

Atrofia Muscular Espinhal



Doença genética de herança autossômica recessiva no gene SMN1 cromossoma 5q13 (deleção do éxon 7).

Deficiência da proteína SMN, com degeneração do neurônio motor do corno anterior da medula e porção inferior do tronco cerebral.

- Diferentes formas de apresentação
- Tipo I 95% casos.
- Tipo II e III formas mais brandas e apresentação mais tardia (infância ainda)
- Tipo IV acomete adultos

ECR	População	Desfechos	Resultados
ENDEAR CS3B 2017	121 pacientes Início sintomas até 7 meses de idade e antes dos 6 meses (exceto 1ª semana) Compatível com Tipo I	Resposta marcos motores Sobrevida livre de eventos	Análise interina e interrupção precoce Resposta marcos motores: 51% vs 0% Sobrevida sem eventos: HR 0,53 (0,32 – 0,89; p 0,0046) Sobrevida global: HR 0,37 (0,18 a 0,77; p0,004) Incidência de eventos adversos semelhantes nos dois grupos
CHERISH 2018	126 pacientes entre 2 e 12 anos, com diagnóstico de início tardio após 6 meses Expectativa de vida superior a 2 anos Excluídos pacientes com suporte ventilatório ou nutrição enteral Compatível com Tipo II e III	Resposta motora Escala funcional HFMSE após 15 meses Proporção de doentes que atingiram uma melhoria de pelo menos 3 pontos em relação aos valores iniciais	4,0 (IC 95%: 2,9; 5,1) p=0,0000002 vs -1,9 (IC 95%: -3,8; 0,0) 57,3% vs 20,5%

Populações estudadas

- AME com início dos sintomas após a 1ª semana e até 6 meses e diagnóstico até os 7 meses (compatível com Tipo I) e que não necessitaram de suporte ventilatório.
- AME de início dos sintomas após 6 meses de idade (compatível com Tipo II ou III) com idade entre 2 e 12 anos, sem necessidade de suporte ventilatório ou de nutrição enteral e com expectativa de vida superior a 2 anos
- **Para qualquer outra população não existem evidências**
- **Sua utilização em pacientes com outras características não tem suporte científico necessário, devendo ocorrer apenas em ambiente de pesquisa**
- **Não existe ainda evidência sobre a eficácia a longo prazo**

Agências de ATS

- Reino Unido: iniciou processo de ATS deste medicamento em 2018
- CADTH: incorporou com:

Critérios

- de inclusão (2 cópias do gene SMN2, Tipo I), de exclusão (VM permanente) e de continuidade de tratamento (desfechos e necessidade de V

Preço Fábrica R\$297.009,20	Preço RJ com ICMS 20% R\$382.960,90
1º ano de tratamento: 1.782.054,00	1º ano de tratamento: 2.297.760,00
Anos subsequentes: 891.027,00	Anos subsequentes: 1,148.882,70

Condições:

- substancial redução do preço
- Cuidado por especialista com experiência
- Coleta de evidências de mundo real

Administração intratecal

Apresentação frasco ampola com 5 ml / 12 mg
2,4mg / ml

Posologia:

12 mg nos dias 0, 14, 28 e 63

Após, a cada 120 dias

Impacto orçamentário

- Prevalência da AME / Orphanet
Tipo I e Tipo II: 1 a 9 casos / 100 mil pessoas (cada)
Tipo III e IV: 1 a 9 casos / 1 milhão pessoas (cada)

População SS: 47.152.579 beneficiários

Portanto impacto / ano

Tipo 1: 272 a 4.243 pacientes = 625 milhões a 9 bi 749 milhões

Tipo 2: 272 a 4.243 pacientes = 625 milhões a 9 bi 749 milhões

Tipo 3: 47 a 423 pacientes = 108 milhões a 972 milhões

Tipo IV: 47 a 423 pacientes = 108 milhões a 972 milhões

Total dos 4 tipos: 638 a 9.332 pacientes

1, 6 bilhões a 23, 4 bilhões / ano

Preço Fábrica R\$297.009,20	Preço RJ com ICMS 20% R\$382.960,90
1º ano de tratamento: 1.782.054,00 Anos subsequentes: 891. 027,00	1º ano de tratamento: R\$2.297.760,00 Anos subsequentes: R\$1,148.882,70

Eculizumabe

- Hemoglobinúria paroxística noturna
- Síndrome Hemolítico Urêmica atípica

ESTUDO	População	Desfechos
TRIUMPH ecr Solirispor 52 sem X placebo	87 pacientes com HPN que receberam pelo menos 4 transfusões no ano anterior + pelo menos 10% células HPN por citometria de fluxo + plaquetas pelo menos 100 mil /microlitro	Primários: Estabilização da hemoglobina evitando transfusão concentrado de hemácias por 26 sem Necessidade de transfusão de sangue Secundários: fadiga e QV
SHEPHERD FASE II não controlado	97 pacientes com HPN com pelo menos 1 transfusão nos 24 meses precedentes e apresentando pelo menos 30mil plaquetas / microlitro	

