



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

www.aotmit.gov.pl

**Zolgensma (onasemnogen abeparwovek)
we wskazaniu zgodnym z zapisami
programu lekowego B.102.FM. Leczenie
chorych na rdzeniowy zanik mięśni
(ICD-10: G12.0, G12.1)**

Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego

Nr: WS.425.4.2024.1

Data ukończenia: 31.05.2024 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
WYKAZ SKRÓTÓW	4
1 METODYKA PRZEPROWADZONEJ OCENY	5
2 PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH INFORMACJI	6
3 PRZEDMIOT ANALIZY	12
3.1 Informacje podstawowe	12
4 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH REFUNDOWANEJ TECHNOLOGII	15
4.1 Charakterystyka programu lekowego.....	15
4.1.1. Kryteria populacji docelowej w programie lekowym	15
4.1.2. Monitorowanie leczenia w programie lekowym.....	16
4.2 Populacja pacjentów objęta leczeniem	16
4.2.1. Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT	16
4.3 Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności ocenianej technologii lekowej	18
4.3.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT	18
4.4 Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej	28
4.4.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT	28
4.4.2. Analiza komunikatów bezpieczeństwa.....	31
5 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH ALTERNATYWNYCH SPOSOBÓW POSTĘPOWANIA	33
5.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych.....	33
5.2 Charakterystyka programu lekowego.....	33
5.2.1. Kryteria populacji docelowej w programie lekowym	33
5.2.2. Monitorowanie leczenia w programie lekowym.....	34
5.3 Charakterystyka populacji objętej leczeniem	34
5.4 Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności	35
5.5 Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa	44
5.5.1 Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT	44
5.5.2. Analiza komunikatów bezpieczeństwa.....	46
6 DOWODY NAUKOWE	48
6.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	48
6.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	48
6.3 Opis badań	49
6.4 Podsumowanie materiału dowodowego.....	52
7 PIŚMIENNICTWO	53
8 ZAŁĄCZNIKI	55
8.1 Skala CHOP-INTEND	55
8.2 Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	57
8.3 Strategie wyszukiwania publikacji	59

8.4	Diagram selekcji publikacji	60
-----	-----------------------------------	----

WYKAZ SKRÓTÓW

AAV	ang. <i>Adeno-Associated Virus</i>
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AESI	zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse event of special interest</i>)
ALAT, AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASD	ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej (ang. <i>atrial septal defect</i>)
ASPAT, AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
BSID	Skala Rozwoju Bayleya (ang. <i>The Bayley Scales of Infant and Toddler Development</i>)
CHOP-INTEND	ang. <i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CK-MB	kinaza kreatynowa izoenzym sercowy (ang. <i>creatine kinase myocardial band</i>)
COVID-19	ang. <i>coronavirus disease 2019</i>
FAERS	ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
GGN	górna granica normy
GGTP	gamma-glutamylotranspeptydaza
HFMSE	skala Sprawności Motorycznej <i>Hammersmith</i> (ang. <i>Hammersmith Functional Motor Scale</i>)
Hgb	hemoglobina
HINE	ang. <i>Hammersmith Infant Neurological Examination</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
p.k.	punkt kontrolny
PL	Program Lekowy
PLT	płytki krwi (ang. <i>platelets</i>)
RSV	syncytialny wirus oddechowy (ang. <i>respiratory syncytial virus</i>)
SMA	rdzeniowy zanik mięśni (ang. <i>spinal muscular atrophy</i>)
SMN1	gen warunkujący przeżycie neuronów ruchowych (ang. <i>survival of motor neuron 1 gene</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TLI	Technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności
TMA	mikroangiopatia zakrzepowa (ang. <i>thrombotic microangiopathy</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VSD	ubytek przegrody międzykomorowej (ang. <i>ventricular septal defect</i>)
WBC	białe krwinki (ang. <i>white blood cells</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 METODYKA PRZEPROWADZONEJ OCENY

Podstawę niniejszego raportu stanowi art. 31n pkt 2h Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (ustawa o świadczeniach): „przygotowywanie raportów z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz jakości leczenia, o których mowa w art. 40a ust. 7 ustawy o refundacji”, zgodnie z którym „Na 90 dni przed zakończeniem okresu refundacji technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności Agencja publikuje raport z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz jakości leczenia w oparciu o dane z rejestrów medycznych lub elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych, o którym mowa w art. 188c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, pod warunkiem że dane kliniczne niezbędne do opracowania tego raportu są wystarczające”.

Produkt leczniczy Zolgensma został objęty refundacją ze środków Funduszu Medycznego 1 września 2022 r. w ramach programu lekowego B.102.FM. Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1). W związku z powyższym 3 czerwca 2024 r. mija 90 dni do wygaśnięcia decyzji refundacyjnej. Produkt leczniczy Zolgensma został oceniony przez Agencję w ramach tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI), opublikowanego 26 lutego 2021 r.¹

Agencja wystąpiła do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o udostępnienie danych sprawozdawczych, niezbędnych do przeprowadzenia oceny efektywności technologii Zolgensma. W pierwszej kolejności dokonano wstępnej oceny przekazanych danych w celu stwierdzenia, czy są one wystarczające do przeprowadzenia analizy. Stwierdzono, iż dostępne dane kliniczne, choć nie są w pełni kompletne, pozwalają na dokonanie oceny.

Ocena obejmowała analizę danych pod kątem wskaźników efektywności zgodnie z zapisami programu lekowego, dotyczącymi monitorowania leczenia w zakresie oceny jego skuteczności. Ocenie poddano również dostępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania terapii. Wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.102.FM. zestawiono z wynikami z głównego badania rejestracyjnego AVXS-101-CL-303, opisanego w raporcie Agencji sporządzonym w ramach tworzenia wykazu TLI.

Ponadto, zgodnie z art. 40a ust. 6 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa refundacyjna) pozyskano i przeanalizowano dane, dotyczące oceny efektywności alternatywnych opcji leczenia – substancje czynne nusinersen oraz rysdyplam, dostępne również w ramach programu lekowego B.102.FM. Należy podkreślić jednak, iż niemożliwe jest wiarygodne porównanie skuteczności i bezpieczeństwa opcji leczenia bez zastosowania randomizacji, w różnych populacjach. Z uwagi na zapisy ustawowe dokonano przedstawienia wyników efektywności opcji alternatywnych, stosując założenia umożliwiające dobór populacji jak najbardziej zbliżonej do pacjentów kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Zolgensma i w zakresie zbieżnych wskaźników efektywności. Analizy dokonano na podstawie pozyskanych danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) dla substancji czynnej nusinersen. Substancja czynna rysdyplam została wykluczona z analizy, ponieważ, jak wskazują dane sprawozdawcze, była stosowana u pacjentów z innym typem SMA, niewpisującym się we wskazanie refundacyjne Zolgensma. Opisane wyniki nie stanowią porównania ocenianego produktu leczniczego z opcją alternatywną, a jedynie przedstawiają osobno dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa obu interwencji.

Dodatkowo w opracowaniu dokonano przeglądu dostępnych dowodów naukowych w celu aktualizacji informacji opisanych w ramach raportu sporządzonego w trakcie tworzenia wykazu TLI, na podstawie którego oceniana technologia została umieszczona na liście TLI, a następnie na tej podstawie objęta refundacją ze środków Funduszu Medycznego.

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_022.pdf [dostęp: 24.05.2024 r.]

2 PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH INFORMACJI

Na podstawie przepisów ustawy o świadczeniach i ustawy refundacyjnej oraz zgodnie z metodyką opisaną w rozdziale 1 dokonano oceny produktu leczniczego Zolgensma (onasemnogen abeparwovek) we wskazaniu zgodnym z opisem programu lekowego B.102.FM. Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1). Należy podkreślić, że przeanalizowane dane są niedojrzałe – analiza obejmowała pacjentów włączonych do programu lekowego w okresie niespełna 1,5 roku. Ogólne wnioski wskazują, że pacjenci leczeni w ramach programu lekowego uzyskali wyniki nie gorsze niż uczestnicy głównego badania rejestracyjnego ocenianej technologii. Nie odnotowano żadnego zgonu ani konieczności stałej wentylacji mechanicznej, u większości pacjentów odnotowano zadowalające wyniki rozwoju motorycznego, a profil bezpieczeństwa jest zbliżony z wynikami badania klinicznego. Podsumowanie najważniejszych wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy zostało opisane poniżej.

Z uwagi na zapisy ustawowe dokonano również przedstawienia wyników efektywności opcji alternatywnych, stosując założenia umożliwiające dobór populacji jak najbardziej zbliżonej do pacjentów kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Zolgensma i w zakresie zbliżonych wskaźników efektywności. Analizy dokonano na podstawie danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) dla substancji czynnej nusinersen. Substancja czynna rysdyplam została wykluczona z analizy, ponieważ, jak wskazują dane sprawozdawcze, była stosowana u pacjentów z innym typem SMA, niewpisującym się we wskazanie refundacyjne Zolgensma. Ze względu na fakt, iż niemożliwe jest wiarygodne porównanie skuteczności i bezpieczeństwa opcji leczenia bez zastosowania randomizacji, w różnych populacjach, opisane wyniki nie stanowią porównania ocenianego produktu leczniczego z opcją alternatywną, a jedynie przedstawiają osobno dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa obu interwencji oraz ogólne wnioski na temat różnic wyników w zakresie zbliżonych punktów końcowych.

Ocena produktu leczniczego Zolgensma pod kątem wskaźników efektywności

Analizie poddano dane dotyczące 35 pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.102.FM. włączonych w okresie od 19 września 2022 r. do 26 lutego 2024 r. 66% pacjentów stanowiły niemowlęta płci żeńskiej. U większości pacjentów potwierdzono rozpoznanie ICD-10: G12.1 (n=26; 74%), typ przedobjawowy (n=30; 86%) oraz z trzema kopiami genu SMN2 (n=21; 60%). Kwalifikacja do programu lekowego oznaczona została jako punkt kontrolny 0. Monitorowanie leczenia odbywało się na podstawie kolejnych punktów kontrolnych (dla poszczególnych punktów końcowych w czasie raportowania zgodnym z opisem programu lekowego) – dane w momencie odcięcia w dniu 19.04.2024 r. obejmują 5 takich punktów. Pierwszy włączony do programu lekowego pacjent otrzymał lek 03.10.2022 r., a ostatni punkt kontrolny dla tego pacjenta zaraportowano w dniu 23.01.2024 r. (ok. 16 miesięcy obserwacji). Najkrótszy okres obserwacji pojedynczego pacjenta wyniósł ok. 3 miesiące. Należy wskazać, że dane, na podstawie których przeprowadzono analizę, są niedojrzałe – wyniki z ostatniego, piątego punktu kontrolnego były dostępne jedynie dla 8 pacjentów.

Przeanalizowano dane dotyczące wskaźników oceny skuteczności leczenia wg opisu programu lekowego B.102.FM. i zgodnie z dostępnymi danymi SMPT: wyniki w skali CHOP-INTEND, konieczność stałej wentylacji mechanicznej oraz wyniki osiągania kamieni milowych rozwoju motorycznego.

Wyniki w skali CHOP-INTEND

Skala CHOP-INTEND (ang. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*) jest narzędziem wykorzystywanym do oceny umiejętności ruchowych u pacjentów z SMA1. Składa się z 16 elementów punktowanych od 0 do 4. Najwyższym do uzyskania wynikiem w skali CHOP-INTEND są 64 punkty.

