

Outubro de 2018

Ao Comitê Permanente de Regulação da Atenção à Saúde (COSAÚDE),

Por meio desta, a Biogen Brasil Produtos Farmacêuticas LTDA. (Biogen) faz sua contribuição quanto ao conteúdo debatido na 21ª reunião COSAÚDE, ocorrida em 06 de agosto de 2018, no Rio de Janeiro (RJ), na sede da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Na mencionada ocasião, o COSAÚDE trouxe o tema de cobertura assistencial obrigatória, no âmbito da Saúde Suplementar, para dois medicamentos de doenças raras: **Spinraza® (nusinersena), voltado para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q**, e Soliris® (eculizumabe), voltado para o tratamento da Hemoglobínúria Paroxística Noturna (HPN) e da Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica (SHUa).

O acesso da Biogen ao conteúdo da reunião se deu exclusivamente pelo que foi publicizado no *website* da ANS[1]: são quatro apresentações em formato *power point*, a lista de presença, e a vídeo-gravação da reunião. Desse material disponível sobre o **Spinraza® (nusinersena)**, a Biogen identificou que diversos pontos abordados durante a 21ª Reunião do COSAÚDE estão em desacordo tanto com a bula do medicamento, conforme devidamente aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), quanto com os estudos científicos publicados, com a legislação vigente e demais regulamentos que regem o setor farmacêutico no Brasil.

Nesse contexto, a Biogen pretende contribuir, por meio deste documento, com as informações que esclarecem e demonstram, técnica e cientificamente, os motivos pelos quais as declarações referentes ao **Spinraza® (nusinersena)**, conforme ditas durante a 21ª Reunião COSAÚDE, não refletem a realidade.

O presente documento está organizado em quatro seções (programa clínico e status regulatório; eficácia; custo e impacto orçamentário), para além desta breve introdução, conclusão e referências.

SEÇÃO 01 | PROGRAMA CLÍNICO E STATUS REGULATÓRIO

As sustentações técnicas abordadas na presente seção dialogam diretamente com as seguintes afirmações – extraídas das apresentações disponíveis no próprio *website* da ANS:

- Apresentação - COSAÚDE - Unimed Brasil [1]
 - Slide nº 6: *“É uma tecnologia insuficiente, inconveniente e perigosa”*
 - Slide nº 6: *“O doente testado nos estudos praticamente não existe na vida real”*
 - Slide nº 6: *“Há apenas dois estudos publicados, patrocinados pelo fabricante”*
 - Slide nº 6: *“Tecnologia experimental Alto potencial de risco e uso irracional”*
- Apresentação - COSAÚDE - Unimed Brasil 2 [1]
 - Slide nº 5: *“A aprovação da medicação pela ANVISA, ao contrário do que ocorreu em importantes países no mundo, se deu de forma irrestrita, sem qualquer alusão aos estudos clínicos disponíveis, o que deveria deixar o mundo médico e acadêmico apreensivos”*
 - Slide nº 6: *“Faltam estudos de desfecho clínico em longo prazo pela falta de estudos em fase III”*
 - Slide nº 15: *“Esse é um tratamento de resultados ainda duvidosos; Trabalhos científicos realizados com patrocínio da indústria; Registrados com valores estratosféricos”*
- Apresentação - COSAÚDE – Amil [1]
 - Slide nº 3: *“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”*

Posicionamento Biogen sobre o Programa Clínico e o Status Regulatório

As afirmações acima estão tecnicamente equivocadas e não condizem com a realidade do Spinraza® (nusinersena). Elas também não foram apropriadamente referenciadas nos documentos disponíveis.

O Spinraza® (nusinersena) é a única droga modificadora da doença aprovada para tratamento da AME 5q, no mundo. Está sendo comercializado em cerca de 44 países, ou seja, recebeu aprovação regulatória de importantes agências como: FDA (Estados Unidos), EMEA (União Europeia), PMDA (Japão) e ANVISA (Brasil).

