

SPZ-LA-0315a



Biogen™

Diretoria Médica
Biogen Brasil

Rio de Janeiro, RJ
Outubro de 2018

Material exclusivamente informativo para uso interno do COSAÚDE / ANS e sem caráter promocional. Proibida sua reprodução não autorizada

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

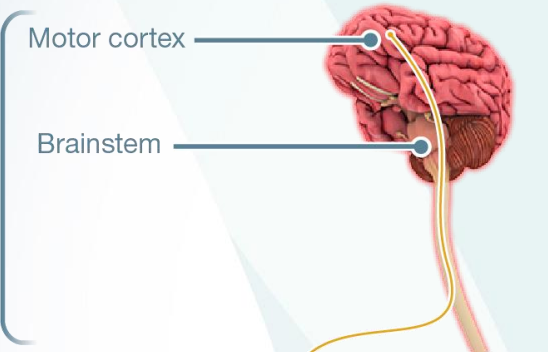
Atrofia Muscular Espinal 5q (AME 5q)

- ❑ 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

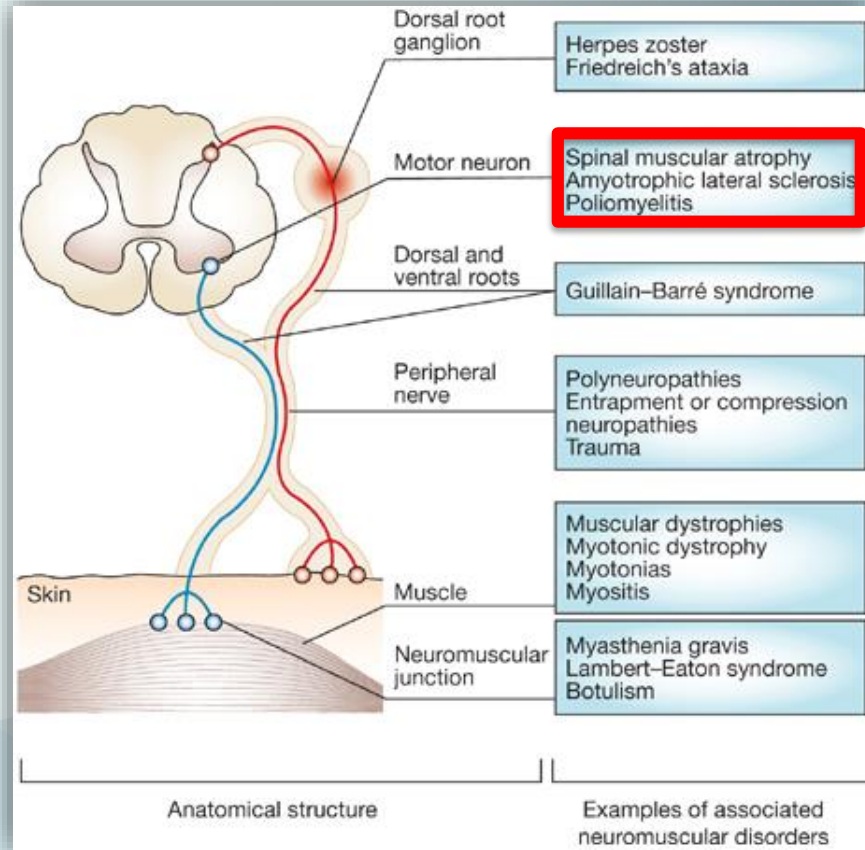
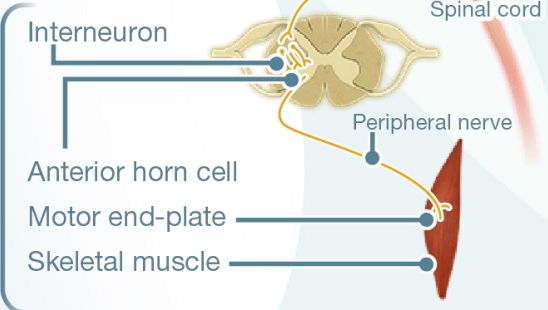
Material exclusivamente informativo para uso interno do COSAÚDE / ANS e sem caráter promocional. Proibida sua reprodução não autorizada

Doenças Neuromusculares

Superior Motor Neuron



Inferior Motor Neuron



Images modified from: Aminoff MJ, et al. Motor disorders. In: Aminoff MJ, et al. Clinical Neurology. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015; Kandel E. et al. 2013. Principles of Neural Science. 5th ed. The McGraw Hill Companies.

Horlings CG, van Engelen BG, Allum JH, Bloem BR. A weak balance: the contribution of muscle weakness to postural instability and falls. Nat Clin Pract Neurol. 2008 Sep;4(9):504-15. doi: 10.1038/ncpneuro0886. Review. PubMed PMID: 18711425.