Średnia zmiana wyników w kolejnych punktach kontrolnych w stosunku do wyniku w momencie kwalifikacji wynosiła: 1. p.k. 15 punktów; 2. p.k. 20 punktów; 3. p.k. 24 punkty; 4. p.k. 21 punktów; 5. p.k. 23 punkty.

Wśród 28 pacjentów, dla których zaraportowano wyniki pierwszego punktu kontrolnego, u 27 zaobserwowano wzrost uzyskanych punktów w skali CHOP-INTEND w stosunku do wyniku w momencie kwalifikacji. Wzrost ten był na poziomie od 2 do 30 punktów (średnia: 15 punktów).

W drugim punkcie kontrolnym u 20 z 23 pacjentów (87%) zaobserwowano poprawę wyniku w stosunku do pierwszego punktu kontrolnego. Średnia poprawa wyniosła 5 punktów. Brak zmiany potwierdzono u 2 (9%) leczonych. Jeden (4%) pacjent uzyskał wynik o 1 punkt niższy (57 pkt w pierwszym punkcie kontrolnym).

Poprawa wyników w 3. punkcie kontrolnym została potwierdzona w 56% (10 z 18) przypadków. Jeden pacjent uzyskał wynik o 4 punkty niższy (w 2. punkcie kontrolnym – 64 punkty). U pozostałych, tj. 11 uczestników

programu lekowego, dla których dostępne były dane z trzeciego punktu kontrolnego, nie zaobserwowano zmiany w wynikach ogólnych CHOP-INTEND.

W czwartym punkcie kontrolnym u ponad połowy, tj. 8 z 14 pacjentów (57%) nie stwierdzono zmiany w wyniku ogólnym skali funkcjonalnej. U pozostałych 6 (43%) nastąpiła poprawa wyniku w skali CHOP-INTEND. Nie potwierdzono również spadku w porównaniu do poprzedniego punktu kontrolnego.

W ostatnim punkcie kontrolnym u większości (n=5; 63%) leczonych nie stwierdzono zmiany w porównaniu do poprzedniego punktu kontrolnego. Jeden pacjent osiągnął wynik lepszy – poprawa o 2 punkty (38 w 4. p.k., następnie 40 w 5. p.k.). U dwóch (25%) zaś nastąpił spadek wyników ogólnych w skali CHOP-INTEND. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż u jednego pacjenta zaobserwowano znaczny spadek na poziomie -14 punktów. Był to pacjent, który w punktach kontrolnych 2., 3. oraz 4. uzyskał maksymalny wynik wynoszący 64 punkty.

Odsetek pacjentów z maksymalnym wynikiem w skali CHOP-INTEND potwierdzonym w kolejnych punktach kontrolnych wynosił: 1. p.k. 7%; 2. p.k. 22%; 3. p.k. 22%; 4. p.k. 29%; 5. p.k. – żaden z 8 pacjentów.

Wśród 8 uczestników, dla których dostępne były dane z wszystkich pięciu punktów kontrolnych, u 6 nie zaobserwowano spadku osiągniętego wyniku ogólnego w skali CHOP-INTEND. Potwierdzono stopniowy wzrost liczby uzyskanych punktów w kolejnych punktach kontrolnych. W przypadku pięciu leczonych nastąpiło ustabilizowanie się wyników na poziomie 58–60 punktów.

Analizując powyższe wyniki oraz wyniki uzyskane w głównym badaniu rejestracyjnym dla leku Zolgensma (AVXS-101-CL-303), można zauważyć pewną zgodność. Podczas badania wszyscy pacjenci wykazywali wzrost wyniku CHOP-INTEND w stosunku do wartości wyjściowej i taką samą tendencję zaobserwowano w wynikach z bazy SMPT. Odnotowano wzrost wyników w stosunku do wartości wyjściowej w 3 miesiącu badania klinicznego u wszystkich pacjentów średnio o 11,7 (SD: 6,40) punktów. W 6 miesiącu badania u 20 pacjentów średnio o 14,6 (SD: 7,04) punktów oraz w 12 miesiącu badania u 16 pacjentów średnio o 16,4 (SD: 8,04) punktów. Poprawę również odnotowano u pacjentów z programu lekowego, przy czym wartości te były wyższe.

Biorąc pod uwagę powyższe można wnioskować, że wyniki uzyskiwane przez pacjentów leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.102.FM. są zgodne z wynikami głównego badania rejestracyjnego. Zakładając, iż wyniki te nie powinny być gorsze niż uzyskiwane w badaniu klinicznym, można uznać, że w zakresie oceny wg skali CHOP-INTEND został spełniony taki warunek.

Stała wentylacja mechaniczna

Żaden z 28 pacjentów, dla których dostępne były wyniki z przynajmniej jednego punktu kontrolnego, nie wymagał inwazyjnej wentylacji poprzedzonej wykonaniem zabiegu tracheostomii trwającej przez co najmniej 16 godzin dziennie, w sposób ciągły przez co najmniej 14 kolejnych dni (przy braku ostrej, odwracalnej choroby i z wyj. wentylacji okołoperacyjnej) lub stałej wentylacji mechanicznej.

W głównym badaniu rejestracyjnym pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił punkt złożony – tj. przeżycie wolne od zdarzeń (zdarzenie definiowane jako zgon lub konieczność zastosowania stałej wentylacji). W badaniu rejestracyjnym wystąpiły przypadki wymagające wspomaganie oddychania. 18 z 22 pacjentów (81,8%) nie wymagało wspomaganie wentylacji (na podstawie danych *Trilogy BiPAP*) w wieku 18 miesięcy. Czterech pacjentów nie uzyskało niezależności wspomaganie w 18 miesiącu – dla dwóch pacjentów dane były zebrane w 18 miesiącu lub później, a pozostałych dwóch wycofało się z badania przed 18 miesiącem życia. Ogółem 15 z 22 pacjentów (68,1%) w ogóle nie wymagało nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji podczas badania.

Wyniki w zakresie konieczności wspomaganie wentylacji u pacjentów leczonych technologią Zolgensma w programie lekowym nie były gorsze w porównaniu do wyników z głównego badania rejestracyjnego. Należy również podkreślić, że w analizowanej populacji nie wystąpił zgon, który obok konieczności stałej wentylacji stanowił składową zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego głównego badania rejestracyjnego.

Kamienie milowe rozwoju motorycznego

Zgodnie z informacjami zawartymi w programie lekowym B.102.FM., ocena braku skuteczności leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej: onasemnogen abeparowek, w postaci utraty kamieni milowych rozwoju motorycznego odbywa się na podstawie:

- niezyskania umiejętności siedzenia bez podparcia przez co najmniej 10 sekund po osiągnięciu 12 miesiąca życia pacjenta i potwierdzonej w ponownym badaniu przeprowadzonym po 15 miesiącu życia pacjenta;
- niezyskanie umiejętności stania bez podparcia przez co najmniej 10 sekund po osiągnięciu 20 miesiąca życia pacjenta i potwierdzone w ponownym badaniu przeprowadzonym po 23 miesiącu życia pacjenta.

Stanie bez podparcia przez co najmniej 10 sekund

Zgodnie z danymi z bazy SMPT na dzień 19.04.2024 roku, najstarszy pacjent leczony ocenianą technologią lekową był w wieku 19 miesięcy. W związku z tym, iż wg zapisów programu lekowego ocena umiejętności stania bez podparcia odbywa się po 20 i 23 miesiącu życia, żaden z pacjentów nie kwalifikował się do oceny dotyczącej osiągnięcia tego kamienia milowego rozwoju motorycznego. Należy jednak wskazać, że u 11 z 35 (35%) pacjentów zidentyfikowano osiągnięcie umiejętności stania bez podparcia przez co najmniej 10 sekund. Wiek w momencie pierwszego potwierdzonego stania bez podparcia wyniósł od 8 do 14 miesięcy życia. U dwóch pacjentów w kolejnej ocenie umiejętność ta utrzymywała się.

W głównym badaniu rejestracyjnym nie oceniano takiego punktu końcowego. Jedynie w jednym badaniu wspierającym (AVXS-101-CL-304, badanie III fazy, oceniające zastosowanie pojedynczej dawki dożylniej AVXS-101) oceniano zdolność do stania bez podparcia przez co najmniej 3 sekundy. We wspomnianym badaniu wszyscy pacjenci (15/15) osiągnęli ten kamień milowy. Nie można jednak tych wyników odnieść do wyników z bazy SMPT ze względu na różnice w wymaganym czasie samodzielnego stania.

Z uwagi na zidentyfikowane ograniczenia wnioskowanie na temat skuteczności w zakresie powyższego wskaźnika efektywności nie jest możliwe.

Siedzenie bez podparcia przez co najmniej 10 sekund

Wyniki oceny utraty kamienia milowego w postaci nieuzyskania umiejętności siedzenia bez podparcia przez co najmniej 10 sekund po osiągnięciu 12 miesiąca życia, na dzień 19.04.2024 roku dostępne były dla 14 z 35 pacjentów leczonych ocenianą technologią – sześciu pacjentów ukończyło 19., dwóch 17., dwóch 16., dwóch 15. oraz dwóch 14. miesiąc życia.

U żadnego z 14 kwalifikujących się do oceny pacjentów, nie stwierdzono utraty kamienia milowego w postaci nieuzyskania umiejętności siedzenia bez podparcia przez co najmniej 10 sekund. Pacjenci, którzy otrzymali lek Zolgensma uzyskiwali ww. umiejętność od ukończonego 5. do 10. miesiąca życia.

Do potwierdzenia utraty ww. kamienia milowego po ukończeniu przez pacjenta 15. miesiąca życia, na podstawie ostatniego raportowanego punktu kontrolnego, kwalifikowało się 8 pacjentów w wieku 15–17 miesięcy. W wyniku ponownej oceny również nie stwierdzono utraty kamienia milowego rozwoju motorycznego, w postaci nieuzyskania umiejętności siedzenia bez podparcia przez co najmniej 10 sekund.

W badaniu rejestracyjnym umiejętność siedzenia bez podparcia przez co najmniej 10 sekund osiągnęło 14 z 22 (64%) pacjentów poddanych ocenie. Mediana wieku do osiągnięcia etapu kluczowego wyniosła 13,9 miesiąca. Wyniki w zakresie tego punktu końcowego u pacjentów leczonych technologią Zolgensma w programie lekowym są zatem porównywalne. Należy jednak podkreślić, że ze względu na niedojrzałość danych dla kolejnych punktów kontrolnych, wnioskowanie jest ograniczone.

Profil bezpieczeństwa

U 18 (64%) pacjentów zareportowano jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi po zastosowaniu onasemnogenu abeparwoweku były zaburzenia w badaniach diagnostycznych (zgłoszone u 7 [25%] pacjentów) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (u 4 [14%] pacjentów).

Nie odnotowano zgonów ani sytuacji zagrożenia życia.

Badania laboratoryjne

Zgodnie z opisem programu lekowego B.102.FM u pacjentów leczonych onasemnogenem abeparwoweku należy monitorować następujące parametry: aktywność aminotransferaz wątrobowych i poziom bilirubiny całkowitej, liczbę płytek krwi oraz stężenie troponiny I, co tydzień przez pierwszy miesiąc po podaniu leku, a następnie co 2 tygodnie w drugim i trzecim miesiącu lub dłużej (do czasu powrotu parametrów do wartości początkowej). Na dzień pozyskania danych z SMPT, 27 z 28 (96%) pacjentów, dla których były dostępne dane z co najmniej jednego punktu kontrolnego, uzyskało powrót ww. parametrów do wartości początkowej.

