



**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

# AME 5q- Aspectos Clínicos

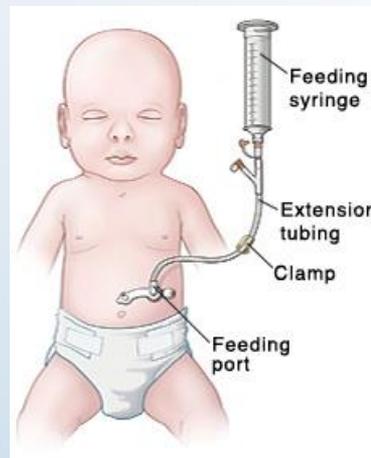
- Doença genética rara
- Herança autossômica recessiva
- Cognição preservada



## MORBIDADE e MORTALIDADE



Respiratório



Gastrointestinal e nutricional

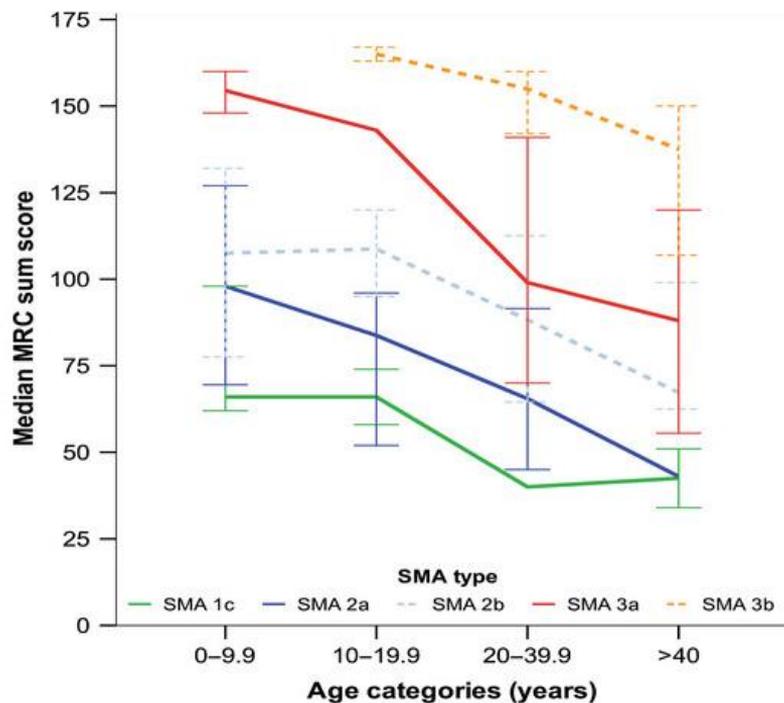


Ortopédico e motor

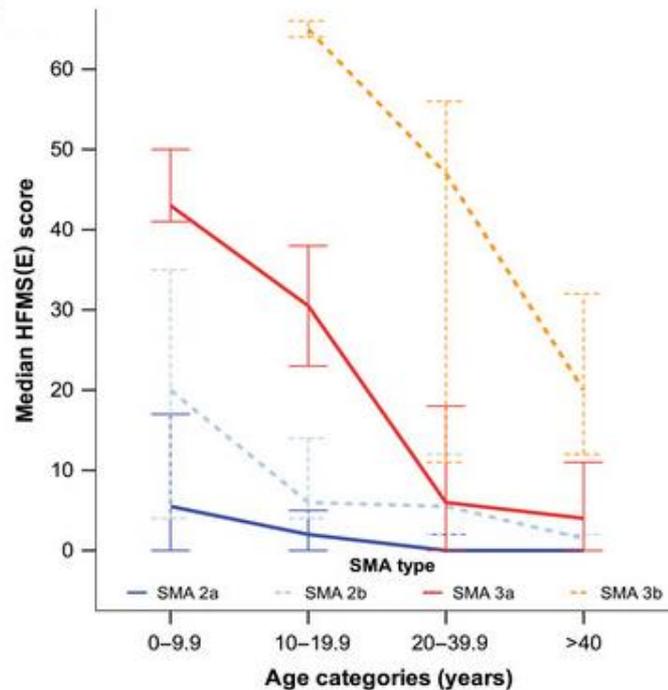
Darras BT. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62:743-766; Farrar M. *Neurotherapeutics.* 2015, 12(2): 290-302; Wang CH, et al; Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. *J Child Neurol.* 2007;22:1027-1049