Quadro 3: Resultados de eficácia C04-001 e C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Valor P	Soliris N = 97	Valor de p
Percentagem de doentes com níveis de hemoglobina estabilizados no final do estudo	0	49	< 0,001	N/A	
Concentrados de eritrócitos transfundidos durante o tratamento (mediana)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Nenhuma necessidade de transfusão durante o tratamento (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Níveis da LDH no final do estudo (mediana, U/l)	2.167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC da LDH no final do estudo (mediana, U/l x Dia)	411.822	58.587	< 0,001	-632.264	< 0,001
Hemoglobina livre no final do estudo (mediana, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fadiga (dimensão do efeito)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Os resultados do estudo C04-002 referem-se a comparações dos valores antes *versus* depois do tratamento.

Eculizumabe para HPN

Não há estudos de longo prazo

Apenas 1 ECR, com alto risco de viés de seleção e atrito

Estudo não controlado com alto risco de vieses e 38,5% dos pacientes tiveram pelo menos 1 evento adverso grave (20,5% infecções graves)

Não há estudos em pacientes que evoluem com anemia aplástica ou mielodisplásica

O tratamento em crianças se baseia em estudo aberto envolvendo 7 crianças por 12 semanas

Não há respostas para desfechos relevantes como sobrevida global, eventos trombóticos não fatais etc.

Aumenta a suscetibilidade a infecção meningocócica

ECULIZUMAB (SOLIRIS)

Para Hemoglobinúria paroxística noturna em adultos

Fase inicial:

600mg/semana/4 semanas

Fase de manutenção:

900 mg na 5ª semana:

900 mg a cada 14 dias:

Para SMU adultos

Fase inicial:

900 mg/semana/ 4 semanas

Fase de manutenção:

1.200 mg na 5ª semana:

1200 mg a cada 14 dias:

Nos doentes pediátricos com HPN e SHUa com peso corporal inferior a 40 kg, o regime posológico do Soliris consiste em:

Peso Corporal do Doente	Fase Inicial	Fase de Manutenção
30 a <40 kg	600 mg por semana x 2	900 mg na semana 3; seguidos de 900 mg a cada 2 semanas
20 a <30 kg	600 mg por semana x 2	600 mg na semana 3; seguidos de 600 mg a cada 2 semanas
10 a <20 kg	600 mg por semana x 1	300 mg na semana 2; seguidos de 300 mg a cada 2 semanas
5 a <10 kg	300 mg por semana x 1	300 mg na semana 2; seguidos de 300 mg a cada 3 semanas



	HPN	SHU
Impacto por Adulto	4 sem: 138.328,00 5ª sem: 51.873,00 Depois, a cada 15 dias: 51.873,00 Total em 1 ano (52 semanas) Valor privado: 1.435.153,00 (PF) RJ ICMS 20% 1.722.183,00 (+ tx comercialização variável)	4 sem: 206.640,00 5ª sem: 68.879,00 Depois, a cada 15 dias: 68.879,00 Total em 1 ano (52 semanas) Valor privado: 2.303.967,00 (+ tx comercialização variável)
Impacto por Criança (igual para as 2 doenças)	30 < 40 kg Total em 1 ano: 1.360.382,00 1.632.458,00 (RJ) 20 < 30 kg Total em 1 ano: 93.577,00 112.293,00 (RJ) 10 < 20 kg Total em 1 ano: 482.138,00 578.565,00 (RJ)	5 < 10 kg Total em 1 ano: 327.164,00 392.597,00 (RJ) Média 678.978,25 / ano

Impacto na SS com 47. 154.579 beneficiários



HPN

Prevalência (Orphanet): 1 a 9 / milhão = 47 a 424 pacientes

Considerando 90% adultos e 10% crianças e adolescentes

42 a 382 adultos = 72,3 a 658 milhões / ano

5 a 42 crianças: 3,4 a 28,5 milhões Total =

Total = 75,7 a 686,5 milhões / ano

SHU Atípica

Prevalência Orphanet 1 a 9 / milhão = 47 a 424 pacientes

Considerando 60% adultos e 40 % crianças

28 a 254 adultos = 64,5 a 585 milhões / ano

19 a 102 crianças = 12,9 a 69,3 milhões / ano

Total = 77,4 a 654,3 milhões / ano

Eculizumabe total das 2 indicações:

153,1 milhões a 1,34 bilhões / ano