U jednego pacjenta w 1. p.k., funkcję wątroby oceniono jako nieprawidłową – zareportowano podwyższony poziom aminotransferaz, szczególnie ASPAT (ASPAT= 136 U/l, ALAT=63 U/l). W 2. p.k. poziom aminotransferaz zmniejszył się i został uznany za prawidłowy (ASPAT=52 U/l, ALAT=21 U/l). W 3. i 4. p.k. prawidłowa aktywność aminotransferaz utrzymywała się. Ponadto, w 2. p.k. dla jednego z pacjentów odnotowano ALAT na poziomie 76 U/l, co, zgodnie z literaturowymi wartościami referencyjnymi, jest wynikiem powyżej normy. Wyniki badań laboratoryjnych pozostałych pacjentów wskazują na prawidłową aktywność aminotransferaz w każdym punkcie kontrolnym.

U dwóch pacjentów biorących udział w programie funkcję serca oceniono jako nieprawidłową. Należy zaznaczyć, iż w obu przypadkach, ze względu na brak możliwości oznaczenia troponiny I, podano stężenie troponiny T. W przypadku jednego pacjenta zaznaczono, iż występuje wrodzona złożona wada serca – ubytek przegrody międzykomorowej (ang. *ventricular septal defect*, VSD) oraz ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej (ang. *atrial septal defect*, ASD), z wyjściowo podwyższonym poziomem troponiny T. W kolejnych trzech punktach kontrolnych odnotowano poprawę poziomu troponiny T w stosunku do wcześniejszych wyników, jednak wciąż poziom ten został uznany za nieprawidłowy.

W przypadku wyników troponiny I wystąpiły rozbieżności w jednostkach raportowanych wyników – wg SMPT dla onasemnogenu abeparwoweku, stężenie troponiny I powinno być raportowane w j.m./l, natomiast u części pacjentów użyto jednostki ng/l (lub pg/ml). Ponadto, u dwóch pacjentów, z uwagi na brak możliwości oznaczenia troponiny I, podano wynik dla troponiny T.

U jednego pacjenta odnotowano nieprawidłowości w wynikach morfologii krwi, tj. nieznacznie obniżony poziom hemoglobiny oraz nieprawidłową liczbę płytek krwi. W kolejnych dwóch punktach kontrolnych wartości te wróciły do normy.

Zgodnie z przedstawionymi w bazie SMPT wynikami badań laboratoryjnych oraz na podstawie literaturowych wartości referencyjnych, u 6 pacjentów (38%) podczas kwalifikacji odnotowano zawyżoną liczbę płytek krwi. U dwóch z nich w 1. p.k. wartość nadal utrzymywała się powyżej normy, natomiast w drugim punkcie kontrolnym zaraportowane wyniki wskazują, że trombocyty mieszczą się w granicach normy. U jednego z pacjentów, u którego podczas kwalifikacji nie zaobserwowano nieprawidłowości, liczba płytek krwi w dwóch pierwszych punktach kontrolnych była zawyżona, przy czym w 3. p.k. zaraportowany wynik badania laboratoryjnego mieścił się w granicach prawidłowego zakresu liczby płytek krwi u niemowląt.

Ogólny profil bezpieczeństwa zaobserwowany u pacjentów z programu lekowego pokrywa się z zaobserwowanym podczas przeprowadzania badań klinicznych, gdzie jako najczęstsze zdarzenia odnotowano przejściowy wzrost aktywności aminotransferaz i przejściową trombocytopenię, ale również wymioty oraz gorączkę. Istniały również wątpliwości co do działania kardiotoksycznego leku, jednak mała próba oraz krótki czas obserwacji nie pozwoliły na pełną weryfikację w tym zakresie. Biorąc pod uwagę dane ze wszystkich analizowanych badań klinicznych, prawie połowa pacjentów (46,4%) miała co najmniej 1 poważne zdarzenie niepożądane, z czego u dwóch nastąpił zgon.

Analiza komunikatów bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Zolgensma wskazuje, że z uwagi na zaraportowane ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej, należałoby rozważyć monitorowanie w programie lekowym poziomu D-dimerów.

Odniesienie do wyników efektywności alternatywnych opcji leczenia (nusinersen)

Wyniki w skali CHOP-INTEND

Analizując dane dotyczące wyników ogólnych w skali CHOP-INTEND, można zaobserwować, że średnie zmiany w wynikach ogólnych wśród pacjentów leczonych nusinersenem w kolejnych punktach kontrolnych, w stosunku do kwalifikacji, są większe niż w przypadku terapii ocenianą w niniejszym raporcie technologią. W wyniku terapii lekiem Zolgensma łącznie 8 z 35 pacjentów (23%) osiągnęło maksymalny wynik 64 punktów w skali CHOP-INTEND, z kolei w przypadku terapii wybranym komparatorem było to 7 na 49 pacjentów (14%). Należy jednak podkreślić, że zarówno w przypadku onasemnogenem abeparwoweku, jak i nusinersenu, dane dotyczące wyników ogólnych w skali CHOP-INTEND nie są dostępne dla wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego. Ponadto, w przypadku leku Zolgensma dostępne dane obejmują pięć punktów kontrolnych, z kolei dla komparatora – siedemnaście.

Stać wentylacja mechaniczna

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT, w przypadku leczenia ocenianą w niniejszym raporcie technologią, żaden z pacjentów, dla których dostępne były wyniki z przynajmniej jednego punktu kontrolnego, nie wymagał inwazyjnej wentylacji poprzedzonej wykonaniem zabiegu tracheostomii trwającej przez co najmniej 16 godzin dziennie, w sposób ciągły przez co najmniej 14 kolejnych dni (przy braku ostrej, odwracalnej choroby i z wyj. wentylacji okołoperacyjnej) lub stałej wentylacji mechanicznej. Wśród pacjentów leczonych nusinersenem, u 3 (6%) nastąpiła konieczność rozpoczęcia wentylacji inwazyjnej.

Kamienie milowe rozwoju motorycznego

Zgodnie z treścią programu lekowego B.102.FM. Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1), kamienie milowe rozwoju motorycznego nie stanowiły kryterium monitorowania leczenia z wykorzystaniem substancji nusinersen. W danych pozyskanych z SMPT nie odnaleziono również wyników związanych z kamieniami milowymi. W związku z tym Analitycy Agencji nie mają możliwości oceny wpływu

zastosowania substancji czynnej nusinersen na osiąganie kamieni milowych rozwoju motorycznego wśród pacjentów w wieku do 6. miesiąca życia, chorujących na rdzeniowy zanik mięśni (SMA).

Zgon lub przerwanie leczenia

Biorąc pod uwagę przeżycie pacjentów należy wskazać, że w przypadku leczenia nusinersenem, wśród pacjentów włączonych do analizy trzy osoby (6%) zmarły. W analizowanej populacji poddanej terapii lekiem Zolgensma, nie odnotowano zgonów ani sytuacji zagrożenia życia. Należy jednak podkreślić, że nie jest możliwe jednoznaczne wyciągnięcie wniosków na temat porównania skuteczności w dwóch różnych populacjach, bez zastosowania randomizacji. Ponadto dane dla produktu leczniczego Zolgensma są niedojrzałe, populacja pacjentów z programu lekowego obejmuje osoby włączone do programu lekowego w okresie niespełna 1,5 roku. Analiza dokonana dla nusinersenu obejmowała pacjentów włączonych do programu lekowego na przestrzeni ponad 3 lat, jednak aktualnie nie są znane długofalowe skutki terapii. Brak długoterminowych danych uniemożliwia jednoznaczne wnioskowanie na temat każdej z technologii.

Profil bezpieczeństwa

Biorąc pod uwagę dostępne dane, u pacjentów leczonych nusinersenem obserwowano więcej przypadków zaburzenia czynności wątroby niż w przypadku leczenia produktem Zolgensma (odpowiednio 22% vs. 6%). Warto jednak zaznaczyć, że u 4 pacjentów leczonych nusinersenem w opisie oceny funkcji wątroby pojawia się informacja, że zaburzenia czynności narządu są następstwem podania pacjentowi leku Zolgensma/terapii genowej. Ponadto, w przypadku terapii nusinersenem u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano nieprawidłowości w funkcji układu krzepnięcia. Z kolei w efekcie terapii onasemnogenem abeparoweku u jednego z pacjentów, u którego podczas kwalifikacji nie zaobserwowano nieprawidłowości, liczba płytek krwi w dwóch pierwszych punktach kontrolnych była podwyższona.

Należy podkreślić, że zgodnie z komunikatami bezpieczeństwa na stronie URPL odnaleziono informacje dotyczącą ryzyka wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej oraz śmiertelnych przypadków ostrej niewydolności wątroby po leczeniu onasemnogenem abeparoweku. Ponadto, w każdej analizowanej pod kątem komunikatów bezpieczeństwa bazie, najczęściej przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych dotyczyły zaburzeń w badaniach diagnostycznych. Z kolei komunikat dotyczący stosowania leku Spinraza (nusinersen) dostępny na stronie URPL wskazywał na wystąpienie 5 przypadków wodogłowa komunikującego niezwiązanego z zapaleniem opon mózgowych ani z krwawieniem. Najwięcej powikłań stosowania nusinersenu dotyczyło infekcji i infestacji oraz zaburzeń ogólnych i warunków w miejscu podawania.

Przegląd dostępnych dowodów naukowych

W celu aktualizacji informacji opisanych w ramach raportu sporządzonego w trakcie tworzenia wykazu TLI, na podstawie którego oceniana technologia została umieszczona na liście TLI, a następnie objęta refundacją, dokonano przeglądu dostępnych dowodów naukowych.

W wyniku wyszukiwania informacji na stronie clinicaltrials.gov o trwających/zakończonych badaniach klinicznych z zastosowaniem onasemnogenu abeparoweku w leczeniu pacjentów z SMA, odnaleziono 17 badań z czego 9 obejmowało populację pacjentów zgodną z kryteriami włączenia do programu lekowego. 6 badań (NCT05073133, NCT03505099, NCT03837184, NCT04851873, NCT03306277, NCT03461289) ma status zakończonych, a wyniki dla nich zostały już opublikowane. 2 badania są w trakcie rekrutacji, a 1 jest aktywne, ale nie rekrutuje obecnie pacjentów do badania. Badania NCT05335876 oraz NCT04042025 są długoterminową obserwacją pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, którzy wcześniej przyjęli onasemnogen abeparoweku w badaniach klinicznych. Żadne z badań nie było prowadzone w Polsce.

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Zolgensma we wskazaniu do stosowania w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu *SMN1* i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu *SMN1* i z nie więcej niż 3 kopiami genu *SMN2*, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 12 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania. Na etapie czytania pełnych tekstów odrzucono 8 publikacji. Ostatecznie zakwalifikowano 4 pozycje, z czego opisano 2, z uwagi na to, że pozostałe z włączonych badań zostały opisane w raporcie analitycznym dotyczącym leku Zolgensma, opracowanym w ramach tworzenia wykazu TLI opublikowanego 26 lutego 2021 r.

