Amico A⁵, Brigati G⁴, de Sanctis R¹, Coratti G¹, Lucibello S¹, Bertini E⁵, Vita G², Tiziano FD⁶, Mercuri E⁷; Italian EAP working group.

- A diferença entre o início do tratamento e 6 meses após, tanto no CHOP INTEND como no HINE, foi estatisticamente significativa para todo o grupo ($p < 0.001$) e para os subgrupos com 2 e três cópias de SMN2 ($p < 0.001$)
- Melhora funcional pode ser observada em pacientes com SMA tipo 1 fora da faixa dos critérios de inclusão utilizada no estudo ENDEAR

Segurança

- ❑ A segurança de nusinersena no tratamento de AME tem sido avaliada em diversos estudos clínicos finalizados e em andamento através de análise integrada de segurança do programa de estudos clínico
- ❑ A segurança de nusinersena no tratamento de AME também tem sido avaliada na experiência pós comercialização
- ❑ Nusinersena tem demonstrado perfil de risco-benefício favorável em múltiplas populações com AME

Mercuri E, Finkel RS, Farrar M, et al. Infants and children with SMA treated with nusinersen in clinical trials: an integrated safety analysis. Presented at: 2017 Annual Spinal Muscular Atrophy Conference; June 29–July 2, 2017; Orlando, FL.
Bula do produto aprovada pela ANVISA

Segurança – Análise Integrada

n (%)	Nusinersen-treated patients				Sham procedure control-treated patients
	Presymptomatic SMA	Infantile-onset SMA	Later-onset SMA	All nusinersen-treated patients	
	NURTURE n=20	ENDEAR and CS3A n=100	CS1, CS2, CS10, CS12, and CHERISH n=140	NURTURE, ENDEAR, CS3A, CS1, CS2, CS10, CS12, and CHERISH n=260	
Adverse events by Preferred Term with an incidence of >10% in nusinersen-treated patients ¹					
Pyrexia	5 (25)	59 (59)	49 (35)	113 (43)	39 (47)
Upper respiratory tract infection	8 (40)	36 (36)	50 (36)	94 (36)	25 (30)
Nasopharyngitis	4 (20)	21 (21)	33 (24)	58 (22)	15 (18)
Vomiting	0	22 (22)	33 (24)	55 (21)	8 (10)
Headache	0	0	51 (36)	52 (20)	0
Constipation	2 (10)	37 (37)	0	50 (19)	14 (17)
Back pain	0	0	44 (31)	45 (17)	0
Cough	3 (15)	15 (15)	26 (19)	44 (17)	17 (20)
Pneumonia	2 (10)	30 (30)	0	41 (16)	14 (17)
Respiratory distress	0	28 (28)	0	31 (12)	12 (14)
Scoliosis	0	11 (11)	18 (13)	29 (11)	0
Diarrhea	0	16 (16)	0	27 (10)	7 (8)
Respiratory failure	0	26 (26)	0	27 (10)	16 (19)
Post-lumbar puncture syndrome	0	0	26 (19)	26 (10)	0

AE = adverse event; SAE = serious adverse event; SMA = spinal muscular atrophy

¹The causes of death in the infantile-onset studies were all consistent with those typically observed for infantile-onset SMA (usually respiratory in nature) and considered to be unrelated to nusinersen by the study investigator

²All AEs leading to study discontinuation were events with fatal outcomes

³Investigators assessed whether an AE was related to study drug

⁴AEs included are those occurring in >10% of all patients treated with nusinersen

⁵Covers cases where an injury, poisoning, procedural, or device complication factor is significant in the medical event being reported, and includes: post-lumbar puncture syndrome; procedural pain, nausea, complication, headache, or site reaction; post-procedural swelling, complication, or discomfort

⁶Includes clinical laboratory tests, radiologic tests, physical examination parameters, and physiologic tests

⁷This class is partly based on anatomy (endocardial, myocardial and pericardial disorders, coronary artery disorders, and valve disorders) and partly on pathophysiology (neoplasms, arrhythmias, cardiac failure, congenital cardiac disorders, and cardiac signs and symptoms)