# AME 5q é uma doença progressiva

## Força Muscular



## Função Motora



# Genes SMN1 e SMN2 – AME5q

## PACIENTE SAUDÁVEL

*SMN1*



*SMN2*



## PACIENTE COM AME 5q

*SMN1*



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

*SMN2*



# 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 ( <b>60 dias úteis</b> )
Nov 2017	CMED publica o preço de Spinraza® ( <b>em 30 dias úteis</b> ) e o produto começa a ser nacionalizado
Mai 2018	Inicia-se a avaliação do Spinraza® pela CONITEC

# Spinraza® (nusinersena)

## Mecanismo de Ação

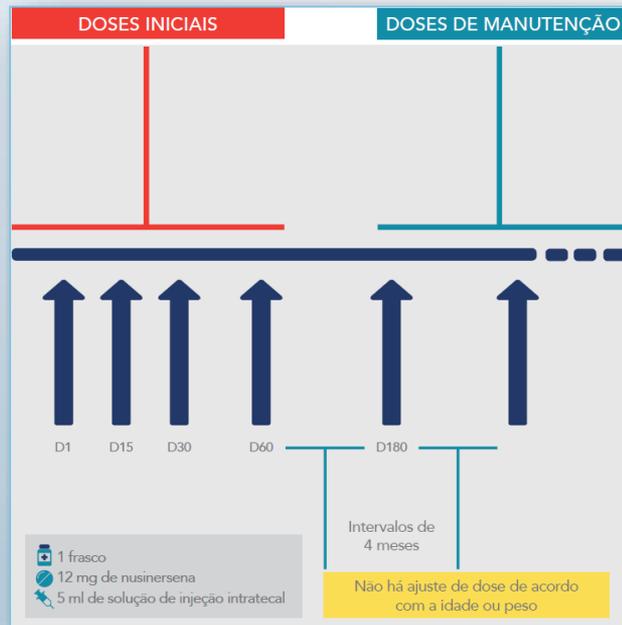


# Spinraza® (nusinersena)

## 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 Pivotalis



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;

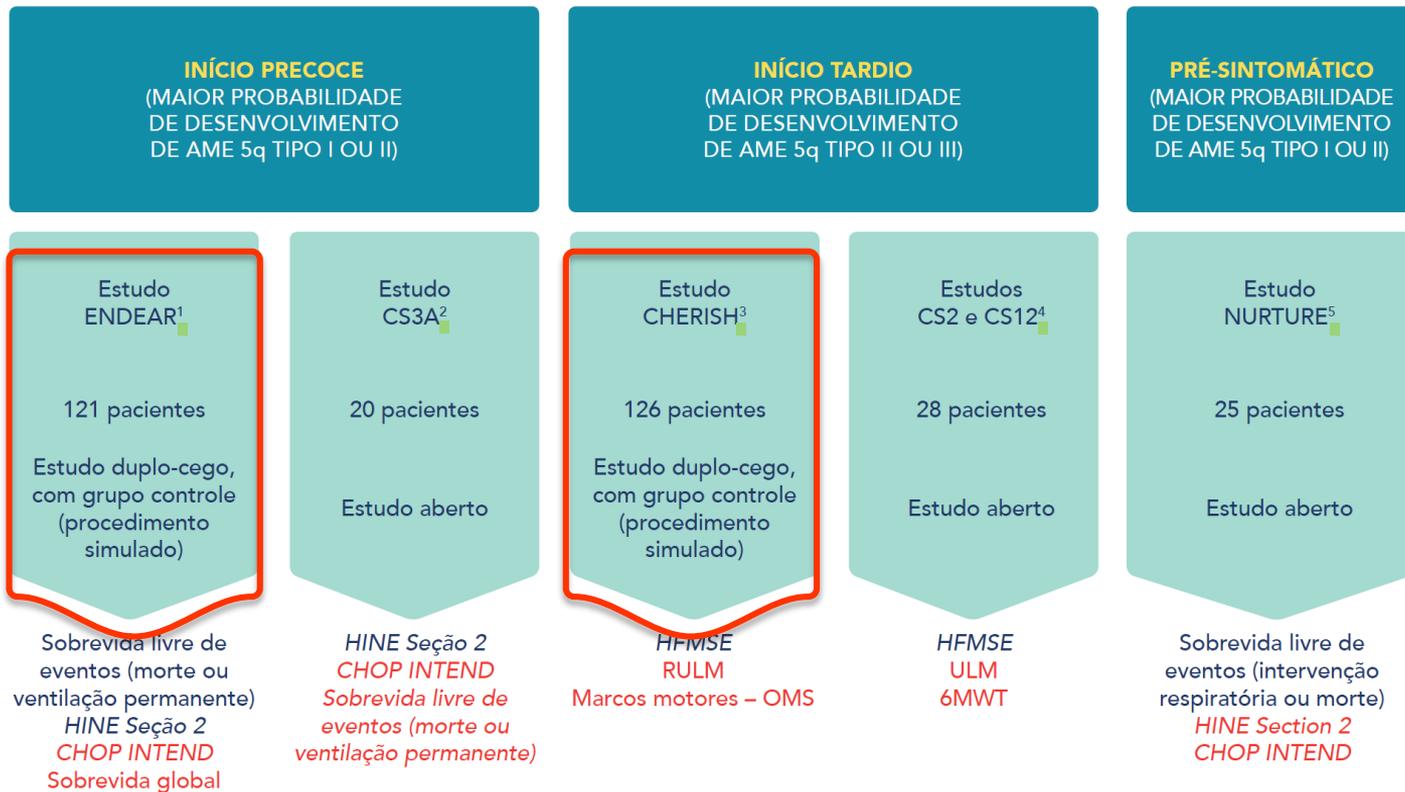
1. Finkel RS, et al. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1723-32. 2. Mercuri E. et al. *N Engl J Med* 2018;378:625-35. 3. Finkel R, Chiriboga C, Vajsar J, et al. *Lancet*. 2016;388(10063):3017-3026. 4. Darras, BT et al. *WMS* 2016. 5. De Vivo DC, et al. *AAN* 2017. 6. Acsadi G, et al. *WMS* 201; P.380. 7. Finkel 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.