W badaniu STRONG wykazano, że podawany dożylnie onasemnogen abeparowek był bezpieczny i dobrze tolerowany. Choć pacjenci obejmujący ocenianą populację (pacjenci w młodszej grupie wiekowej) nie osiągnęli pierwszorzędowych ani drugorzędowych punktów końcowych (odpowiednio samodzielnego stania i samodzielnego chodzenia), to zaobserwowano poprawę w łącznych wynikach podtestów motoryki dużej i małej w skali Bayleya-III. Badanie SPR1NT wykazało, że pojedyncza dożylna dawka onasemnogenu abeparowek

promuje rozwój motoryczny u bezobjawowych noworodków z biallelicznymi delecjami SMN1 i trzema kopiami genu *SMN2*. Zaobserwowano również, że przedobjawowe leczenie noworodków onasemnogenem abeparwoweku wykazało korzystny profil bezpieczeństwa.

3 PRZEDMIOT ANALIZY

3.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka produktu leczniczego Zolgensma

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Zolgensma 2×10^{13} genomy wektora/ml roztwór do infuzji. Fiolki po 5,5 ml i 8,3 ml: Fiolka 8,3 ml x 2, GTIN: 05397227701083; Fiolka 5,5 ml x 2, fiolka 8,3 ml x 1, GTIN: 05397227701083; Fiolka 5,5 ml x 1, fiolka 8,3 ml x 2, GTIN: 05397227704961; Fiolka 8,3 ml x 3, GTIN: 05397227701113; Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 2, GTIN: 05397227701120; Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 3, GTIN: 05397227701137; Fiolka 8,3 ml x 4, GTIN: 05397227701144; Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 3, GTIN: 05397227701151; Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 4, GTIN: 05397227701168; Fiolka 8,3 ml x 5, GTIN: 05397227701175; Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 4, GTIN: 05397227701182; Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 5, GTIN: 05397227701199; Fiolka 8,3 ml x 6, GTIN: 05397227702820; Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 5, GTIN: 05397227702868; Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 6, GTIN: 05397227702844; Fiolka 8,3 ml x 7, GTIN: 05397227702851 Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 6, brak GTIN; Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 7, GTIN: 05397227702875; Fiolka 8,3 ml x 8, GTIN: 05397227702882; Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 7, GTIN: 05397227702899; Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 8, GTIN: 05397227702905; Fiolka 8,3 ml x 9, GTIN: 05397227702912; Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 8, GTIN: 05397227704879; Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 9, GTIN: 05397227704886; Fiolka 8,3 ml x 10, GTIN: 05397227704893; Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 9, GTIN: 05397227704909; Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 10, GTIN: 05397227704916; Fiolka 8,3 ml x 11, GTIN: 05397227704923; Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 10, GTIN: 05397227704930; Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 11, GTIN: 05397227704947; Fiolka 8,3 ml x 12, GTIN: 05397227704954; Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 11, GTIN: 05397227704961; Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 12, GTIN: 05397227704978; Fiolka 8,3 ml x 13, GTIN: 05397227704985; Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 12, GTIN: 05397227704992 Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 13, GTIN: 05397227705005; Fiolka 8,3 ml x 14, GTIN: 05397227705012.
Substancja czynna	onasemnogen abeparwovek
Wskazanie rejestracyjne	Produkt Zolgensma jest wskazany do stosowania w leczeniu: <ul style="list-style-type: none">pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. <i>spinal muscular atrophy</i>, SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1; lub <ul style="list-style-type: none">pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2.
Wskazanie refundacyjne	Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1), zgodnie z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia Programu Lekowego B.102.FM. Kod ICD-10: G12.0, G12.1.
Dawkowanie	Wyłącznie do podawania w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym. Pacjenci otrzymują nominalną dawkę wynoszącą $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogenu abeparwovek. Całkowita objętość dawki ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta.

Mechanizm działania	<p>Onasemnogen abeparwerek to terapia genowa mająca na celu wprowadzenie do komórek transdukowanych funkcjonalnej kopii genu warunkującego przeżycie neuronów ruchowych (SMN1) w leczeniu pierwotnej monogenicznej przyczyny choroby. Zapewniając alternatywne źródło do ekspresji białka SMN w neuronach ruchowych, oczekuje się, że będzie on promował przetrwanie i funkcjonowanie transdukowanych neuronów ruchowych.</p> <p>Onasemnogen abeparwerek jest niereplikującym rekombinowanym wektorem AAV (ang. <i>Adeno-Associated Virus</i>), który wykorzystuje kapsyd AAV9 do dostarczania stabilnego i w pełni funkcjonującego ludzkiego transgenu SMN. Wykazano możliwość przedostawania się kapsydu AAV9 przez barierę krew-mózg i transdukowania neuronów ruchowych. Gen SMN1 zawarty w onasemnogenie abeparwerek jest stworzony by utrzymywać się w postaci episomalnej DNA w jądrze komórek transdukowanych i oczekuje się, że będzie stabilnie ulegał długotrwałej ekspresji w komórkach pomiototycznych. Nie jest wiadomo, aby virus AAV9 powodował choroby u ludzi. Transgen jest wprowadzany do komórek docelowych w postaci samouzupelniającej się dwuniciowej cząsteczki. Ekspresja transgenu jest aktywowana konstytutywnym promotorem (hybryda wzmacniacza cytomegalowirusa i beta-aktyny kurczaka), co skutkuje ciągłą i utrzymującą się ekspresją białka SMN.</p>
Grupa ATC	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego. Kod ATC: M09AX09.</p>
Status leku sierocego	<p>TAK Decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady – EU/3/15/1509 z 19.06.2015 r.</p>
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>
Data dopuszczenia do obrotu	<p>18 maja 2020 r.</p> <p>EU/1/20/1443/001 – fiolka 8,3 ml x 2 EU/1/20/1443/002 – fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 1 EU/1/20/1443/003 – fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 2 EU/1/20/1443/004 – fiolka 8,3 ml x 3 EU/1/20/1443/005 – fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 2 EU/1/20/1443/006 – fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 3 EU/1/20/1443/007 – fiolka 8,3 ml x 4 EU/1/20/1443/008 – fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 3 EU/1/20/1443/009 – fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 4 EU/1/20/1443/010 – fiolka 8,3 ml x 5 EU/1/20/1443/011 – fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 4 EU/1/20/1443/012 – fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 5 EU/1/20/1443/013 – fiolka 8,3 ml x 6 EU/1/20/1443/014 – fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 5 EU/1/20/1443/015 – fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 6 EU/1/20/1443/016 – fiolka 8,3 ml x 7 EU/1/20/1443/017 – fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 6 EU/1/20/1443/018 – fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 7 EU/1/20/1443/019 – fiolka 8,3 ml x 8 EU/1/20/1443/020 – fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 7 EU/1/20/1443/021 – fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 8 EU/1/20/1443/022 – fiolka 8,3 ml x 9 EU/1/20/1443/023 – fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 8 EU/1/20/1443/024 – fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 9 EU/1/20/1443/025 – fiolka 8,3 ml x 10 EU/1/20/1443/026 – fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 9 EU/1/20/1443/027 – fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 10 EU/1/20/1443/028 – fiolka 8,3 ml x 11 EU/1/20/1443/029 – fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 10 EU/1/20/1443/030 – fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 11 EU/1/20/1443/031 – fiolka 8,3 ml x 12 EU/1/20/1443/032 – fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 11 EU/1/20/1443/033 – fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 12 EU/1/20/1443/034 – fiolka 8,3 ml x 13 EU/1/20/1443/035 – fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 12 EU/1/20/1443/036 – fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 13 EU/1/20/1443/037 – fiolka 8,3 ml x 14</p>

Data objęcia refundacją w Polsce	01.09.2022 r.
Podmiot odpowiedzialny	AveXis EU Limited Block B The Crescent Building Northwood Santry Dublin 9 D09 C6X8 Irlandia

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: ChPL Zolgensma https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_pl.pdf, Rejestru Produktów Leczniczych URPL <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r> [dostęp: 08.05.2024].

Produkt leczniczy Zolgensma (onasemnogen abeparwovek) od dnia 1 września 2022 roku podlega refundacji w programie lekowym B.102.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego.

4 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH REFUNDOWANEJ TECHNOLOGII

Celem tej części opracowania jest, zgodnie z art. 40a ust. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555 z późn. zm.), analiza w oparciu o dane z rejestrów medycznych lub elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych.

4.1 Charakterystyka programu lekowego

4.1.1. Kryteria populacji docelowej w programie lekowym

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia do programu lekowego B.102.FM. Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1) z wykorzystaniem onasemnogenu abeparoweku

Kryteria włączenia*
<ol style="list-style-type: none">1. Pacjenci przedobjawowi i objawowi z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 badani w ramach Rządowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce lub prenatalnie w Polsce.2. Wiek do 6 miesiąca życia (<180 dni) w momencie podania leku.3. Zachowana zdolność polykania w ocenie lekarza kwalifikującego.4. Ocena w skali CHOP-INTEND powyżej 12 punktów w momencie podania leku.5. Posiadanie aktualnych informacji o szczepieniach obowiązkowych.6. Brak jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia z powodu SMA, w tym:<ul style="list-style-type: none">• brak wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej nusinersen lub rysdyplam w ramach niniejszego programu lekowego;• brak wcześniejszego leczenia SMA w ramach badań klinicznych;• brak wcześniejszego leczenia SMA w ramach programów wczesnego dostępu;7. Brak wcześniejszego leczenia SMA w ramach innego sposobu finansowania terapii.8. Świadoma zgoda rodziców lub opiekunów prawnych pacjenta na warunki programu lekowego oraz harmonogram wizyt.
Kryteria wyłączenia
<ol style="list-style-type: none">1. Tracheostomia i konieczność stosowania wentylacji mechanicznej inwazyjnej lub konieczność nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji średnio ≥ 16 godzin dziennie przez 7 dni przed kwalifikacją do programu.2. Niewydolność oddechowa od urodzenia.3. Masa ciała mniejsza niż 2,6 kg lub większa niż 13,5 kg.4. Zaburzenia polykania wymagające karmienia z zastosowaniem sondy dożołądkowej lub gastrostomii odżywczej.5. Znana aktywna infekcja uniemożliwiająca zastosowanie terapii.6. Choroby współistniejące uniemożliwiające podanie leczenia w ocenie lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynującego.7. Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze leku, znana alergia lub nadwrażliwość na prednizolon lub inne glikokortykosteroidy lub ich substancje pomocnicze.8. Miano przeciwciał przeciwko adenowirusowi o serotypie 9 (AAV9) $> 1:50$ określone w teście ELISA - wynik uzyskany nie więcej niż 30 dni przed podaniem leku.9. Klinicznie istotne nieprawidłowe wartości laboratoryjne:<ul style="list-style-type: none">• gamma-glutamylotranspeptydaza [GGTP], ALAT i AspAT $> 2 \times$ GGN,• bilirubina $\geq 2,0$ mg/dl,• kreatynina $\geq 1,0$ mg/dl,• hemoglobina [Hgb] < 8 lub > 18 g/dl;• białe krwinki [WBC] $> 20\ 000$ na mm^3,• PLT poniżej 50 tys. w mm^3 przed genową terapią zastępczą.10. Inne wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

* wszystkie kryteria muszą być spełnione łącznie.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r> [dostęp: 08.05.2024].