⁸Includes disorders in the handling of specific substances by the body (e.g., purine and pyrimidine metabolism disorders, inborn errors of metabolism, and lipid metabolism disorders), conditions associated with nutritional disorders in general (e.g., appetite and general nutritional disorders, vitamin-related disorders), and medical conditions that may not be associated with a specific metabolic or nutritional pathogenesis (e.g., acid-base disorders, electrolyte and fluid balance conditions)

⁹AEs included are those with an event for all patients

¹⁰An SAE was any untoward medical occurrence that resulted in death/risk of death, hospitalization/prolonged hospitalization, persistent or significant disability/incapacity, or that resulted in a congenital anomaly/birth defect

aPatients were considered to be exposed to study treatment from the time the very first dose was administered to the last day of follow-up. Mercuri et al. Infants and Children With SMA Treated With Nusinersen in Clinical Trials: An Integrated Safety Analysis. 2017 Annual Spinal Muscular Atrophy Conference.

Segurança – Análise Integrada/Experiencia pós comercialização

- Trombocitopenia e anormalidades de coagulação tem sido observadas após administração de outros oligonucleotídeo anti-senso (ASO) por via subcutânea ou endovenosa
- Toxicidade renal tem sido observadas após administração de outros oligonucleotídeo anti-senso (ASO) por via subcutânea ou endovenosa
- Experiência pós-comercialização: foram observados eventos adversos associados à administração de nusinersena por punção lombar, incluindo infecções graves e hidrocefalia

Mercuri E, Finkel RS, Farrar M, et al. Infants and children with SMA treated with nusinersen in clinical trials: an integrated safety analysis. Presented at: 2017 Annual Spinal Muscular Atrophy Conference; June 29–July 2, 2017; Orlando, FL.

Bula do produto (ANVISA)

Acesso ao Spinraza®



Spinraza® (nusinersena) está disponível em diversos países por vias de acesso formais e com cobertura ampla de indicação

- 24 países com reembolso aprovado

CONFORME INDICAÇÃO DE BULA APROVADO

- ✓ **Alemanha**
- ✓ **Austria**
- ✓ **Itália**
- ✓ **Luxemburgo**
- ✓ **Israel**
- ✓ **Japão**
- ✓ **Belgica**
- ✓ **Espanha**