A eficácia e a segurança do Spinraza® (nusinersena) foram evidenciadas em dez estudos clínicos em populações de amplo fenótipo [2]–[9]. Atualmente, cerca de cinco mil pacientes são tratados com Spinraza® (nusinersena) no mundo e sua efetividade continua a ser demonstrada com recentes publicações de estudo de vida real[10]–[13]. A Biogen tem o compromisso de continuar gerando evidências científicas sobre os tratamentos que desenvolve, a despeito de esses já gozarem de registro sanitário.

Principais resultados das evidências científicas

A eficácia e a segurança do Spinraza® (nusinersena) é consistente nas mais diversas populações de pacientes – que apresentam diferença nas idades e na progressão da doença [2]–[13], razão pela qual o produto tem aprovação regulatória sem restrição de indicação por fenótipo ou idade nos países nos quais já foi registrado, inclusive a ANVISA, conforme detalhado no detalhado e embasado parecer técnico público disponível para consulta no *site* da Agência [14].

A AME 5q é causada por mutações no gene *SMN1* (*survival motor neuron 1*), localizado no cromossomo 5, daí sua denominação. Essas mutações diminuem os níveis da proteína de sobrevivência do neurônio motor (*SMN*), o que causa a morte de neurônios motores espinhais inferiores [15].

Além do gene *SMN1*, os pacientes com AME 5q carregam um segundo gene localizado no cromossomo 5 que também é capaz de produzir essa proteína. Esse gene é conhecido como *SMN2* (*survival motor neuron 2*), mas é incapaz de produzir a proteína *SMN* completa e funcional [15].

O Spinraza® (nusinersena) é uma estratégia terapêutica baseada na modificação do funcionamento do gene *SMN2* para aumento de produção da proteína *SMN* [16]. Dado que a causa primária de morte neuronal na AME 5q é a redução dos níveis da proteína *SMN*, Spinraza® (nusinersena) é considerado uma terapia altamente específica e de grande potencial de eficácia.

A eficácia e a segurança do Spinraza® (nusinersena) foram evidenciadas em dez estudos clínicos em populações diversas:

Autor	Título da Publicação	Data de Publicação	Nome e Tipo do Estudo	População analisada	Observações
Chiriboga, C et al.	. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy	Mar/16	CS1/CS10	AME 5q de início tardio	
Day J. W. et al	Nusinersen Experience in Teenagers and Young Adults With Spinal Muscular Atrophy.	Jan/18	CS1/CS2/CS10/CS12	AME 5q de início tardio	
Pane M. et al.	Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: preliminary results on motor function	Jul/18	Observacional – Longitudinal Prospectivo	AME 5q Tipo 1	
Farrar M. et al.	Nusinersen for SMA: expanded access programme.	Set/2018	Observacional – Longitudinal Prospectivo	AME 5q Tipo 1	
Finkel, R et al.	Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study	dez/16	CS3A - Fase 2	AME 5q de início precoce	Análise interina. Artigo completo publicado pelo <i>The Lancet</i> .
Shieh et al.	Safety and efficacy of nusinersen in infants/children with spinal muscular	abril/18	EMBRACE - Fase 2	AME 5q de início precoce ou tardio	Análise interina. Poster apresentado no evento <i>American</i>

	atrophy (SMA): part 1 of the phase 2 EMBRACE study				<i>Academy of Neurology Annual Conference.</i>
Finkel, R et al.	Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy	nov/17	ENDEAR - Fase 3	AME 5q de início precoce	Resultado Final. Artigo completo publicado pelo <i>New England Journal of Medicine.</i>
Mercuri, E et al.	Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy	fev/18	CHERISH - Fase 3	AME 5q de início tardio	Resultado Final. Artigo completo publicado pelo <i>New England Journal of Medicine</i>
De Vivo, DC et al.	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	mar/18	NURTURE – Fase 2	Pacientes pré sintomáticos com diagnóstico de AME 5q	Análise interina. Poster apresentado no evento <i>Muscular Dystrophy Association.</i>
Pechmann et al.	Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany	abr/18	Observacional – Longitudinal Prospectivo	AME 5q de início precoce	Resultado Final. Artigo completo publicado pelo <i>Journal of Neuromuscular Diseases.</i>
Castro et al.	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	abr/2018	SHINE – estudo de extensão aberto	AME 5q de início precoce ou tardio, previamente tratados nos outros estudos clínicos	Análise interina. Poster apresentado no evento <i>American Academy of Neurology Annual Conference.</i>