AME 5q- Aspectos Clínicos

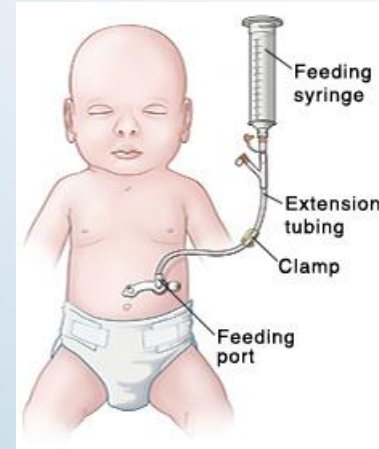
- Doença genética rara
- 1:10.000 nascidos-vivos
- Herança autossômica recessiva
- Cognição preservada



MORBIDADE e MORTALIDADE



Respiratório



Gastrointestinal e nutricional



Ortopédico e motor

Genes SMN1 e SMN2: AME5q

PACIENTE SAUDÁVEL

SMN1



RNA_m, éxon 7 incluído



SMN2

C por T



RNA_m, éxon 7 deletado



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



RNA_m, éxon 7 deletado

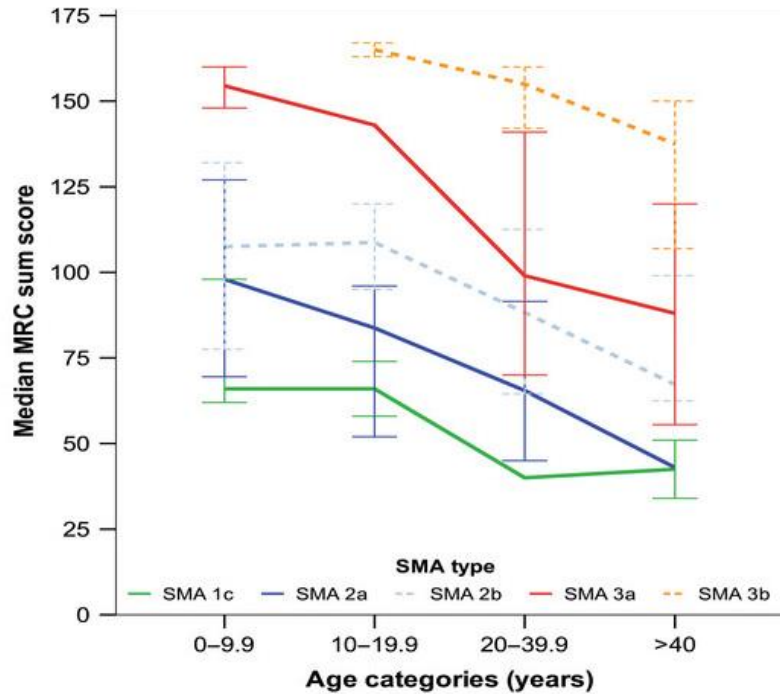


AME 5q- Classificação Histórica

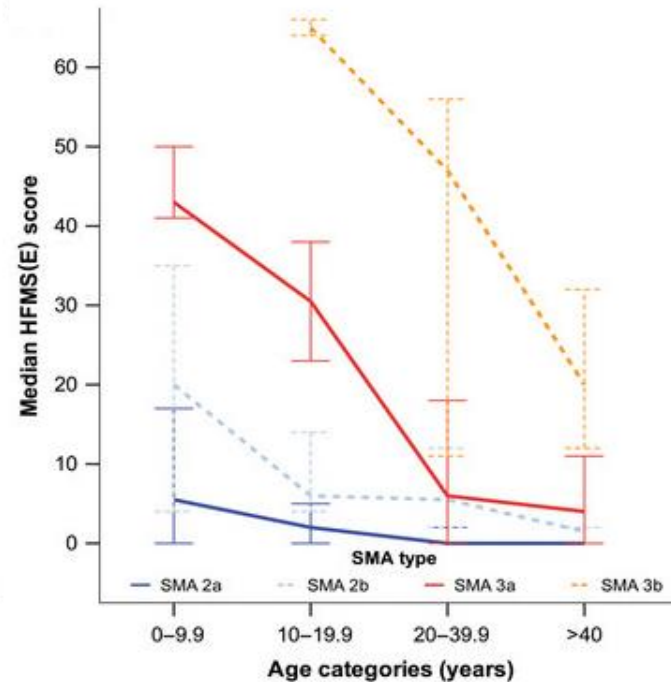
Gravidade do fenótipo					
Classificação Tradicional	Tipo 0	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
Prevalência ao nascimento	<5%	58%	29%	13%	<5%
Classificação nos estudos clínicos	Início pré-natal	Início precoce	Início tardio		Início adulto
Idade de início dos sintomas	Nascimento	Até 6 meses	Mais que 6 meses		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 venti-lação 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