COM ALGUM TIPO DE RESTRIÇÃO DE PERFIL

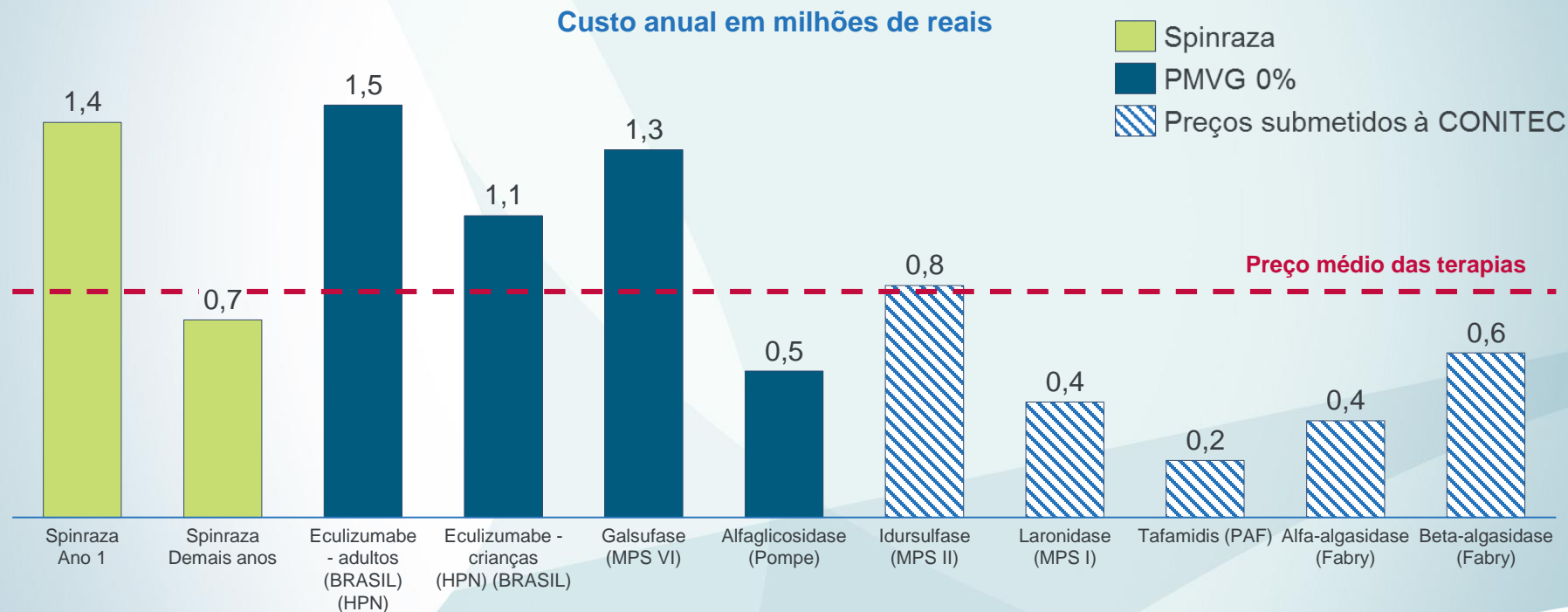
- ✓ **Australia** | Tipo I, II, IIIa (Sint*. ≤3 anos) (<18anos)
- ✓ **Suécia** | Tipo I, II, IIIa (Sint*. . ≤3anos) (<18anos)
- ✓ **Hungria** | Tipo I (<16 meses), II (<10anos), III (<18anos)
- ✓ **Noruega** | Tipo I, II, IIIa (<18anos)
- ✓ **Suiça** | Acesso amplo (Todos Tipos, <20 anos)
- ✓ **Finlândia** | Tipo I, II, IIIa (<18 anos) (*diag***. <2 anos; Sint*. <20 meses)
- ✓ **Croacia** | Tipo I, II, IIIa (<18anos)

*Sint. = Sintomas

**Diag. = Diagnóstico

Slides de suporte

Custo total de tratamento com Nusinersena (Spinraza®) estará em linha de outros tratamentos de doenças raras registrados no Brasil



Relatório CONITEC (conitec.gov.br)
Lista de preço CMED (<http://portal.anvisa.gov.br/consulta-lista-de-preco-de-medicamento>)
Bula dos produtos (ANVISA)

Uma série de fatores devem ser levados em consideração para justificar a não utilização das análises de custo efetividade como fator principal na avaliação de tecnologia em doenças raras

Contexto

Implicações

Custo Efetividade e ATS

- A análise de custo efetividade é uma ferramenta importante na análise de tecnologia em saúde (ATS)

- Entretanto, no que tange o ambiente de doenças raras existem diversas limitações que tornam essa avaliação questionável

O Caráter social

- As diversas doenças raras acometem não somente o paciente porem todo o ambiente ao seu redor

- Fatores sociais como o impacto na dinâmica familiar, custos de longo prazo atrelados à perda de produtividade e a morte precoce não são devidamente contemplados na ACE

Brasil e no Mundo

- Atualmente não existe um consenso internacional sobre a melhor alternativa para a avaliação econômica das doenças raras

- Historicamente no Brasil para a inclusão de tecnologias para doenças raras não foi considerada a utilização de modelos de custo efetividade

O conceito de avaliação de tecnologias em saúde é um dos modelos mais difundidos internacionalmente para a tomada de decisão de no ambiente da saúde

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é um conjunto de métodos que estuda as consequências de curto, médio e longo prazos da aplicação de uma tecnologia de cuidados à saúde.