Populações dos Estudos

A AME 5q é uma doença com fenótipo variável que acomete as mais diversas faixas etárias e apresenta a mesma fisiopatologia em todas as suas manifestações. A literatura divide a atrofia muscular espinhal em “tipos”. Os pacientes acometidos por AME tipo 1 – considerado de início precoce – são aqueles que desenvolvem o início dos sintomas com até seis meses de idade. Esses indivíduos não conseguem atingir marcos motores esperados para a idade e tendem a ir a óbito ou ventilação permanente antes dos dois anos de idade[15], [17].

Os pacientes acometidos por AME tipo 2 e tipo 3 – considerados de início tardio – são aqueles que desenvolvem o início dos sintomas com mais de seis meses de idade. Esses indivíduos ou são capazes de sentar mas não de andar, ou então andam, mas perdem essa habilidade com a progressão da doença[15].

Nos estudos clínicos cujo objetivo principal é verificar a segurança e eficácia de uma medicação, a homogeneidade do grupo trabalhado (particularmente das características que influenciam diretamente

no resultado como: estágio da doença, idade e tipo de fenótipo) é de extrema importância para não enviesar os resultados. Assim, são estabelecidos critérios de inclusão e exclusão de participantes, com objetivos de pesquisa clínica.

Estudo em AME 5q de Início Precoce – Fase III[2]

ENDEAR, também conhecido como CS3b, foi um estudo clínico de fase III, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e com grupo controle sem princípio ativo (grupo procedimento simulado) realizado em 121 pacientes com diagnóstico genético de AME 5q e desenvolvimento de sinais e sintomas antes dos seis meses de idade (180 dias), condizente com o fenótipo clínico Tipo 1.

Como critério de inclusão para o estudo essa população deveria ter até sete meses (210 dias) no momento da triagem. A faixa etária da população desse estudo na primeira dose da medicação foi de: 52 a 242 dias de vida referente as 80 crianças do grupo de tratamento e 30 a 262 dias de vida referente a 41 crianças do grupo controle.

Estudo em AME 5q de Início Tardio – Fase III[3]

O estudo CS4, mais conhecido como CHERISH, foi um estudo clínico de fase III, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e com grupo controle sem princípio ativo (grupo procedimento simulado) realizado em 126 pacientes com diagnóstico genético de AME 5q e desenvolvimento de sinais e sintomas após os seis meses de idade, condizente com desenvolvimento de fenótipo clínico Tipo 2 ou 3.

Como critério de inclusão para o estudo as crianças deveriam ter idade entre 2 a 12 anos na triagem.

Estudo em AME 5q de Início Tardio – Fase Ib/II[18]

O uso de nusinersena Spinraza® (nusinersena) em pacientes mais velhos vem sendo analisado nos estudos de fase I e II - CS1, CS10, CS2 e CS12. Dos 47 pacientes que participaram desses estudos, cinco pacientes tinham entre 14 e 15 anos de idade no início do estudo e 17 e 19 anos ao final do estudo. Um paciente apresentava fenótipo AME 5q Tipo 2, e os outros apresentavam AME 5q Tipo 3.

Estudo em pré-sintomáticos – Fase II[4]

Estudo denominado NURTURE é um estudo clínico fase II, aberto, de braço único. As 25 crianças que participam desse estudo têm 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.

Estudo em outras populações[6]

O estudo de fase II EMBRACE incluiu 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.

Estudo de extensão[19]

SHINE é um estudo de extensão com pacientes que participaram dos estudos CS1/CS10/CS2/CS12, CS3A, ENDEAR, CHERISH e EMBRACE, que ainda está em andamento.