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, Vajsar 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, Vajsar 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 Neural* 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 Neural*. 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  
ENDEAR<sup>1</sup>

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 O<sub>2</sub> 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 ( $\geq 16$  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  
CHERISH<sup>3</sup>

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,

## **CrITÉRIOS 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

## **CrITÉRIOS 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 ( $p = 0,0811$ ).

# Eficácia – Estudos de vida real



- 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 A<sup>1</sup>, Langer T<sup>1</sup>, Schorling D<sup>1</sup>, Stein S<sup>1</sup>, Voigt S<sup>1</sup>, Schara U<sup>2</sup>, Kölbl H<sup>2</sup>, Schwartz O<sup>3</sup>, Hahn A<sup>4</sup>, Giese K<sup>4</sup>, Johannsen J<sup>5</sup>, Denecke J<sup>5</sup>, Weiß C<sup>6</sup>, Theophil M<sup>7</sup>, Kirschner J<sup>1</sup>.

- **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 A<sup>1</sup>, Langer T<sup>1</sup>, Schorling D<sup>1</sup>, Stein S<sup>1</sup>, Vogt S<sup>1</sup>, Schara U<sup>2</sup>, Kölbel H<sup>2</sup>, Schwartz O<sup>3</sup>, Hahn A<sup>4</sup>, Giese K<sup>4</sup>, Johannsen J<sup>5</sup>, Denecke J<sup>5</sup>, Weiß C<sup>6</sup>, Theophil M<sup>7</sup>, Kirschner J<sup>1</sup>.

### • Resultados

#### • 61 pacientes AME tipo 1

- Idade média 21.08m ( 1m-93m)
- Após 6m de tratamento
  - 77% melhorou  $\geq 4$  pontos CHOP-INTEND; alteração média de  $9.0 \pm 8.0$  pontos
  - 31.1% melhorou  $\geq 2$  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 A<sup>1</sup>, Langer T<sup>1</sup>, Schorling D<sup>1</sup>, Stein S<sup>1</sup>, Voigt S<sup>1</sup>, Schara U<sup>2</sup>, Kölbel H<sup>2</sup>, Schwartz O<sup>3</sup>, Hahn A<sup>4</sup>, Giese K<sup>4</sup>, Johannsen J<sup>5</sup>, Denecke J<sup>5</sup>, Weiß C<sup>6</sup>, Theophil M<sup>7</sup>, Kirschner J<sup>1</sup>.

- 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 e alteração no CHOP-INTEND

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

Pechmann A<sup>1</sup>, Langer T<sup>1</sup>, Schorling D<sup>1</sup>, Stein S<sup>1</sup>, Voigt S<sup>1</sup>, Schara U<sup>2</sup>, Kölbel H<sup>2</sup>, Schwartz O<sup>3</sup>, Hahn A<sup>4</sup>, Giese K<sup>4</sup>, Johannsen J<sup>5</sup>, Denecke J<sup>5</sup>, Weiß C<sup>6</sup>, Theophil M<sup>7</sup>, Kirschner J<sup>1</sup>.