Parâmetros utilizados em ATS

Clínicos

Eficácia
Segurança
Qualidade de vida

Econômicos

Impacto Orçamentário
Custo Minimização

Custo Utilidade
Custo Efetividade

A análise de custo efetividade é uma ferramenta que torna possível a comparação entre o benefício clínico e os custos envolvidos na adoção de um tratamento em comparação à um outro já existente

Analise de custo efetividade (ACE)

- Avaliar e comparar duas tecnologias de saúde
- Compara ganho de utilidade vs custos associados
- É uma maneira de comparar de maneira padronizado uma nova tecnologia à já existente no Sistema de saúde
- Medidas de utilidade pode ser
 - Anos de Vida (LY)
 - Anos de vida justado à qualidade (QALY)
- Custos considerados na analise
 - Custos médicos diretos
 - Custos médicos indiretos
 - Custos indiretos

Matrix de Custo Efetividade

Menor efetividade	Realizar análise de custo-efetividade	Recusar sem necessidade de análise	Recusar sem necessidade de análise
	Aceitar sem necessidade de análise	Arbitrário, depende da disposição do sistema em ter outra opção terapêutica	Recusar sem necessidade de análise
	Aceitar sem necessidade de análise	Aceitar sem necessidade de análise	Realizar análise de custo-efetividade
	Menor custo	Custo igual	Maior custo

O QALY (Anos de vida ajustados qualidade) é o parâmetro utilizado para se padronizar a mensuração do benefício clínico que uma determinada tecnologia de saúde trás para o paciente

A Razão de custo efetividade incremental (RCEI) é o parâmetro que torna possível a definição de uma linha de referencia para decisões positivas e negativas de incorporação de tecnologias em saúde

¹ Custo acumulado com gastos médicos diretos e indiretos ao longo do período de análise

² Numero de QALYs acumulados ao longo do período de análise

Razão de custo efetividade incremental (RCEI)

- A avaliação de custo efetividade é requerida no processo de incorporação de tecnologias de diversos órgãos internacionais incluindo a CONITEC
- A Razão de custo efetividade incremental (RCEI) é um dos principais parâmetros para a tomada de decisão
- Apesar de nem sempre publicamente definidos, o RCEI tomado como referencia para um incorporação de tecnologia varia de 1 a 3 PIB per capita

Definição do problema

O SUS deveria cobrir o tratamento A em Detrimento do tratamento B existente?

Tratamento A

Custos (C'a)¹
QALY (Q'a)²

Tratamento B

Custos (C'b)¹
QALY (Q'b)²

Comparação entre tratamentos

Custos Incrementais = C'a - C'b

QALYs Incrementais = Q'a-Q'b

RCEI

RCEI = Custos Incrementais/QALYs Incrementais

O RCEI nada mais é que o valor monetário para a adição de um QALY ao se adotar o tratamento A em comparação ao tratamento B

A utilização de análises de custo efetividade para doenças raras traz consigo um série de limitações, tornando a escolha deste critério para a decisão de incorporar ou não uma tecnologia questionável

ACE e Doenças Raras/Órfãs

Recomenda-se que a avaliação de tecnologias em saúde (ATS) em doenças raras leve em consideração não somente a análise de custo efetividade por algumas questões

Clínica

- Tamanho reduzido de testes clínicos devido a incidência baixa ou envolvendo crianças
- Dificuldade de mensuração dos benefícios clínicos