Os primeiros dados disponíveis do SHINE são relativos aos pacientes oriundos do estudo ENDEAR, tanto braço controle como braço tratado. Enquanto pacientes que iniciaram o tratamento no ENDEAR tinham mediana de idade de 5,4 meses na primeira dose, pacientes que estavam no grupo controle no ENDEAR e passaram a ser tratados no SHINE tinham 17,8 meses de idade na primeira dose da terapia.

Estudos de Vida Real

Alemanha[11]: Recentemente Pechmann e colaboradores (2018) apresentaram sua experiência com uso de Spinraza® (nusinersena) em contexto de vida real, fora de estudos clínicos, na Alemanha. Sessenta e um pacientes com AME 5q Tipo 1 e idades entre um e 93 meses (média 21 meses) foram tratados com Spinraza® (nusinersena) por seis meses em sete centros no país.

Itália[10]: Pane e colaboradores (2018) apresentaram sua experiência com uso de Spinraza® (nusinersena) em contexto de vida real, fora de estudos clínicos, na Itália. Cento e quatro pacientes com AME 5q Tipo 1 com idades entre três meses e 19 anos e 9 meses foram tratados com Spinraza® (nusinersena) em cinco centros no país.

SEÇÃO 02 | EFICÁCIA DO SPINRAZA® (NUSINERSENA)

As sustentações técnicas abordadas na presente seção dialogam diretamente com as seguintes afirmações – extraídas das apresentações disponíveis no próprio *website* da ANS:

- Apresentação - COSAÚDE - Unimed Brasil 2 [1]
 - Slide nº 3: *“Como pode ser ratificado pela revisão sistemática dos estudos científicos disponíveis financiados pela indústria, o medicamento só apresentou benefício quando utilizado até os 7 meses de idade nos pacientes com tipo 1 da doença”*
 - Slide nº 3: *“Pacientes de 2 a 12 anos de idade com o tipo 2 da doença teriam evidências de benefícios frágeis que não demonstraram mudar o curso da doença”*
 - Slide nº 3: *“Não há estudos que demonstrem quaisquer benefícios para outros tipos da doença”*
 - Slide nº 6: *“As evidências de melhora das funções motoras básicas em portadores de Atrofia Muscular Espinhal proporcionadas pelo nusinersen são frágeis e não se tem estudos de longo prazo com demonstração de desfechos clínicos que justifiquem a inclusão dessa tecnologia na saúde suplementar”*

Posicionamento Biogen sobre a eficácia do Spinraza® (nusinersena)

A Biogen discorda das conclusões equivocadas acima apresentadas, principalmente no que tange a falta de benefício do Spinraza® (nusinersena) no tratamento da AME 5q.

A AME 5q é uma doença neurodegenerativa, progressiva e com altos índices de mortalidade e redução significativa na qualidade de vida dos pacientes, dos cuidadores e de seus familiares.

O Spinraza® (nusinersena) demonstrou comprovada eficácia nos estudos de fase III em ampla população de pacientes, mesmo considerando as limitações e desafios da pesquisa clínica voltada aos tratamentos para doenças raras.

Os estudos de fase III foram encerrados após análises interinas pré-especificadas devido a clara eficácia da medicação, uma vez que seria antiético continuar um estudo com grupo controlado. Todos os pacientes dos estudos de fase III, bem como os de outros estudos de fases anteriores, foram convidados para uma pesquisa de longa duração que está em andamento, na qual todos os pacientes são tratados (SHINE).

Considerando o programa de desenvolvimento clínico e todas as aprovações regulatórias em âmbito mundial, fica claro que o Spinraza® (nusinersena) é eficaz e seguro para o tratamento dos pacientes de AME 5q. Há evidências sólidas de que resultados positivos podem ser alcançados independentemente da idade de início do tratamento, embora os benefícios sejam maiores com o tratamento precoce.