W treści programu lekowego B.102.FM. wskazano również, iż zakończenie leczenia w programie następuje w przypadku stwierdzenia przez Zespół Koordynujący braku skuteczności lub braku osiągnięcia kamieni milowych. Stwierdzenie braku skuteczności/ braku osiągnięcia kamieni milowych musi zostać udokumentowane w SMPT.

Brak skuteczności zdefiniowano jako:

- Konieczność włączenia stałej wentylacji mechanicznej w okresie 48 miesięcy od dnia podania leku, tj.:
 - inwazyjna wentylacja poprzedzona wykonaniem zabiegu tracheostomii trwająca przez co najmniej 16 godzin dziennie, w sposób ciągły przez co najmniej 14 kolejnych dni (przy braku ostrej, odwracalnej choroby i z wyjątkiem wentylacji okołoooperacyjnej),
 - stała wentylacja mechaniczna – należy udokumentować za pomocą 1 zdjęcia wykonanego w dniu stwierdzenia tego faktu oraz potwierdzić kodem ICD-9: 31.29 w dokumentacji medycznej pacjenta oraz w systemie rozliczeniowym NFZ;
- Utratę uzyskanych kamieni milowych rozwoju motorycznego w okresie 48 miesięcy od podania leku.

Brak osiągnięcia kamieni milowych rozwoju motorycznego, dotyczące pacjentów przedobjawowych, zdefiniowano jako:

- Nieuzyskanie umiejętności siedzenia bez podparcia przez co najmniej 10 sekund w badaniu wykonanym metodą wg WHO po osiągnięciu 12 miesiąca życia pacjenta i potwierdzone w ponownym badaniu przeprowadzonym po 15 miesiącu życia pacjenta;
- Nieuzyskanie umiejętności stania bez podparcia przez co najmniej 10 sekund w badaniu wykonanym metodą wg WHO po osiągnięciu 20 miesiąca życia pacjenta i potwierdzone w ponownym badaniu przeprowadzonym po 23 miesiącu życia pacjenta.

4.1.2. Monitorowanie leczenia w programie lekowym

Monitorowanie leczenia w programie lekowym B.102.FM. Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1) z wykorzystaniem substancji czynnej: onasemnogen abeparwówek odbywa się wg następujących kryteriów:

- badanie neurologiczne i w skali funkcjonalnej odpowiedniej do wieku i stanu pacjenta po podaniu leku przeprowadza się w 3, 6, 9, 12, 15, 21, 24, 27, 36, 48 miesiącu po podaniu leku;
- ocena kryteriów, które umożliwią ewentualne stwierdzenie braku skuteczności leczenia lub braku osiągnięcia kamieni milowych, przez okres 48 miesięcy od podania leku;
- badania laboratoryjne wykonywane co tydzień przez pierwszy miesiąc po podaniu leku, a następnie co 2 tygodnie w drugim i trzecim miesiącu lub dłużej (do czasu powrotu parametrów do wartości początkowej):
 - badanie aktywności aminotransferaz wątrobowych,
 - poziom bilirubiny całkowitej,
 - badanie liczby płytek krwi,
 - stężenie troponiny I,
 - inne badania i pomiary konieczne ze względu na stan zdrowia (np. ciśnienie tętnicze) w zależności od decyzji lekarza prowadzącego.

4.2 Populacja pacjentów objęta leczeniem

4.2.1. Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT do leczenia onasemnogenem abeparwóweku w ramach programu lekowego B.102.FM. włączono 35 pacjentów, w okresie od 19 września 2022 roku do 26 lutego 2024 roku. Poniżej przedstawiono podstawową charakterystykę pacjentów zakwalifikowanych do leczenia produktem leczniczym Zolgensma w ramach programu lekowego. Każdy zakwalifikowany pacjent otrzymał leczenie ocenianą technologią. Najkrótszy okres obserwacji pojedynczego pacjenta wyniósł ok. 3 miesiące, a najdłuższy ok. 16 miesięcy.

Tabela 3. Podstawowa charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do leczenia onasemnogenem abeparwóweku w programie lekowym B.102.FM.

Płeć	
Kobieta n (%)	23 (66)
Mężczyzna n (%)	12 (34)
Wiek	

Mediana (min; max) [dni]	28 (8; 70)
Średnia (SD) [dni]	33 (15,20)
Rozpoznanie ICD-10	
G12.0 n (%)	9 (26)
G12.1 n (%)	26 (74)
Typ SMA	
Przedobjawowy n (%)	30 (86)
SMA1 n (%)	5 (14)
Liczba kopii genu SMN2	
Dwie n (%)	14 (40)
Trzy n (%)	21 (60)
Wiek w momencie podania leku	
Przed ukończeniem 1. miesiąca życia n (%)	22 (63)
Pomiędzy 1. a 2. miesiącem życia n (%)	9 (26)
Pomiędzy 2. a 3. miesiącem życia n (%)	4 (11)

G12.0 – Rdzeniowy zanik mięśni, postać dziecięca, typ I (Werdniga-Hoffmana);

G12.1 – Inne dziedziczne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego (Postępujące porażenie opuszkowe dziecięce (Fazio-Londego), rdzeniowy zanik mięśni: postać dorosłych, postać dziecięca, typ II, dystalny, postać młodzieńcza, typ III (Kugelberga-Welander), postać łopatkowo-strzałkowa).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

W większości przypadków (63%) lek został podany przed ukończeniem przez chorych 1. miesiąca życia. U 9 pacjentów (26%) lek podano po ukończeniu 1., ale przed ukończeniem 2. miesiąca oraz u 4 (11%) po ukończonym 2. miesiącu życia. Mediana wieku osób w momencie podania ocenianej technologii lekowej wyniosła 28 (zakres: 8; 70) dni. Średnia wieku wyniosła natomiast 33 dni.

66% pacjentów zakwalifikowanych do leczenia z zastosowaniem substancji czynnej: onasemnogen abeparwówek stanowiły niemowlęta płci żeńskiej. U większości pacjentów potwierdzono rozpoznanie ICD-10: G12.1 (n=26; 74%), typ przedobjawowy (n=30; 86%) oraz z trzema kopiami genu SMN2 (n=21; 60%).

Rozbieżności pomiędzy danymi z SMPT, a warunkami przedstawionymi w programie lekowym

Jednym w kryteriów kwalifikacji była konieczność posiadania aktualnych informacji o szczepieniach obowiązkowych. Jednakże zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT, u 3 z 35 pacjentów (ID: 1344, 1369, 1370) w momencie kwalifikacji nie uzyskano aktualnych informacji o szczepieniach.

Zgodnie z danymi z bazy SMPT 1 z 35 pacjentów (ID: 1372) nie miał zachowanej zdolności połykania, która również stanowiła jedno z kryteriów kwalifikacji do leczenia onasemnogenem abeparwóweku, w ramach programu lekowego. Jednakże w opisie pacjenta znajduje się informacja o dobrym stanie ogólnym, prawidłowej sile i napięciu mięśniowym, odruchach i prawidłowym przyroście wagi (w opisie nie wskazano jednak sposobu karmienia pacjenta). Ponadto w przypadku tego pacjenta zaraportowano, iż nie stwierdzono zaburzeń połykania wymagających karmienia z zastosowaniem sondy dożołądkowej.

Porównanie do populacji badania rejestracyjnego (AVXS-101-CL-303)

Populację w głównym badaniu rejestracyjnym leku Zolgensma stanowiło 22 pacjentów chorujących na SMA typu 1 z bialleliczną mutacją SMN1 oraz 1 lub 2 kopiami genu SMN2, w wieku <6 miesięcy (<180dni) w momencie podania leku. Mediana wieku uczestników badania wyniosła 3,5 (zakres:0,5; 5,9) miesiąca, a średnia 3,73 (SD: 1,61) miesiąca. Wśród pacjentów większość stanowiły niemowlęta płci żeńskiej (n=12; 54,5%). Ponadto żaden z uczestników badania nie wymagał wspomagania oddychania (inwazyjnego lub nieinwazyjnego) oraz żywienia innego niż dojelitowe.

W programie lekowym B.102.FM. (na dzień 19.04.2024 r.) leczonych z wykorzystaniem ocenianej technologii lekowej było 35 chorych. Podobnie jak w przypadku głównego badania rejestracyjnego większość pacjentów stanowiły niemowlęta płci żeńskiej. Wiek pacjentów był jednak niższy niż w badaniu rejestracyjnym – mediana była równa 28 dni, a średnia 33 dni.

4.3 Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności ocenianej technologii lekowej

4.3.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT

Kwalifikacja do programu lekowego oznaczona została jako punkt kontrolny 0. Monitorowanie leczenia odbywało się na podstawie kolejnych punktów kontrolnych. Pierwsze podania leku Zolgensma w ramach programu lekowego B.102.FM. miały miejsce w listopadzie 2022 roku. Ostatni pacjent włączony do programu lekowego (na dzień 19.04.2024 r.) otrzymał leczenie 1 marca 2024 roku.

Dane SMPT dostępne były dla następujących punktów kontrolnych:

- Pięć punktów kontrolnych – 8 z 35 pacjentów;
- Cztery punkty kontrolne – 14 z 35 pacjentów;
- Trzy punkty kontrolne – 18 z 35 pacjentów;
- Dwa punkty kontrolne – 23 z 35 pacjentów;
- Jeden punkt kontrolny – 28 z 35 pacjentów;
- Jedynie kwalifikacja – 7 z 35 pacjentów.

Zgodnie z powyżej przedstawionymi informacjami należy wskazać, że dane, na podstawie których przeprowadzono analizę, są niedojrzałe – wyniki z ostatniego, piątego punktu kontrolnego były dostępne jedynie dla 8 pacjentów.

Wyniki ogólne w skali CHOP-INTEND

Tabela 4. obrazuje wyniki ogólne w skali CHOP-INTEND podczas kwalifikacji oraz w kolejnych punktach kontrolnych. W tabeli uwzględniono jedynie pacjentów, dla których w zestawieniu danych pozyskanych z SMPT zaraportowano wyniki z co najmniej jednego punktu kontrolnego po kwalifikacji.

Tabela 4. Wyniki ogólne w skali CHOP-INTEND w kolejnych punktach kontrolnych (data odcięcia: 19.04.2024)

ID pacjenta	Wyniki CHOP-INTEND					
	Kwalifikacja	1. p.k.	2. p.k.	3. p.k.	4. p.k.	5. p.k.
1300	13	21	31			
1303	21	42	43	59	61	
1304	28	42	43	47		
1308	44	57	56	60	60	60
1328	44	54	57	59	62	60
1331	33	52	61	64		
1332	33	57	59			
1334	30	60	64	64	64	50
1335	45	47	59	59	60	60
1339	29	55	61			
1343	52	61	64			
1344	22	51	58	62		
1345	58	62	64	64	64	
1348	31	41				
1369	39	52				
1370	37	64	64	64	64	
1371	40	53	60	60	60	60
1372	44	62	64	60	60	
1373	39	62	62	62	62	
1377	48	55				
1378	49	55	60			
1384	16	25	43	53		
1386	26	50				

ID pacjenta	Wyniki CHOP-INTEND					
	Kwalifikacja	1. p.k.	2. p.k.	3. p.k.	4. p.k.	5. p.k.
1421	56	56	62	62	64	
1444	54	64				
1462	13	19	23	35	38	40
1463	22	52	56	60	60	60
1464	29	49	54	56	58	58

p.k. – punkt kontrolny.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych z SMPT.