- **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 M<sup>1</sup>, Palermo C<sup>1</sup>, Messina S<sup>2</sup>, Sansone VA<sup>3</sup>, Bruno C<sup>4</sup>, Catteruccia M<sup>5</sup>, Sframeli M<sup>2</sup>, Albamonte E<sup>3</sup>, Pedemonte M<sup>4</sup>, D'Amico A<sup>5</sup>, Briqati G<sup>4</sup>, de Sanctis R<sup>1</sup>, Coratti G<sup>1</sup>, Lucibello S<sup>1</sup>, Bertini E<sup>5</sup>, Vita G<sup>2</sup>, Tiziano FD<sup>6</sup>, Mercuri E<sup>7</sup>; 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  $\geq 2$  pontos CHOP-INTEND
  - 20.1% melhorou  $\geq 2$  pontos HINE
    - $\geq 2$  pontos em 38% -  $\geq 2$  anos de idade
    - $\geq 2$  pontos em 35% -  $\geq 10$  anos de idade
    - $\geq 4$  pontos em 28% -  $\geq 2$  anos de idade
    - $\geq 4$  pontos em 30% -  $\geq 10$  anos de idade

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

Pane M<sup>1</sup>, Palermo C<sup>1</sup>, Messina S<sup>2</sup>, Sansone VA<sup>3</sup>, Bruno C<sup>4</sup>, Catteruccia M<sup>5</sup>, Sframeli M<sup>2</sup>, Albamonte E<sup>3</sup>, Pedemonte M<sup>4</sup>, D'Amico A<sup>5</sup>, Briqati G<sup>4</sup>, de Sanctis R<sup>1</sup>, Coratti G<sup>1</sup>, Lucibello S<sup>1</sup>, Bertini E<sup>5</sup>, Vita G<sup>2</sup>, Tiziano FD<sup>6</sup>, Mercuri E<sup>7</sup>; 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

# Segurança – Análise Integrada

n (%)	Nusinersen-treated patients				Sham procedure control-treated patients n=83
	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	
<b>Adverse events by Preferred Term with an incidence of &gt;10% in nusinersen-treated patients<sup>a</sup></b>					
Pyrexia	5 (25)	59 (59)	49 (35)	113 (43)	39 (47)
Upper respiratory tract infection	8 (40)	38 (38)	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

<sup>a</sup>The 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

<sup>b</sup>All AEs leading to study discontinuation were events with fetal outcomes

<sup>c</sup>Investigators assessed whether an AE was related to study drug

<sup>d</sup>AEs included are those occurring in >10% of all patients treated with nusinersen

<sup>e</sup>Covers 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

<sup>f</sup>Includes clinical laboratory tests, radiologic tests, physical examination parameters, and physiologic tests

<sup>g</sup>This 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)

<sup>h</sup>Includes 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)

<sup>i</sup>AEs included are those with an event for all patients

<sup>j</sup>An 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

<sup>a</sup>Patients 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/Experiência 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)