Principais resultados das evidências científicas

A AME é uma doença degenerativa e progressiva, em que a perda de neurônios motores promove a redução da habilidade motora e problemas respiratórios que causam impacto significativo na qualidade de vida e podem levar ao óbito. Dentro dessa realidade, os desfechos primários avaliados nos estudos baseados em escalas específicas pra avaliar a habilidade motora em diferentes faixas etárias. Ainda,

existem também os desfechos que avaliam a sobrevida livre de eventos (tempo até óbito e ventilação permanente).

Estudo em AME 5q de Início Precoce – Fase III – ENDEAR[2]

Uma análise interina pré-especificada foi realizada quando aproximadamente 80 crianças completaram seis meses de entrada no estudo. Os resultados observados na ocasião mostraram relação risco-benefício favorável ao uso de Spinraza® (nusinersena), e, suportado por essa evidência científica, o estudo foi finalizado precocemente. Os resultados publicados são finais, e correspondem à duração total do estudo de 13 meses.

Na análise final, realizada com 110 crianças que estavam no estudo há pelo menos seis meses (73 tratados e 37 controles), 51% dos pacientes tratados tiveram resposta motora versus 0% dos pacientes do grupo controle. É importante salientar que a resposta motora foi definida a partir de critérios específicos dentro da escala Hammersmith Infant Neurological Exam (HINE). No grupo tratado foram observados marcos motores que não ocorrem em crianças com AME 5q Tipo 1 sem tratamento, e que também não foram observados no grupo controle, incluindo: controle completo de cabeça (22%), rolar (10%), sentar de forma independente (8%) e ficar em pé (1%).

Além disso, resultados do ENDEAR demonstraram que o tratamento com Spinraza® (nusinersena) aumentou de forma significativa a probabilidade de sobrevida livre de ventilação permanente, quando comparado ao procedimento controle. Ao final do estudo, houve 47% de redução da análise combinada de risco de morte ou ventilação permanente no grupo tratado em relação ao grupo controle, além de redução de 63% no risco de morte.

Ao final do ENDEAR os participantes foram convidados a participar do estudo de extensão aberto (SHINE), atualmente em andamento.

Estudo em AME 5q de Início Tardio – Fase III – CHERISH[3]

Uma análise interina pré-especificada foi realizada quando todas as crianças haviam chegado aos seis meses de estudo e pelo menos 39 delas tivessem completado a avaliação final aos 15 meses. Os resultados ao final do estudo mostraram uma diferença de 4,9 pontos na escala motora *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE), com aumento de 3,9 pontos no grupo tratado e declínio de 1,0 ponto no grupo controle, diferença estatisticamente significativo e clinicamente relevante.

Os resultados obtidos no estudo CHERISH mostraram que Spinraza® (nusinersena) melhorou significativamente a função motora dos pacientes tratados. Mais da metade das crianças tratadas apresentou aumento igual ou maior que três pontos na escala HFMSE, melhora considerada clinicamente relevante e não observada na história natural da doença.

Ao final do estudo os participantes foram convidados a participar do estudo de extensão SHINE, atualmente em andamento.

Estudo em AME 5q de Início Tardio – Fase I e II[8]

Os estudos CS1, CS10, CS2 e CS12 trazem pacientes em maior tempo de tratamento, incluindo adolescentes no início dos estudos e que hoje já são adultos. Esses pacientes têm apresentado benefício sustentado, tanto motor quanto em qualidade de vida, incluindo na fadiga, um importante fator no dia-a-dia de pessoas com AME 5q.

No geral, 10 de 11 indivíduos com AME Tipo III tratados com nusinersena nesta série de casos de tratamento aberto mostraram estabilização ou melhorias clinicamente significativas na função motora em todas as avaliações, em contraste com o declínio ao longo do tempo esperado com base na história natural da doença.