AME 5q é uma doença progressiva

Força Muscular



Função Motora



AME 5q – Diagnóstico

- Processo diagnóstico geralmente se dá por sinais clínicos, após os quais é indicado o teste genético confirmatório.
- Biopsia muscular (“histologia”) não é necessária em casos típicos, assim como a eletroneuromiografia (“eletrofisiologia”), na maioria dos casos.
- O teste genético, além de ser o único método confirmatório para AME 5q, é altamente confiável



Spinraza® (nusinersena)

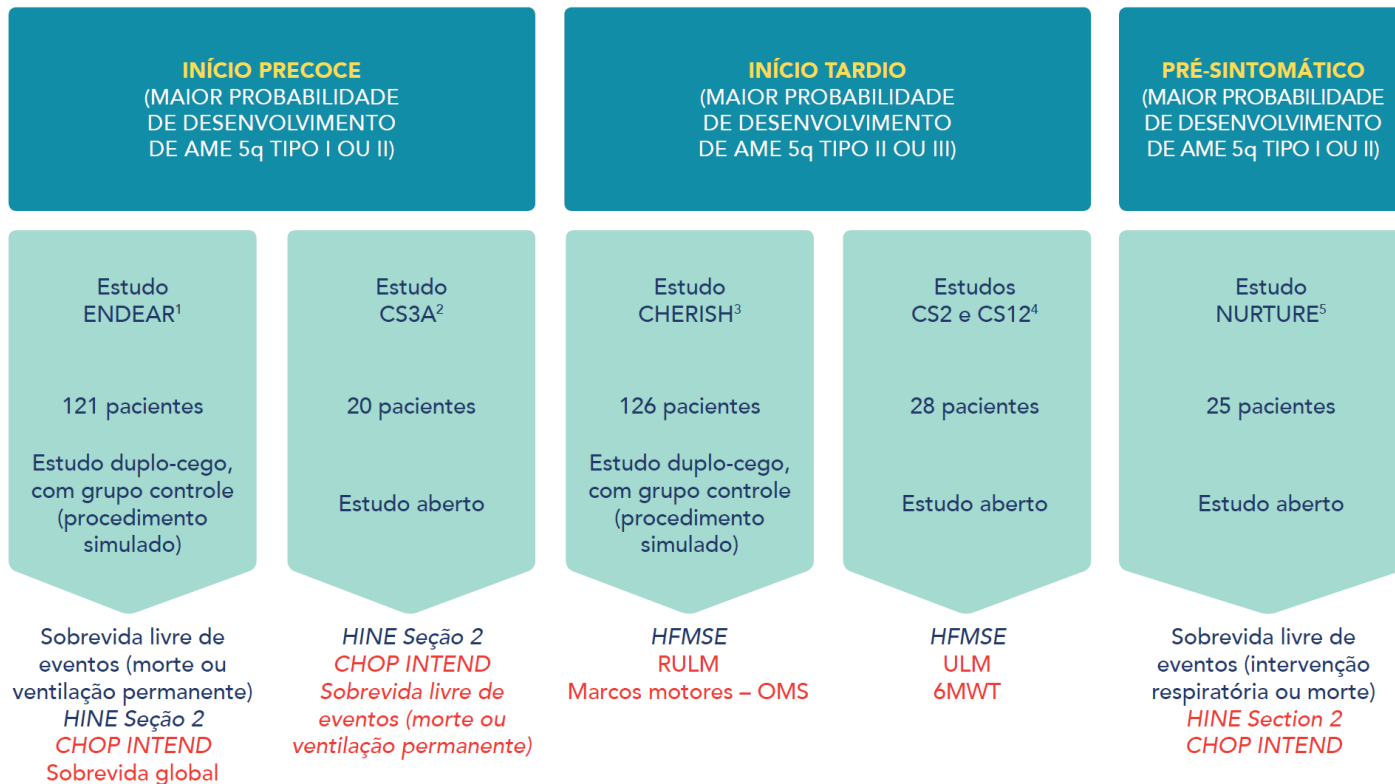
- Primeira e única terapia modificadora de doença aprovada para Atrofia Muscular Espinhal 5q (AME).

Spinraza® - nusinersena

- Comercializado em cerca de 44 países
 - Aprovação nas mais diferentes agências regulatórias do mundo: FDA (Estados Unidos), EMEA (União Europeia), PMDA (Japão) e ANVISA (Brasil).