Skala CHOP-INTEND (ang. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*) jest narzędziem wykorzystywanym do oceny umiejętności ruchowych u pacjentów z SMA1. Skala składa się z 16 elementów punktowanych od 0 do 4. Najwyższym do uzyskania wynikiem w skali CHOP-INTEND są 64 punkty². W załączniku 8.1 przedstawiono treść ocenianych podpunktów wraz z opisem punktacji w skali CHOP-INTEND.

Mediana wyniku ogólnego skali funkcjonalnej CHOP-INTEND w momencie kwalifikacji pacjentów do programu lekowego wyniosła 39 (zakres: 13; 58), a średnia 36 (SD: 11,96) punktów.

W tabeli poniżej zobrazowano średnie zmiany w wynikach ogólnych skali funkcjonalnej CHOP-INTEND wśród pacjentów leczonych onasemnogenem abeparoweku w ramach programu lekowego. Średnie zmiany przedstawiono zarówno w stosunku do wyników w trakcie kwalifikacji, jak i w stosunku do poprzedzającego punktu kontrolnego.

Tabela 5. Średnie zmiany wyników ogólnych CHOP-INTEND w stosunku do kwalifikacji i poprzednich punktów kontrolnych (data odcięcia: 19.04.2024) oraz status oceny w stosunku do poprzedniego punktu kontrolnego

	1. punkt kontrolny (N=28)	2. punkt kontrolny (N=23)	3. punkt kontrolny (N=18)	4. punkt kontrolny (N=14)	5. punkt kontrolny (N=8)
Średnia zmiana punktów					
w stosunku do kwalifikacji	15	20	24	21	23
w stosunku do poprzedniego p.k.	–	5	3	1	-2
Status w stosunku do poprzedniego punktu kontrolnego					
Poprawa n (%)	27 (96,4)	20 (87,0)	10 (55,5)	6 (42,9)	1 (12,5)
Spadek n (%)	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (5,5)	0 (0,0)	2 (25,0)
Brak zmiany n (%)	1 (3,6)	2 (8,7)	7 (39,0)	8 (57,1)	5 (62,5)

N – liczba pacjentów, dla których zaraportowano dane;

p.k. – punkt kontrolny.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

Wśród 28 pacjentów, dla których zaraportowano wyniki pierwszego punktu kontrolnego, u prawie wszystkich (z wyjątkiem pacjenta 1421, u którego wynik nie zmienił się od kwalifikacji) zaobserwowano wzrost uzyskanych punktów w skali CHOP-INTEND. Wzrost ten był na poziomie od 2 do 30 punktów (średnia: 15 punktów).

W drugim punkcie kontrolnym u 20 z 23 pacjentów (87%) zaobserwowano poprawę wyniku w stosunku do pierwszego punktu kontrolnego. Średnia poprawa wyniku CHOP-INTEND wyniosła 5 punktów. Brak zmiany potwierdzono u 2 (9%) leczonych w ramach programu lekowego. Jeden (4%) pacjent (ID: 1308) uzyskał wynik o 1 punkt niższy (57 pkt w pierwszym punkcie kontrolnym).

Poprawa wyników w 3. punkcie kontrolnym została potwierdzona w 56% (10 z 18) przypadków. Jeden pacjent (ID: 1372) uzyskał wynik o 4 punkty niższy (w 2. punkcie kontrolnym – 64 punkty). U pozostałych, tj. 11 uczestników programu lekowego, dla których dostępne były dane z trzeciego punktu kontrolnego nie zaobserwowano zmiany w wynikach ogólnych CHOP-INTEND.

W czwartym punkcie kontrolnym u ponad połowy, tj. 8 z 14 pacjentów (57%) nie stwierdzono zmiany w wyniku ogólnym skali funkcjonalnej. U pozostałych 6 (43%) osób nastąpiła poprawa wyniku w skali CHOP-INTEND. Nie potwierdzono również spadku w porównaniu do poprzedniego punktu kontrolnego.

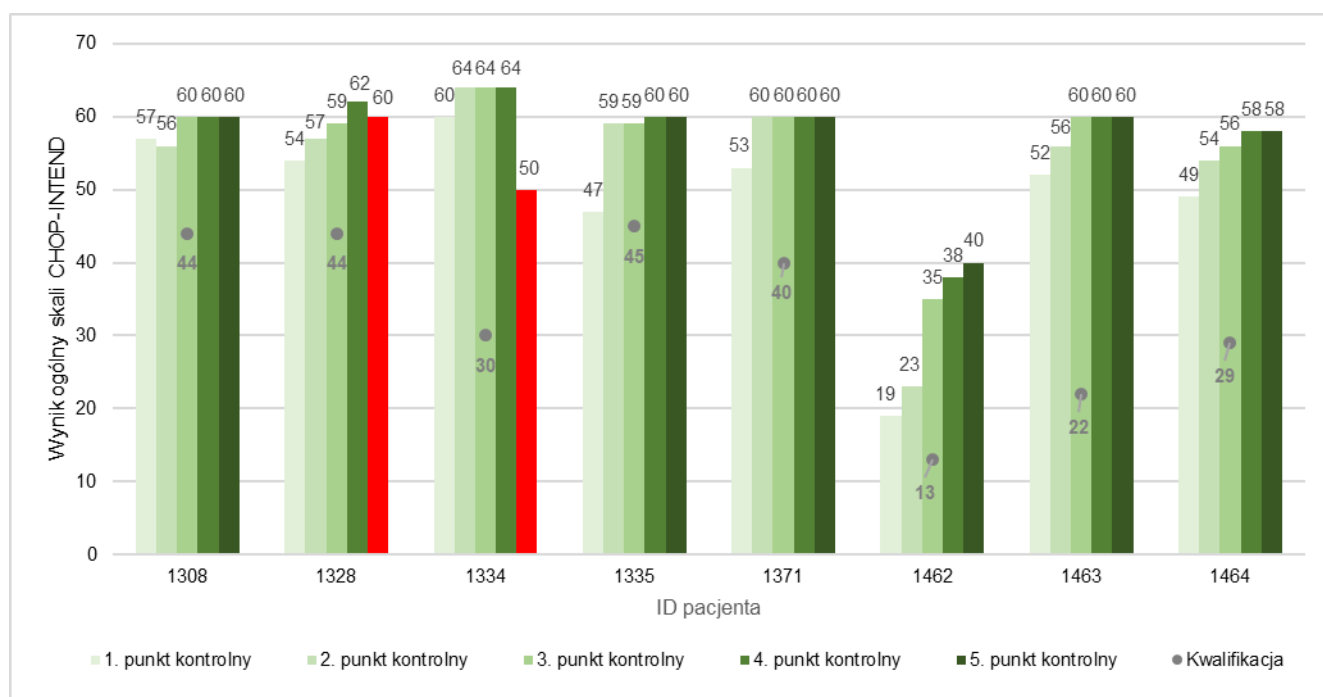
² Z. Gierlak-Wójcicka et al., *Przegląd metod oceny funkcjonalnej u niesiedzących pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA)*, Child Neurology: Vol. 27/2018, nr 54. DOI:10.20966/chn.2018.54.415.

W ostatnim punkcie kontrolnym u większości (n=5; 63%) leczonych w ramach programu lekowego nie stwierdzono zmiany w porównaniu do poprzedniego punktu kontrolnego. Jeden pacjent (ID: 1462) osiągnął wynik lepszy – poprawa o 2 punkty (38 w 4. p.k., następnie 40 w 5. p.k.). U dwóch (25%) zaś nastąpił spadek wyników ogólnych w skali CHOP-INTEND. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż u jednego pacjenta zaobserwowano znaczny spadek na poziomie -14 punktów. Był to pacjent o ID: 1334, który w punktach kontrolnych 2., 3. oraz 4. uzyskał maksymalny wynik wynoszący 64 punkty.

Maksymalny wynik w skali CHOP-INTEND potwierdzony w kolejnych punktach kontrolnych:

- 1. punkt kontrolny – 2 z 28 pacjentów (7%): 1370, 1444;
- 2. punkt kontrolny – 5 z 23 pacjentów (22%): 1334, 1343, 1345, 1370 i 1372;
- 3. punkt kontrolny – 4 z 18 pacjentów (22%): 1331, 1334, 1345 i 1370;
- 4. punkt kontrolny – 4 z 14 pacjentów (29%): 1334, 1345, 1370 i 1421;
- 5. punkt kontrolny – żaden z 8 pacjentów.

Poniższy rysunek przedstawia zestawienie wszystkich osiągniętych wyników w skali CHOP-INTEND. W zestawieniu uwzględniono jedynie pacjentów, dla których w momencie daty odcięcia (19.04.2024) dostępne były dane ze wszystkich pięciu punktów kontrolnych.



Rysunek 1. Wyniki ogólne w skali CHOP-INTEND w kolejnych punktach kontrolnych – pacjenci: 1308, 1328, 1334, 1335, 1371, 1462, 1463 i 1464 (data odcięcia: 19.04.2024)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Wśród 8 uczestników programu lekowego, dla których dostępne były dane z wszystkich pięciu punktów kontrolnych, u większości (z wyjątkiem pacjentów 1328 i 1334) nie zaobserwowano spadku osiągniętego wyniku ogólnego w skali CHOP-INTEND. Potwierdzono stopniowy wzrost liczby uzyskanych punktów w kolejnych punktach kontrolnych. W przypadku pięciu leczonych (ID: 1308, 1335, 1371, 1463 i 1464) nastąpiło ustabilizowanie się wyników na poziomie 58–60 punktów.

Pacjent 1462 uzyskał najniższy wynik w skali CHOP-INTEND. Należy zwrócić jednak uwagę na fakt, iż pacjent ten uzyskał również najniższy wynik podczas kwalifikacji (13 punktów). Zaobserwowano również znaczącą poprawę wyniku równą +27 punktów pomiędzy kwalifikacją, a ostatnim raportowanym punktem kontrolnym.

Porównanie do wyników badania rejestracyjnego (AVXS-101-CL-303)

Analizując powyższe wyniki oraz wyniki uzyskane w głównym badaniu rejestracyjnym dla leku Zolgensma, możemy zauważyć pewną zgodność. Wśród uczestników badania średni wynik całkowity badanej populacji wyniósł 51,2 (SD = 5,67), a średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 19,3 (SD = 9,13). Z kolei pacjenci leczeni w ramach programu lekowego (dla których zaraportowano 5 punktów kontrolnych) osiągnęli

odpowiednio 56 punktów (średni wynik całkowity), oraz 23 punkty (średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej). Podczas badania AVXS-101-CL-303 wszyscy pacjenci wykazywali wzrost wyniku CHOP-INTEND w stosunku do wartości wyjściowej i taką samą tendencję zaobserwowano w wynikach z bazy SMPT. Odnotowano wzrost CHOP-INTEND w stosunku do wartości wyjściowej w 3 miesiącu badania klinicznego u wszystkich pacjentów średnio o 11,7 (SD: 6,40) punktów. W 6 miesiącu badania u 20 pacjentów średnio o 14,6 (SD:7,04) punktów oraz w 12 miesiącu badania u 16 pacjentów średnio o 16,4 (SD:8,04) punktów. Poprawę również odnotowano u pacjentów z programu lekowego, przy czym wartości te były wyższe i wynosiły odpowiednio dla kolejnych punktów kontrolnych 15, 20, 24, 21 oraz 23.