Estudo em pré-sintomáticos – Fase II - NURTURE[4]

Dados interinos desse estudo que ainda está em andamento foram recentemente apresentados; na ocasião, a mediana de tempo de tratamento era de 16,1 meses (variação entre 5,1 e 25,6 meses). O desfecho primário é sobrevida livre de eventos – sendo evento definido como morte ou intervenção respiratória (seis ou mais horas de ventilação por dia continuamente por sete ou mais dias).

Na análise, todas as crianças estavam vivas, e duas (8%) precisaram de intervenção respiratória, causado por infecções virais agudas e reversíveis. Nenhuma das crianças precisou de ventilação permanente ou de traqueostomia. Além disso, todas as crianças com idade para tal adquiriram habilidade de sentar de forma independente (22/22), e 62% andaram de forma independente (total 8 de 13; 2 cópias de SMN2, 3 de 8; 3 cópias de SMN2, 5 de 5).

Observa-se que a maioria das crianças desse estudo atingiu marcos motores inconsistentes com a evolução natural da doença nos fenótipos Tipo 1 e 2, e em idades próximas ao observado em crianças saudáveis.

EMBRACE[6]

A primeira parte do estudo apresentava braço controle (n=7) e braço tratado (n=14). Observou-se que maior proporção dos pacientes tratados obteve melhora motora, quando comparados com pacientes controle.

A melhora clínica foi observada nas categorias de controle de cabeça (36% dos pacientes do grupo tratado *versus* 0% dos pacientes no grupo controle), capacidade de rolar (64% dos pacientes do grupo tratado *versus* 0% dos pacientes no grupo controle), sentar (64% dos pacientes do grupo tratado *versus* 14% dos pacientes no grupo controle), engatinhar (21% dos pacientes do grupo tratado *versus* 14% dos

pacientes no grupo controle), ficar de pé (29% dos pacientes do grupo tratado *versus* 14% dos pacientes no grupo controle) e andar (7% dos pacientes do grupo tratado *versus* 0% dos pacientes no grupo controle).

Além disso, crianças tratadas com Spinraza® (nusinersena) aumentaram o uso de suporte ventilatório, em média, 1,236 horas (desvio padrão de horas 3,712), enquanto crianças do grupo controle tiveram aumento médio de 2,123 (desvio padrão de 3,023 horas), o que poderia indicar menor progressão da doença.

Estudo Observacional – Longitudinal Prospectivo[11]

Alemanha: Dos pacientes participantes do estudo, 26 (42,6%) estava fora de suporte ventilatório, 17 (27,9%) estava em ventilação não invasiva (VNI) por menos de 16 horas por dia, seis (9,8%) estavam em VNI por mais de 16 horas por dia e 12 (19,7%) eram traqueostomizados. Após seis meses, todos os pacientes, exceto um, estavam vivos. Observou-se que 77% dos pacientes apresentaram melhora maior que quatro pontos na escala motora CHOP INTEND (*Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*) (média de nove pontos de aumento, desvio padrão de mais ou menos oito pontos). Análise de regressão univariada mostra, como esperado, que os melhores resultados são atrelados a menores idades de início do tratamento.

Estudo de extensão[19]

Entre os participantes com AME 5q de início precoce que iniciaram nusinersena no ENDEAR e continuaram no SHINE, foram observadas melhorias adicionais nos marcos motores totais e específicos na escala HINE (como controle da cabeça e sentar) junto com função motora medida pela escala motora CHOP INTEND. O tempo mediano até a morte ou ventilação permanente foi de 73 semanas, enquanto no braço controle do ENDEAR essa medida foi de 22,6 semanas.

Pacientes do grupo controle do ENDEAR que iniciaram a terapia com nusinersena no SHINE demonstraram não somente interrupção da progressão da doença como aumento da função motora medida pela escala CHOP INTEND.

Estes dados parciais apoiam ainda mais o perfil de risco-benefício favorável de nusinersena em pacientes com AME 5q de início precoce e demonstram que as melhorias nos marcos motores podem ser alcançadas independentemente da idade de início do tratamento, embora os benefícios sejam maiores com o tratamento precoce.