A eficácia de SPINRAZA™ (nusinersena) foi demonstrada em cinco estudos clínicos em pacientes sintomáticos (estudos clínicos ENDEAR [CS3B], CS3A, CHERISH [CS4], CS2 e CS12), incluindo pacientes com idade entre 30 dias a 15 anos no momento da primeira dose, e um ensaio clínico com pacientes pré-sintomáticos (estudo clínico NURTURE [CS5]), em idade entre 3 dias a 42 dias no momento da primeira dose. Os resultados de eficácia destes estudos clínicos demonstraram que o tratamento com SPINRAZA™ (nusinersena) proporciona benefícios relacionados aos fenótipos clínicos da doença, bem como suporte ao tratamento, logo após o diagnóstico genético da doença (Figuras 6 e 7).

Nusinersena – Desenvolvimento Clínico



Spinraza® - nusinersena

“Os dados apresentados mostraram forte evidência da eficácia de Spinraza® (nusinersena) no tratamento de pacientes com múltiplos fenótipos da AME, incluindo pacientes sintomáticos e pré-sintomáticos. Neste contexto, a diferença entre os resultados observados nos pacientes tratados com Spinraza® (nusinersena) e os pacientes do controle experimental, bem como em relação à evolução natural da doença, é considerada suficiente e supera os riscos essencialmente associados à administração intratecal do medicamento”

Spinraza® (nusinersena)

Mecanismo de Ação

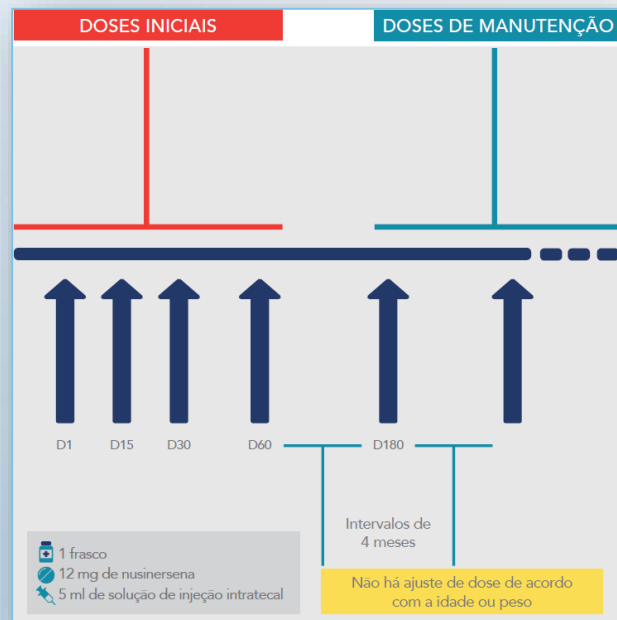


Spinraza® (nusinersena)

1) INDICAÇÕES

SPINRAZA™ (nusinersena) é indicado para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q (AME).