Wniosek:

Biorąc pod uwagę powyższe można wnioskować, że wyniki uzyskiwane przez pacjentów leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.102.FM. są zgodne z wynikami głównego badania rejestracyjnego. Zakładając, iż wyniki te nie powinny być gorsze niż uzyskiwane w badaniu klinicznym, można uznać, że w zakresie oceny wg skali CHOP-INTEND został spełniony taki warunek.

Stać wentylacja mechaniczna

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT żaden z 28 pacjentów, dla których dostępne były wyniki z przynajmniej jednego punktu kontrolnego, nie wymagał inwazyjnej wentylacji poprzedzonej wykonaniem zabiegu tracheostomii trwającej przez co najmniej 16 godzin dziennie, w sposób ciągły przez co najmniej 14 kolejnych dni (przy braku ostrej, odwracalnej choroby i z wyj. wentylacji okołoperacyjnej) lub stałej wentylacji mechanicznej.

Porównanie do wyników badania rejestracyjnego (AVXS-101-CL-303)

W głównym badaniu rejestracyjnym pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił punkt złożony – tj. przeżycie wolne od zdarzeń (zdarzenie definiowane jako zgon lub konieczność zastosowania stałej wentylacji). W badaniu rejestracyjnym wystąpiły przypadki wymagające wspomaganie oddychania. 18 z 22 pacjentów (81,8%) nie wymagało wspomaganie wentylacji (na podstawie danych *Trilogy BiPAP*) w wieku 18 miesięcy. Czterech pacjentów nie uzyskało niezależności wspomaganie w 18 miesiącu – dla dwóch pacjentów dane były zebrane w 18 miesiącu lub później, a pozostałych dwóch wycofało się z badania przed 18 miesiącem życia. Ogółem 15 z 22 pacjentów (68,1%) w ogóle nie wymagało nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji podczas badania.

Wniosek:

Wyniki w zakresie konieczności wspomaganie wentylacji u pacjentów leczonych technologią Zolgensma w programie lekowym nie były gorsze w porównaniu do wyników z głównego badania rejestracyjnego. Należy również podkreślić, że w analizowanej populacji nie wystąpił zgon, który stanowił jedno z kluczowych zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego głównego badania rejestracyjnego.

Kamienie milowe rozwoju motorycznego

Zgodnie z informacjami zawartymi w programie lekowym B.102.FM., ocena braku skuteczności leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej: onasemnogen abeparwówek, w postaci utraty kamieni milowych rozwoju motorycznego odbywa się na podstawie:

- niezyskania umiejętności siedzenia bez podparcia przez co najmniej 10 sekund po osiągnięciu 12 miesiąca życia pacjenta i potwierdzonej w ponownym badaniu przeprowadzonym po 15 miesiącu życia pacjenta;
- niezyskanie umiejętności stania bez podparcia przez co najmniej 10 sekund po osiągnięciu 20 miesiąca życia pacjenta i potwierdzone w ponownym badaniu przeprowadzonym po 23 miesiącu życia pacjenta.

Stanie bez podparcia przez co najmniej 10 sekund

W przekazanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia danych z SMPT na dzień 19.04.2024 roku, najstarszy pacjent leczony ocenianą technologią lekową był w wieku 19 miesięcy. W związku z tym, iż wg zapisów programu lekowego ocena umiejętności stania bez podparcia odbywa się po 20 i 23 miesiącu życia, żaden z pacjentów nie kwalifikował się do oceny dotyczącej osiągnięcia tego kamienia milowego rozwoju motorycznego.

Pomimo braku kwalifikacji do oceny skuteczności w danych przekazanych przez NFZ u 11 z 35 (35%) uczestników, którzy otrzymali onasemnogen abeparwówek zidentyfikowano osiągnięcie umiejętności stania bez podparcia przez co najmniej 10 sekund. Wiek w momencie pierwszego potwierdzonego stania bez podparcia wyniósł od 8 do 14 miesięcy życia. U dwóch pacjentów w kolejnej ocenie umiejętność ta utrzymywała się.

Tabela 6. Stanie bez podparcia przez ≥ 10 sekund wśród pacjentów leczonych onasemnogenem abeparwoweku w programie lekowym B.102.FM. (data odcięcia: 19.04.2024)

ID pacjenta	Punkt kontrolny	Data osiągnięcia kamienia milowego	Wiek [miesiące]*
1308	5	13.12.2023	14
1328	5	30.11.2023	14
1334	4	10.08.2023	11
1344	3	30.12.2023	8
1345	4	01.02.2024	11
1371	4	20.10.2023	11
1372	4	06.12.2023	12
1373	4	19.01.2024	12
1421	4	06.12.2023	12
1463	5	10.11.2023	14
1464	5	20.11.2023	14

* Wiek w momencie pierwszej obserwacji osiągniętego kamienia milowego.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

Porównanie do wyników badania rejestracyjnego (AVXS-101-CL-303)

W głównym badaniu rejestracyjnym nie oceniano tego punktu końcowego. Jedynie w jednym badaniu wspierającym (AVXS-101-CL-304, badanie III fazy, oceniające zastosowanie pojedynczej dawki dożyłnej AVXS-101) oceniano zdolność do stania bez podparcia przez co najmniej 3 sekundy. We wspomnianym badaniu wszyscy pacjenci (15/15) osiągnęli ten kamień milowy³. Nie można jednak tych wyników odnieść do wyników z bazy SMPT ze względu na różnice w wymaganym czasie samodzielnego stania.

Wniosek:

Żaden z pacjentów nie kwalifikował się do oceny w zakresie powyższego punktu końcowego ze względu na nieosiągnięcie wymaganego wieku. Mimo tego 11 pacjentów osiągnęło ten kamień milowy, a u dwóch pacjentów w kolejnej ocenie umiejętność ta utrzymywała się. Z uwagi na zidentyfikowane ograniczenia wnioskowanie na temat skuteczności w zakresie powyższego wskaźnika efektywności nie jest możliwe.

Siedzenie bez podparcia przez co najmniej 10 sekund

Zgodnie z danymi SMPT do oceny utraty kamienia milowego w postaci niezyskania umiejętności siedzenia bez podparcia przez co najmniej 10 sekund po osiągnięciu 12 miesiąca życia, na dzień 19.04.2024 roku kwalifikowało się 14 z 35 pacjentów leczonych ocenianą technologią – sześciu pacjentów ukończyło 19., dwóch 17., dwóch 16., dwóch 15. oraz dwóch 14. miesiąc życia.

Analiza danych przekazanych przez NFZ wskazuje, iż u żadnego z 14 kwalifikujących się do oceny pacjentów, nie stwierdzono utraty kamienia milowego w postaci niezyskania umiejętności siedzenia bez podparcia przez co najmniej 10 sekund. Pacjenci, którzy otrzymali lek Zolgensma uzyskiwali ww. umiejętność od ukończonego 5. do 10. miesiąca życia. Poniższa tabela obrazuje zaobserwowany status kamienia milowego, w kolejnych punktach kontrolnych wśród uczestników programu lekowego B.102.FM., którzy na dzień 19.04.2024 r. kwalifikowali się do jego oceny po 12 miesiącu życia.

Tabela 7. Status siedzenia bez podparcia (≥ 10 sekund) w kolejnych punktach kontrolnych – pacjenci kwalifikujący się do oceny po 12. miesiącu życia (data odcięcia: 19.04.2024)

ID pacjenta	1. punkt kontrolny	2. punkt kontrolny	3. punkt kontrolny	4. punkt kontrolny	5. punkt kontrolny	Wiek [miesiące]*
1303	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Tak	Tak	BD	8
1308	Nie dotyczy	Nie	Tak	Tak	Tak	9
1328	Nie dotyczy	Nie	Tak	Tak	Tak	9
1334	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	8
1335	Nie dotyczy	Nie	Nie	Tak	Tak	10
1345	Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	BD	5

³ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03505099?tab=results> [dostęp: 24.05.2024].

ID pacjenta	1. punkt kontrolny	2. punkt kontrolny	3. punkt kontrolny	4. punkt kontrolny	5. punkt kontrolny	Wiek [miesiące]*
1370	Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	BD	8
1371	Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak	7
1372	Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	BD	6
1373	Nie dotyczy	Nie	Tak	Tak	BD	7
1421	Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	BD	6
1462	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Tak	Tak	10
1463	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	9
1464	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	8

* Wiek w momencie pierwszej obserwacji osiągniętego kamienia milowego.

BD – brak punktu kontrolnego w SMPT.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Do potwierdzenia utraty ww. kamienia milowego po ukończeniu przez pacjenta 15. miesiąca życia, na podstawie ostatniego raportowanego punktu kontrolnego, kwalifikowało się 8 pacjentów w wieku 15–17 miesięcy. W wyniku ponownej oceny również nie stwierdzono utraty kamienia milowego rozwoju motorycznego, w postaci nieuzyskania umiejętności siedzenia bez podparcia przez co najmniej 10 sekund.

Dodatkowo dokonano analizy danych dotyczących wszystkich pacjentów, dla których NFZ przekazał dane z systemu SMPT – również tych, którzy zgodnie z kryteriami oceny zawartymi w treści programu lekowego, nie kwalifikowali się do oceny utraty przedmiotowego kamienia milowego.

W pierwszym punkcie kontrolnym, tj. 90 dni od podania onasemnogenu abeparwoweku, u każdego z 28 pacjentów, dla których zaraportowano wyniki, w polu rejestru SMPT dotyczącym siedzenia bez podparcia, zaznaczono odpowiedź „nie dotyczy”. Wynika to z faktu, iż wszyscy pacjenci w momencie podania leku byli w wieku przed ukończeniem 3. miesiąca życia, a co za tym idzie, w pierwszym punkcie kontrolnym pacjenci nie ukończyli 6 miesiąca życia. Siadanie bez podparcia fizjologicznie rozpoczyna się u dzieci średnio ok. 6. miesiąca życia⁴.

Wśród 23 pacjentów, dla których dostępne były wyniki 2 punktu kontrolnego, u 5 (22%) potwierdzono osiągnięcie umiejętności siedzenia bez podparcia przez co najmniej 10 sekund. Pozostali pacjenci nie osiągnęli tej umiejętności (n=9) lub ze względu na ich wiek w momencie 2 punktu kontrolnego, ocena ich nie dotyczyła (n=9).

Wyniki z trzeciego punktu kontrolnego dostępne były dla 18 pacjentów, z których u większości (n=15; 83%) potwierdzono zaistnienie ocenianego kamienia milowego. Dwóch pacjentów nie potrafiło siedzieć bez podparcia przez co najmniej 10 sekund. Ocena nie dotyczyła jednego dziecka.

W ostatnich punktach kontrolnych, tj. czwartym i piątym u wszystkich pacjentów, dla których dostępne były wyniki potwierdzono uzyskanie umiejętności siedzenia bez podparcia przez co najmniej 10 sekund.

Mediana wieku osiągnięcia kamienia milowego wyniosła ok. 12 (zakres: 8; 14) miesięcy.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wyników dotyczących osiągnięcia kamienia milowego rozwoju motorycznego (siedzenie bez podparcia przez co najmniej 10 sekund) wśród osób leczonych ocenianą w niniejszym raporcie technologią, dla których dostępne były dane z kolejnych punktów kontrolnych.