SEÇÃO 03 | SEGURANÇA DO SPINRAZA® (NUSINERSENA)

As sustentações técnicas abordadas na presente seção dialogam diretamente com as seguintes afirmações – extraídas das apresentações disponíveis no próprio website da ANS:

- Apresentação - COSAÚDE - Unimed Brasil [1]
 - Slide nº 8: *“16% dos pacientes descontinuaram o nusinersen por eventos adversos graves. Todos os eventos adversos que levaram à descontinuidade do tratamento, levaram os pacientes à morte”*
 - Slide nº 8: *“Eventos decorrentes do uso prolongado da droga”*
- Apresentação - COSAÚDE - Unimed Brasil 2 [1]
 - Slide nº 6: *“Os efeitos adversos no longo prazo e análise dos riscos associados com o uso desta droga não são conhecidos”*

Posicionamento Biogen sobre a segurança do Spinraza® (nusinersena)

As afirmações supracitadas não condizem com evidências de Spinraza® (nusinersena) com relação a sua segurança em pacientes com AME 5q.

Spinraza® (nusinersena) é seguro e bem tolerado em pacientes de todos os fenótipos, conforme evidenciado pelos dez estudos clínicos e estudos de vida real, e conforme avaliação autorizativa pelas agências reguladoras no mundo e no Brasil.

Principais resultados das evidências científicas

A AME 5q é uma doença neurodegenerativa, progressiva, que leva a perda de qualidade de vida e com um alto índice de mortalidade, especialmente em pacientes Tipo 1.

A citação acima refere-se aos dados de descontinuação ENDEAR – estudo fase III, randomizado e duplo-cego, que testou a eficácia e a segurança em pacientes com início precoce da doença, condizente com o fenótipo Tipo 1. Nesse estudo houve 29 óbitos dentre os 121 participantes - 16 óbitos no grupo de 80 pacientes tratados com nusinersena e 13 óbitos no grupo controle composto por 41 pacientes. Assim, a mortalidade foi menor no grupo tratado (16%) do que no grupo controle (39%), correspondendo a redução de risco de morte de 63% (razão de risco, 0,37; IC95%, 0,18 a 0,77; p<0,001.

Como consta nos dados publicados do ENDEAR[2], a maioria dos eventos adversos foi considerada de relação improvável ou não relacionada ao tratamento com nusinersena. Os eventos observados nesse e em outros estudos são em geral relacionados à progressão da doença ou a punção lombar.

Em relação ao uso prolongado da droga, os indivíduos que participaram do estudo ENDEAR – que teve início em 2014 e foi encerrado após análise interina positiva – foram direcionados para o estudo de extensão SHINE, em que a eficácia e a segurança continuam sendo analisadas a longo prazo.

Alguns resultados preliminares desse estudo de extensão tornaram-se públicos em julho de 2018. Na ocasião, os achados de segurança foram condizentes com os estudos anteriores, nos quais os eventos adversos foram relacionados à progressão natural da AME 5q ou ao procedimento de punção lombar.

SEÇÃO 04 | CUSTO E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO SPINRAZA® (NUSINERSENA)

As sustentações técnicas abordadas na presente seção dialogam diretamente com as seguintes afirmações – extraídas das apresentações disponíveis no próprio website da ANS:

- Apresentação - COSAÚDE - Unimed Brasil [1]
 - Slide nº 6: *“Preço de tratamento incompatível com a economia brasileira”*

Posicionamento Biogen sobre o custo do Spinraza® (nusinersena)

O Spinraza® (nusinersena) teve seu preço avaliando conforme disposto na resolução nº 2 de 2005, da CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos) e teve sua publicação em novembro de 2017.

A CMED tem uma metodologia específica para definição dos preços de medicamentos inovadores, caso do Spinraza® (nusinersena), que consiste em selecionar o menor preço entre uma cesta de países.

O preço definido pela CMED sem os impostos é o menor preço aprovado para Spinraza® (nusinersena) no mundo. Vale destacar que as cargas de impostos hoje da medicação encarecem o produto em 38%, o que eleva de maneira significativa o custo anual de tratamento.