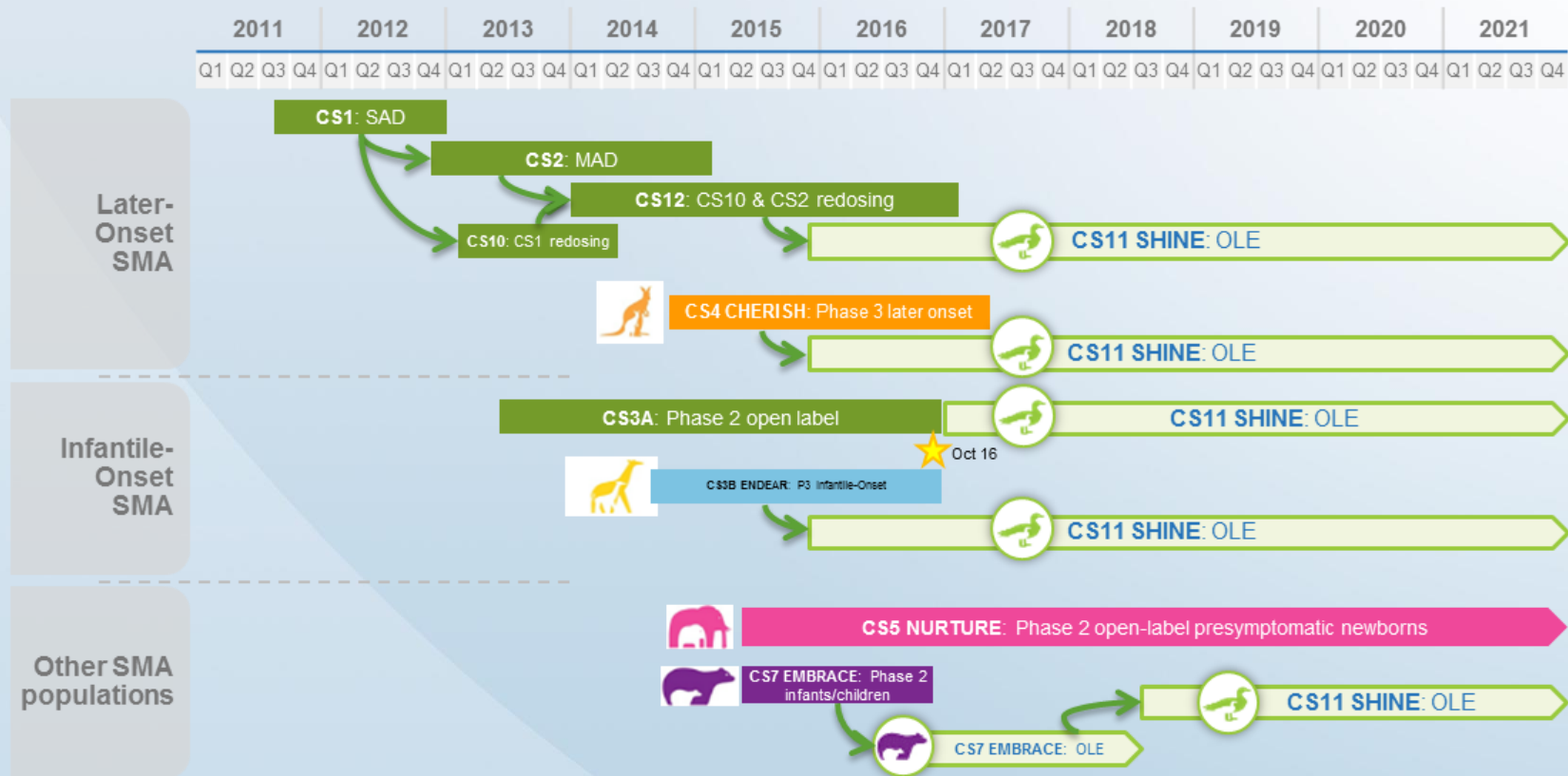
- SPINRAZA™ (nusinersena) é indicado para uso intratecal por punção lombar
- Posologia
 - A necessidade de continuação da terapia dever ser revisada regularmente e considerada de forma individual, dependendo das condições clínicas do paciente e da resposta ao tratamento.



EFICÁCIA

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

Nusinersena – Desenvolvimento Clínico



OLE, open-label extension; MAD, multiple ascending dose; SAD, single ascending dose

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

- **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 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,

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

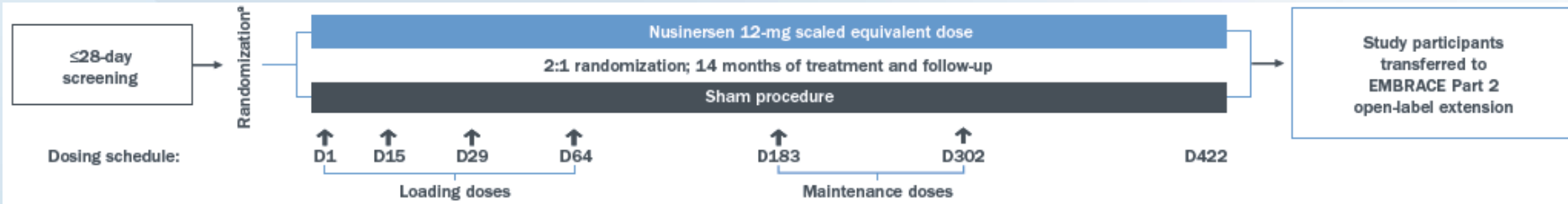
CHERISH

- 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 ($p = 0,0811$).

Estudo EMBRACE

- Fase II, 21 pacientes

- ou com início dos sintomas antes dos seis meses, mas não elegíveis ao estudo ENDEAR por apresentarem três cópias de SMN2 ou idade maior que sete meses no início do estudo,
- ou com início dos sintomas após os seis meses, mas não elegíveis ao CHERISH por terem idade menor a 18 meses no início do estudo.



Critérios de inclusão

- AME 5q confirmado por teste Genético
- Sintomas de AME ≤6 meses com 3 cópias de SMN2
- Sintomas de AME ≤6 meses, >7 meses no recrutamento e 2 cópias de SMN2
- Sintomas de AME >6 meses no recrutamento 2 ou 3 cópias de SMN2

Critérios de exclusão

- Uso de ventilação ≥16 horas/dia por >21 dias no recrutamento
- Hospitalização por cirurgia, eventos pulmonar ou suporte nutricional em até 2 meses antes do recrutamento