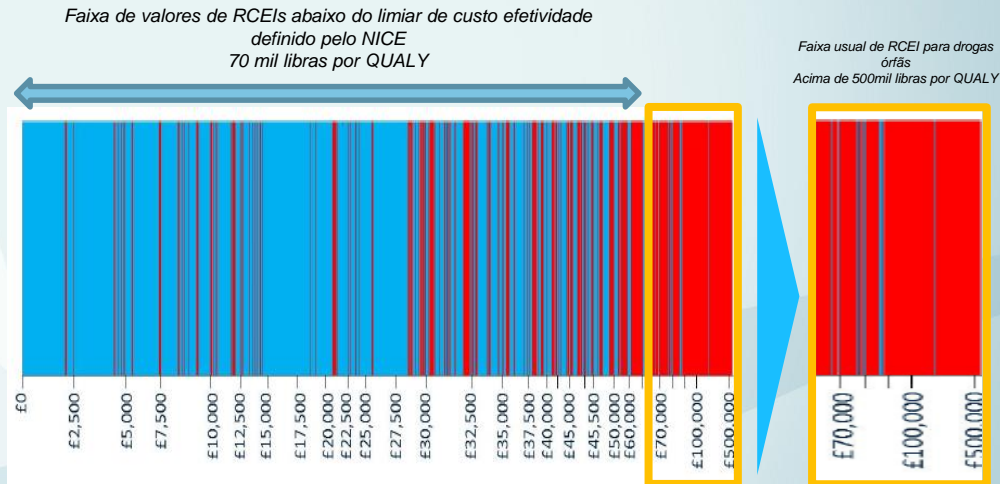
Econômica

- Indisponibilidade de outras alternativas de tratamento levando a uma comparação vs tratamentos paliativos
- Quantificação dos custos de longo prazo no tratamento de um paciente uma vez que sem o tratamento a expectativa de vida é reduzida

Resultado











As dificuldades clínicas e econômicas na avaliação de tecnologia em saúde das doenças raras resultam valores de RCEIs não compatíveis com os mesmos para enfermidades não raras.

Com isto, a utilização da custo efetividade como medida de tomada de decisão em incorporação de tecnologia de doenças raras se torna pouco racional



Análise das decisões de incorporação do NICE (Reino Unido) com base no valor do RCEI

Internacionalmente, não existe um consenso tanto no que envolve uma linha de referência para o RCEI tanto para os modelos a serem utilizados para doenças raras

	Reino unido	Alemanha	França	Suécia	Holanda
Autoridade de ATS	NICE	G-BA / IQWiG	HAS	Pharmaceutical Benefits Board (LFN/ TLV)	Ministério da Saúde, Bem estar e esporte
Limiar de custo efetividade					
	£100,000/QALY			€35,000-€100,000/QALY Presumido de experiências anteriores	€80,000/QALY Presumido, em discussão
Limiar de impacto orçamentário					
	£20m por ano	€50m por ano	€30m por ano		
Outros fatores levados em consideração	<ul style="list-style-type: none"> • Impacto ao paciente/família • Outros benefícios além de saúde/social 	<ul style="list-style-type: none"> • Sem referência oficial 	<ul style="list-style-type: none"> • Severidade/Risco de morte • Falta de alternativa terapêutica 	<ul style="list-style-type: none"> • Princípio da dignidade humana • Princípio da solidariedade vs. necessidades • Princípio da custo efetividade 	<ul style="list-style-type: none"> • Sem referência oficial

A CONITEC em suas ultimas decisões relacionadas às doenças raras dispensou a utilização de modelos de custo efetividade, principalmente considerando as demandas internas do próprio ministério

Molécula	Doença	Situação	Custo Efetividade
Taliglucerase alfa (Uplyso) - 2014	Doença de Gauche	Submissão Interna Incorporado ao SUS	Não Avaliado
Laronidase (Aldurazyme) – 2017	MPS I	Submissão Interna Incorporado ao SUS	Não Avaliado
Idursufase (Elaprase) - 2017	MPS II	Submissão Interna Incorporado ao SUS	Não Avaliado
Tafamidis (vydaquel) – 3Q17	TTR-FAP	Submissão Empresa Farmacêutica Incorporado ao SUS	Avaliado RCEI ~950k/QALY
Agalsidase alfa (Replagal) – 4Q17 Agalsidase beta (fabrazyme) – 4Q17	Doença de Fabre	Submissão Sociedade Consulta Pública	Não Avaliado
Alfaelosulfase (Vimizim) - 2Q18	MPS IVA	Submissão Empresa Farma Em Avaliação	Informação não disponível
Galsufase (Naglazyme) - 2Q18	MPS VI	Submissão Empresa Farma Em Avaliação	Informação não disponível
Nusinersena (Spinraza) – 2Q18	SMA	Submissão Interna e Empresa Farma Em Avaliação	Informação não disponível
Eculizumab (Soliris) – 2Q18	HPN	Submissão Interna** Em Avaliação	Informação não disponível