- Apresentação - COSAÚDE – Amil [1]
 - Slide nº 5: *Análise de impacto orçamentário apresentado no slide especificado.*

Posicionamento Biogen sobre o impacto orçamentário do Spinraza® (nusinersena)

A Biogen aponta erros no cálculo da prevalência da AME 5q, e, por consequência, a previsão de gastos para saúde suplementar apresentada durante a 21ª reunião do COSAÚDE está incorreta e superestimada, invalidando seu uso para qualquer fim.

Apesar do cálculo do custo anual por paciente estar correto, a estimativa de possíveis pacientes na saúde suplementar não está. Conceitos básicos com relação a prevalência em nascidos vivos e prevalência na população total foram confundidos, ocasionando em um erro grave no cálculo. Ainda, o método simplificado não é adequado para estimar um possível impacto da doença, já que toda a dinâmica populacional relacionada aos pacientes de AME 5q não foi considerada no modelo apresentado.

Por fim, até o momento, não há dados epidemiológicos da doença aplicados à população brasileira e os dados globais são limitados. A despeito desse desafio, o modelo não utilizou a melhor referência de prevalência disponível, que a Biogen sugere ser os dados obtidos em estudo na Inglaterra, publicado por Norwood e colaboradores em 2009 [20].

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q é uma doença neurodegenerativa, progressiva e com altos índices de mortalidade e redução significativa na qualidade de vida dos pacientes, dos cuidadores e de seus familiares. O Spinraza® (nusinersena) é o único medicamento modificador da doença aprovado para tratamento da AME 5q no mundo, e, portanto, é primordial que toda e qualquer afirmação feita, especialmente em fóruns públicos, seja feita com a responsabilidade devida e tenha respaldo científico referenciado para validar as respectivas conclusões.

A Biogen é uma empresa ética, transparente, e extremamente comprometida com a comunidade de AME, e nos fazemos sempre à disposição para dialogar com toda e qualquer parte interessada.

Atenciosamente,

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Referências

- [1] “Website da ANS <<http://ans.gov.br/participacao-da-sociedade/comites-e-comissoes/comite-permanente-de-regulacao-da-atencao-a-saude-cosaude/atas-das-reunioes-do-cosaude>> Último acesso em 15/08/2018.” .
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] SHIEH, P. B. et al. Safety and Efficacy of Nusinersen in Infants / Children With Spinal Muscular Atrophy (SMA): Part 1 of the Phase 2 EMBRACE Study. AAN Annual Conference, [s. l.], v. P2.324, 2018."
- [7] J. W. Day et al., “[POSTER] Nusinersen Experience in Teenagers and Young Adults With Spinal Muscular Atrophy,” *Muscular Dystrophy Assoc. Congr.*, 2018.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] M. Pane et al., “Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: preliminary results on motor function,” *Neuromuscul. Disord.*, Jun. 2018.
- [11] 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.
- [12] M. A. Farrar et al., “Nusinersen for SMA: expanded access programme,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, p. jnnp-2017-317412, 2018.
- [13] K. Aragon-Gawinska et al., “Nusinersen in spinal muscular atrophy type 1 patients older than 7 months,” *Neurology*, p. 10.1212/WNL.0000000000006281, 2018.
- [14] “http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_de_analise/index.asp.” .
- [15] U. C. Reed and E. Zanoteli, “Therapeutic advances in 5q-linked spinal muscular atrophy,” *Arq Neuropsiquiatr*, vol. 76, no. 4, pp. 265–272, 2018.
- [16] C. A. Chiriboga, “Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy,” *Expert Rev. Neurother.*, vol. 17, no. 10, pp. 955–962, 2017.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.

- [20] F. L. M. Norwood, C. Harling, P. F. Chinnery, M. Eagle, K. Bushby, and V. Straub, "Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population.," *Brain*, vol. 132, no. Pt 11, pp. 3175–86, Nov. 2009.