Acsadi 2018 AAN

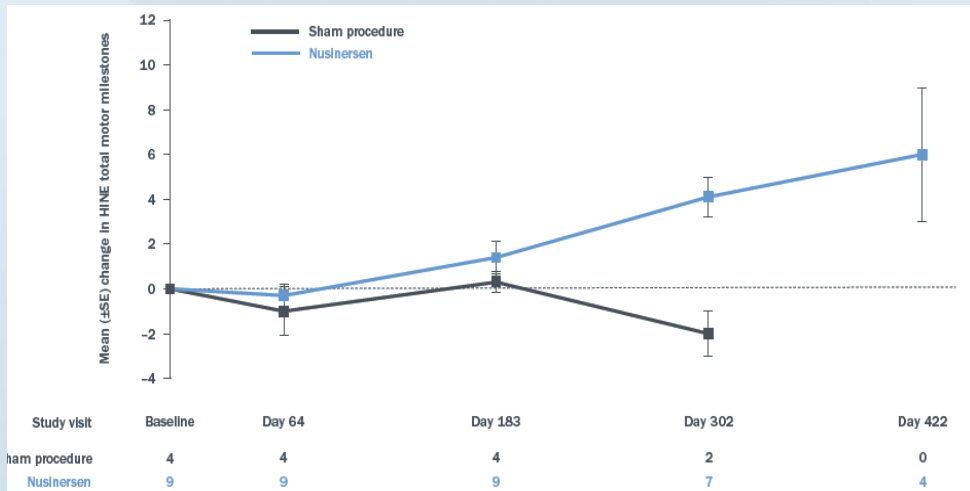
EMBRACE

	Age of SMA onset					
	≤6 mo		>6 mo		All participants	
	Sham procedure n=4	Nusinersen n=9	Sham procedure n=3	Nusinersen n=5	Sham procedure n=7	Nusinersen n=14
No. of individuals achieving the following motor milestone improvements from baseline^a						
Ability to kick						
≥2-point increase	0	1 (11)	0	1 (20)	0	2 (14)
Achievement of touching toes ^d	0	1 (11)	0	1 (20)	0	2 (14)
Head control (≥1-point increase)	0	4 (44)	0	1 (20)	0	5 (36)
Rolling (≥1-point increase)	0	6 (67)	0	3 (60)	0	9 (64)
Sitting (≥1-point increase)	0	5 (56)	1 (33)	4 (80)	1 (14)	9 (64)
Crawling (≥1-point increase)	0	0	1 (33)	3 (60)	1 (14)	3 (21)
Standing (≥1-point increase)	0	0	2 (67)	2 (40)	2 (29)	2 (14)
Walking (≥1-point increase)	0	0	0	1 (20)	0	1 (7)
Individuals demonstrating improvement in more motor milestone categories than worsening	0	7 (78)	2 (67)	4 (80)	2 (29)	11 (79)
HINE motor milestone responder ^a	0	7	2	4	2	11
Proportion (95% CI) ^e	0 (0.00–0.60)	0.78 (0.45–0.94)	0.67 (0.21–0.94)	0.80 (0.38–0.96)	0.29 (0.08–0.64)	0.79 (0.52–0.92)