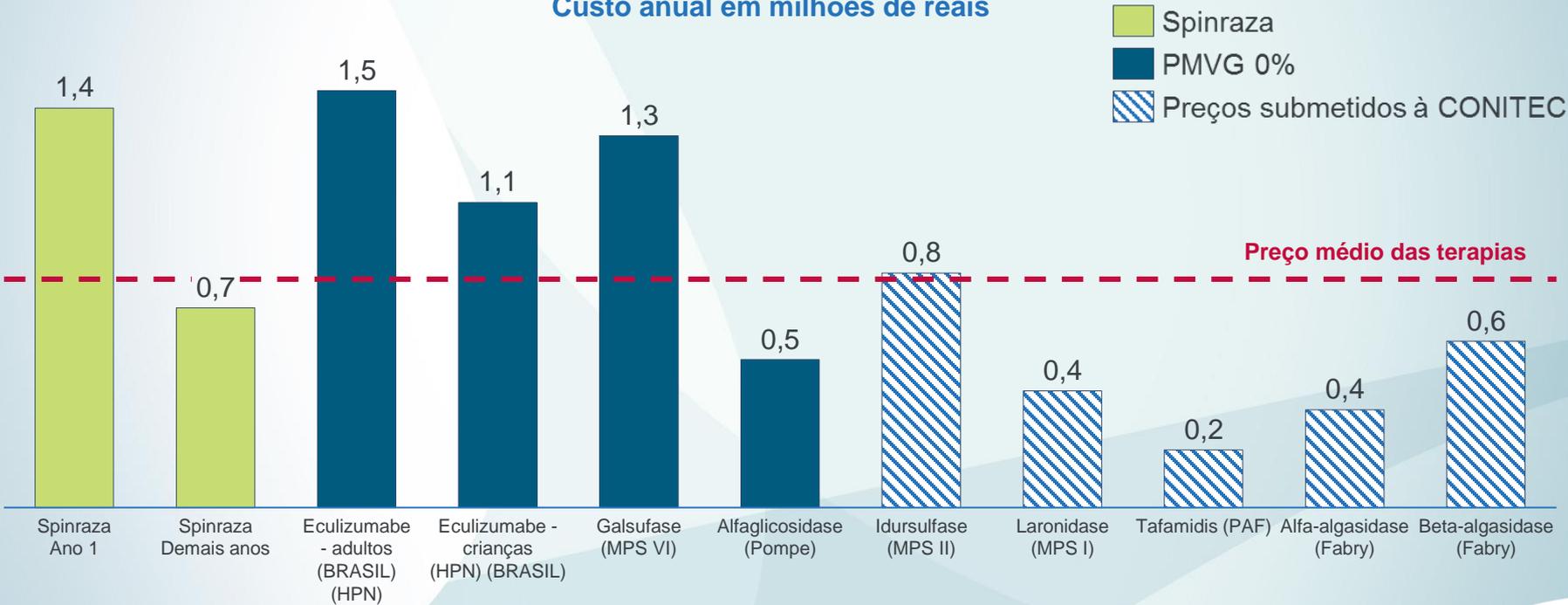
\*Sint. = Sintomas

\*\*Diag. = Diagnóstico

# Slides de suporte

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

Custo anual em milhões de reais



- Spinraza
- PMVG 0%
- Preços submetidos à CONITEC

Relatório CONITEC ([conitec.gov.br](http://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)

O Caráter social

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

Brasil e no Mundo

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

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

- 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

- 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

## Análise 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 análise
  - Custos médicos diretos
  - Custos médicos indiretos
  - Custos indiretos

## Matrix de Custo Efetividade

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

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

<sup>1</sup> Custo acumulado com gastos médicos diretos e indiretos ao longo do período de análise

<sup>2</sup> 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)<sup>1</sup>  
QALY (Q'a)<sup>2</sup>

### Tratamento B

Custos (C'b)<sup>1</sup>  
QALY (Q'b)<sup>2</sup>

## Comparação entre tratamentos

Custos Incrementais = C'a - C'b

QALYs Incrementais = Q'a - Q'b

## RCEI

$RCEI = \text{Custos Incrementais} / \text{QALYs Incrementais}$

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

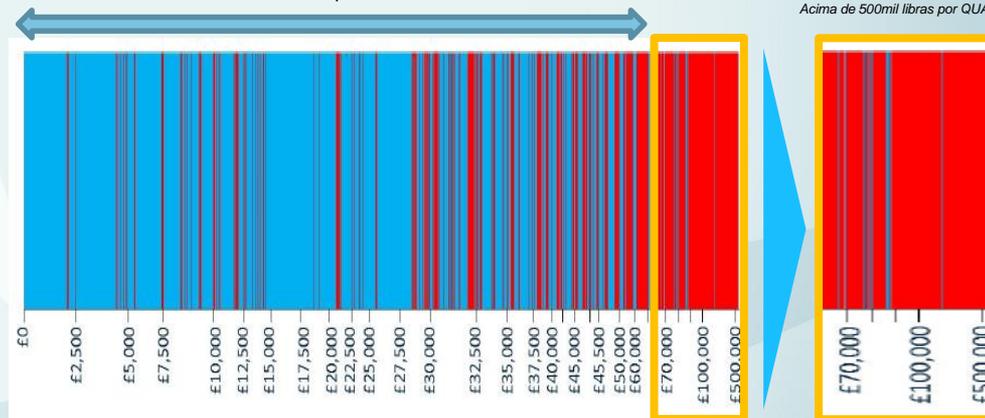
- Indisponibilidade de outras alternativas de tratamento levando a uma comparação vs tratamentos paliativos
- Quantificação dos custos de longo prazo no tratamento de um paciente uma vez que sem o tratamento a expectativa de vida é reduzida

## 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

Faixa de valores de RCEIs abaixo do limiar de custo efetividade definido pelo NICE  
70 mil libras por QALY

Faixa usual de RCEI para drogas órfãs  
Acima de 500mil libras por QALY



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

Recomendações Positiva  
Recomendações Negativas

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

# 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