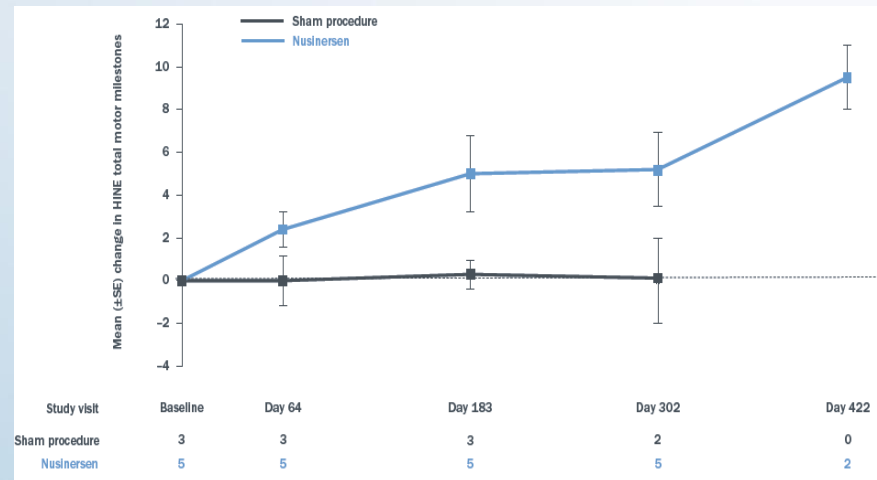
AcSaudi 2018 AAN

EMBRACE

HINE – Alteração na escala em início precoce ≤ 6 meses



HINE – Alteração na escala em início tardio ≥ 6 meses



Acsadi 2018 AAN

Estudo NURTURE

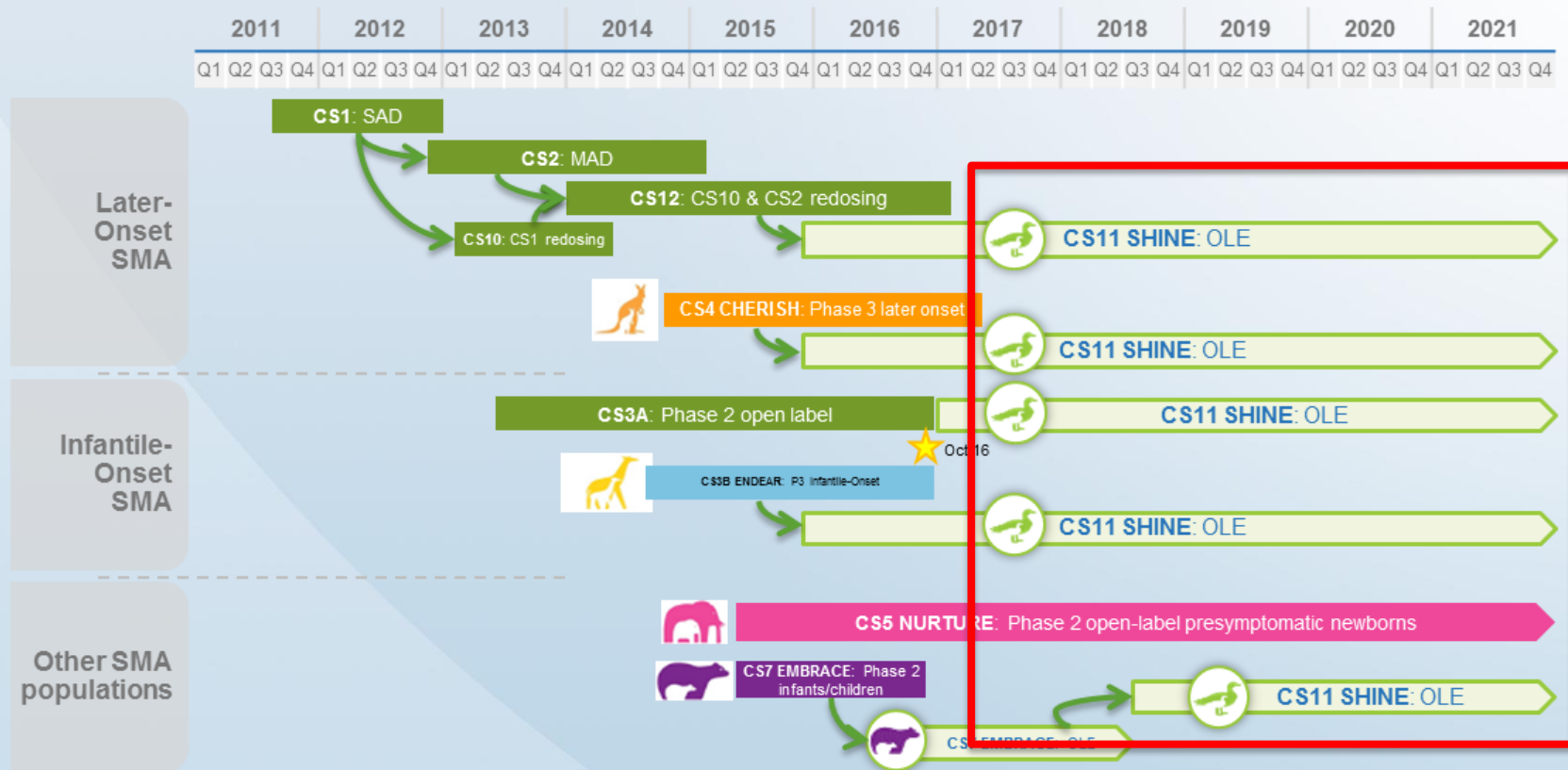
- Estudo clínico fase II, aberto, de braço único.
- Duas ou três cópias de SMN2, condizente com desenvolvimento de fenótipo Tipo 1 ou Tipo 2.
- O tratamento, porém, é iniciado em fase pré-sintomática.
- A faixa etária das crianças desse estudo no início do tratamento é de até seis semanas.

- Dados preliminares coletados até julho de 2017:
 - nenhum óbito
 - apenas 2 necessitaram de ventilação não invasiva por mais de 6 horas/dia.

	2 cópias SMN2: N=14	3 cópias SMN2: N=8
Sentar s/apoio	14	8
Andar s/apoio	3	5

- Eventos adversos relacionados à medicação, porém resolvíveis: 16%.

Nusinersena – Desenvolvimento Clínico



OLE, open-label extension; MAD, multiple ascending dose; SAD, single ascending dose

Estudo SHINE

- SHINE é um estudo de extensão em andamento com pacientes que participaram dos estudos CS1/CS10/CS2/CS12, CS3A, ENDEAR, CHERISH e EMBRACE
- **Resultados até 30/6/2017 de 89 pacientes AME I vindos do ENDEAR:**
 - 65 vieram do grupo tratado e continuaram a apresentar melhora funcional; média de tempo até morte ou ventilação permanente=77,2m.
 - 24 vieram do grupo controle e passaram a apresentar melhora nas escalas motoras; 58% permanecem sem ventilação permanente.
 - Alguns bebês começaram a ter resposta após um ano de tratamento.
 - Não houve eventos adversos sérios.
- **Conclusão: melhora pode ocorrer independentemente da data de início do tratamento, embora seja mais marcante nos pacientes tratados precocemente.**

Eficácia – Estudos Pivotais

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;

Eficácia – Estudos Pivotais

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

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 A¹, Langer T¹, Schorling D¹, Stein S¹, Voigt S¹, Schara U², Kölbl 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, Kölbl 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 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, Kölbl 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, Briqati 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

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	
Adverse events by Preferred Term with an incidence of >10% in nusinersen-treated patients¹					
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

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 fetal 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

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

CONCLUSÕES*

- Nusinersena (Spinraza®) é a única droga modificadora da doença aprovada para tratamento da AME 5q,
- A eficácia e a segurança do Spinraza® foram evidenciadas utilizando-se um programa de desenvolvimento clínico robusto composto de dez estudos clínicos em populações de amplo fenótipo
- Diversos estudos de vida real corroboram as evidências de eficácia da medicação, além de revisões e posicionamento de especialistas
- Atualmente são cerca de cinco mil pacientes tratados com Spinraza® (nusinersena) no mundo

*Referências nos slides seguintes

- R. S. Finkel et al., “Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, no. 18, pp. 1723–1732, 2017.
- E. Mercuri et al., “Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 387, no. 7, pp. 625–635, 2018.
- D. C. De Vivo et al., “[POSTER] Nusinersen in Infants Who Initiate Treatment in a Presymptomatic Stage of Spinal Muscular Atrophy (SMA): Interim Efficacy and Safety Results From the Phase 2 NURTURE Study,” *Muscular Dystrophy Assoc. Congr.*, vol. 40, 2018.
- R. S. R. Finkel et al., “Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study,” *Ann. Neurol.*, vol. 388, no. 16, pp. 3017–3026, 2016.
- G. Acsadi et al., “[POSTER] Safety and efficacy of nusinersen in infants/children with spinal muscular atrophy (SMA): part 1 of the phase 2 EMBRACE study,” *Annual Congress of the World Muscle Society*. p. P.380, 2017.
- J. W. Day et al., “[POSTER] Nusinersen Experience in Teenagers and Young Adults With Spinal Muscular Atrophy,” *Muscular Dystrophy Assoc. Congr.*, 2018.
- C. A. Chiriboga et al., “Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy,” *Neurology*, vol. 86, no. 10, pp. 890–7, 2016.
- D. Castro, M. A. Farrar, R. Finkel, and M. Tulinius, “Longer-term Assessment of the Safety and Efficacy of Nusinersen for the Treatment of Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): An Interim Analysis of the SHINE Study,” *AAN Anu. Meet.*, vol. 388, no. 10063, p. 10063, 2018.

- M. Pane et al., “Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: preliminary results on motor function,” *Neuromuscul. Disord.*, Jun. 2018.
- A. Pechmann et al., “Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany,” *J. Neuromuscul. Dis.*, 2018.
- M. A. Farrar et al., “Nusinersen for SMA: expanded access programme,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, p. jnnp-2017-317412, 2018.
- K. Aragon-Gawinska et al., “Nusinersen in spinal muscular atrophy type 1 patients older than 7 months,” *Neurology*, p. 10.1212/WNL.0000000000006281, 2018.
- U. C. Reed and E. Zanolini, “Therapeutic advances in 5q-linked spinal muscular atrophy,” *Arq Neuropsiquiatr*, vol. 76, no. 4, pp. 265–272, 2018.
- C. A. Chiriboga, “Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy,” *Expert Rev. Neurother.*, vol. 17, no. 10, pp. 955–962, 2017.
- R. S. Finkel et al., “Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials,” *Neurology*, vol. 83, pp. 810–817, 2014.
- J. Montes et al., “Ambulatory function and fatigue in nusinersen-treated children with spinal muscular atrophy. (P2.322),” *Neurology*, vol. 90, no. 15 Supplement, p. 12, 2018.
- D. Castro et al., “[POSTER] Longer-term Assessment of the Safety and Efficacy of Nusinersen for the Treatment of Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): An Interim Analysis of the SHINE Study Objective Methods,” *AAN Annu. Conf.*, vol. ES.003, 2018.