Tabela 8. Wyniki dotyczące siedzenia bez podparcia przez co najmniej 10 sekund w kolejnych punktach kontrolnych (data odcięcia: 19.04.2024)

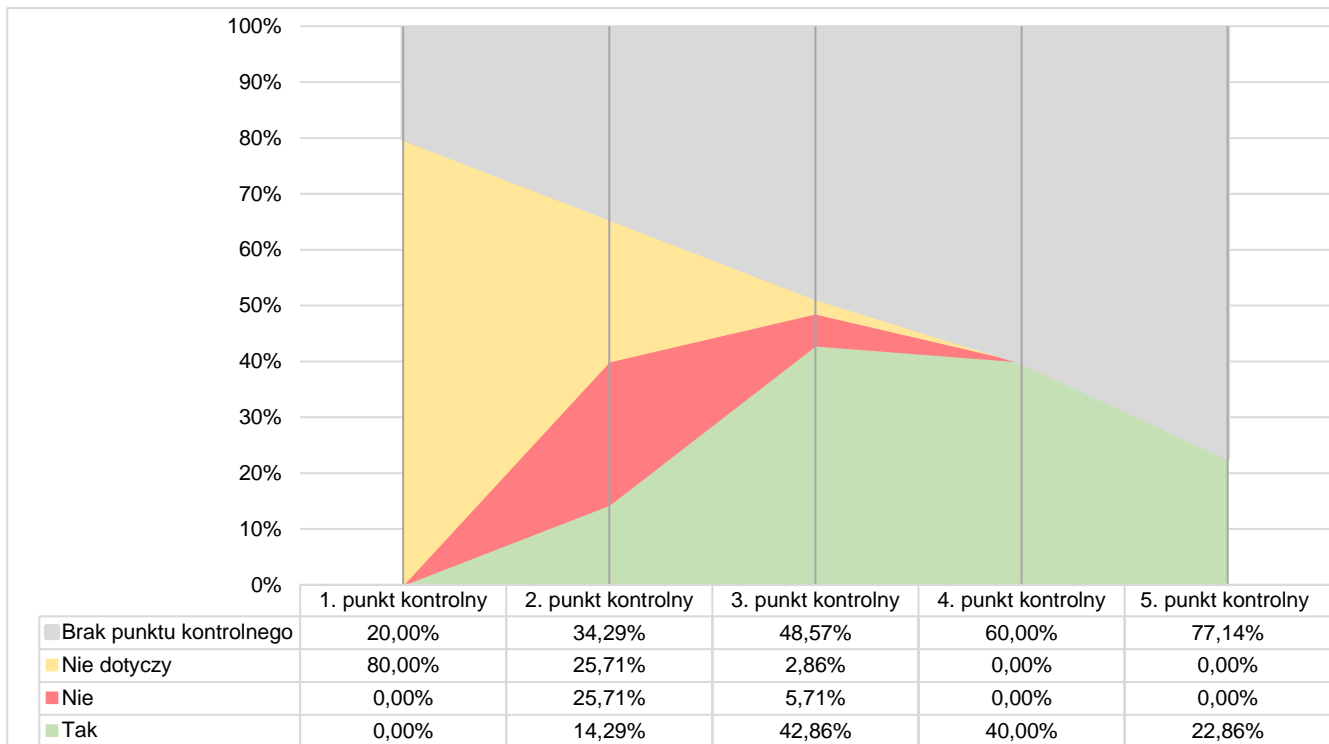
	1. punkt kontrolny (N=28)	2. punkt kontrolny (N=23)	3. punkt kontrolny (N=18)	4. punkt kontrolny (N=14)	5. punkt kontrolny (N=8)
Tak n (%)	0 (0,00)	5 (21,74)	15 (83,33)	14 (100,00)	8 (100,00)
Nie n (%)	0 (0,00)	9 (39,13)	2 (11,11)	0 (0,00)	0 (0,00)
Nie dotyczy n (%)	28 (100,00)	9 (39,13)	1 (5,56)	0 (0,00)	0 (0,00)

⁴ WHO Multicentre Growth Reference Study Group. *WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones*. Acta Paediatr Suppl. 2006 Apr;450:86-95. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x.

Wiek osiągnięcia siedzenia bez podparcia [miesiące]	
Mediana (min; max)	12 (8; 14)
Średnia	12

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Dodatkowo poniżej zobrazowano wyniki związane z kamieniem milowym rozwoju motorycznego, w postaci siedzenia bez podparcia w każdym z pięciu punktów kontrolnych, wśród wszystkich (N=35) pacjentów włączonych do programu lekowego (Rysunek 2.).



Rysunek 2. Status osiągnięcia kamienia milowego (siedzenie bez podparcia przez ≥ 10 sekund) wśród wszystkich pacjentów włączonych do programu lekowego

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Należy zwrócić uwagę na wzrastający w kolejnych punktach kontrolnych odsetek pacjentów, dla których w rejestrze SMPT nie zostały zaraportowane wyniki. W pierwszym punkcie kontrolnym odsetek ten był równy 20%. W ostatnim punkcie kontrolnym przedstawionym w danych SMPT na dzień 19.04.2024 r., odsetek ten wzrósł do ok. 77%. Kwalifikacja do programu lekowego odbywa się w sposób ciągły. W związku z tym największa liczba punktów kontrolnych dostępna jest dla pacjentów, którzy zakwalifikowali się do leczenia ocenianą technologią lekową jako pierwsi i stanowią ok. 23% wszystkich pacjentów programu lekowego.

Porównanie do wyników badania rejestracyjnego (AVXS-101-CL-303)

W badaniu rejestracyjnym ten punkt końcowy osiągnęło 14 z 22 (64%) pacjentów poddanych ocenie. Mediana wieku do osiągnięcia etapu kluczowego wyniosła 13,9 miesiąca. Również w większości przypadków z programu lekowego osiągnięto ten kamień milowy.

Wniosek:

Wyniki w zakresie siedzenia bez podparcia przez co najmniej 10 sekund u pacjentów leczonych technologią Zolgensma w programie lekowym są porównywalne do wyników z głównego badania rejestracyjnego. Należy jednak podkreślić, że ze względu na niedojrzałość danych dla kolejnych punktów kontrolnych, wnioskowanie jest znacząco ograniczone.

Analiza dodatkowych danych klinicznych nieujętych w opisie programu lekowego

Kontrola pozycji głowy

Podczas kwalifikacji do programu lekowego u większości chorych w zakresie kontroli pozycji głowy zaznaczono odpowiedź „Nie” (31%) lub „Nie dotyczy” (60%). 3 z 35 kwalifikowanych pacjentów (9%) osiągnęło umiejętność kontroli pozycji głowy – jeden przed, a dwóch po ukończeniu 1. miesiąca życia.

Wśród 28 pacjentów, dla których dostępne były wyniki z pierwszego punktu kontrolnego, w przypadku 79% (n=22) potwierdzono kontrolę pozycji głowy. Jeden pacjent w dalszym ciągu nie kontrolował pozycji głowy. U pozostałych 5 (18%) osób zaznaczono odpowiedź „Nie dotyczy”.

W drugim punkcie kontrolnym wszyscy z wyjątkiem 3 pacjentów (ID: 1345 – „nie dotyczy” oraz ID: 1300, 1462 – „Nie”) osiągnęli umiejętność kontroli pozycji głowy (n=20; 87%). Podobnie w kolejnych: trzecim (jedynie u 2 z 18 pacjentów; łącznie 11%) oraz czwartym punkcie kontrolnym (u 1 pacjenta; 7%) nie potwierdzono kontroli pozycji głowy.

Zgodnie z danymi SMPT w ostatnim, tj. 5 punkcie, dla którego znane są wyniki skuteczności i bezpieczeństwa (stan na 19.04.2024 r.), wszystkich ośmiu pacjentów kontrolowało pozycję głowy.

Wśród żadnego z uczestników programu lekowego nie stwierdzono pogorszenia stanu kontroli pozycji głowy. Jednakże u 3 pacjentów, dla których w SMPT były zaraportowane wyniki z przynajmniej jednego punktu kontrolnego, nie potwierdzono osiągnięcia tej umiejętności:

- pacjent ID: 1300 (dane z trzech punktów kontrolnych);
- pacjent ID: 1345 (dane z czterech punktów kontrolnych);
- pacjent ID: 1348 (dane z dwóch punktów kontrolnych).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie dotyczące kontroli pozycji głowy wśród chorych na SMA, którzy przyjęli lek Zolgensma w ramach programu lekowego B.102.FM.

Tabela 9. Status oraz wiek osiągnięcia kontroli pozycji głowy wśród pacjentów leczonych onasemnogenem abeparwoweku (data odcięcia: 19.04.2024)

	Kwalifikacja	1 punkt kontrolny	2 punkt kontrolny	3 punkt kontrolny	4 punkt kontrolny	5 punkt kontrolny
Wszyscy pacjenci włączeni do programu lekowego (N=35)						
Tak n (%)	3 (9)	22 (63)	20 (57)	16 (46)	13 (37)	8 (23)
Nie n (%)	11 (31)	1 (3)	2 (6)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
Nie dotyczy n (%)	21 (60)	5 (14)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0 (0)
Brak punktu kontrolnego n (%)	0 (0)	7 (20)	12 (34)	17 (48)	21 (60)	27 (77)
Pacjenci, dla których znane są wyniki punktu kontrolnego						
	–	N=28	N=23	N=18	N=14	N=8
Tak n (%)	–	22 (79)	20 (87)	16 (89)	13 (93)	8 (100)
Nie n (%)	–	1 (4)	2 (9)	1 (5,5)	0 (0)	0 (0)
Nie dotyczy n (%)	–	5 (17)	1 (4)	1 (5,5)	1 (7)	0 (0)
Wiek osiągnięcia kontroli pozycji głowy [miesiące]						
Średnia		2,7				
Mediana (min; max)		3 (0; 6)				

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Porównanie do wyników badania rejestracyjnego (AVXS-101-CL-303)

W głównym badaniu rejestracyjnym kontrolę pozycji głowy osiągnęło 17 z 22 (85%) pacjentów. Wskazano również, że u 2 badanych kontrola pozycji głowy została potwierdzona w czasie badania podczas wizyty kwalifikacyjnej. Mediana wieku do osiągnięcia tego etapu kluczowego wyniosła 6,8 miesiąca. Odsetek pacjentów leczonych z ramach programu lekowego, którzy osiągnęli tę umiejętność była zbliżona i wyniosła od 79 do 100% (w tym 3 w momencie kwalifikacji do PL). Mediana wieku do potwierdzonej kontroli pozycji głowy była krótsza i wyniosła 3 miesiące.

Należy zwrócić jednak uwagę na fakt, iż przedstawione wyniki odnoszą się jedynie do części populacji programu lekowego, dla której dostępne były wyniki kolejnych punktów kontrolnych. Odsetek pacjentów, u których

nie zaraportowano wyników zwiększał się z każdym kolejnym punktem kontrolnym i był równy od 20% w 1. p.k. do 77% w 5. p.k.

Przewrót z pleców na boki

W momencie kwalifikacji wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego (3%) nie osiągnęli etapu rozwoju, jakim jest przewrót z pleców na boki. Zgodnie z danymi SMPT chory, u którego potwierdzono tę umiejętność ukończył 7 dni życia. Ponadto w pierwszym punkcie kontrolnym, w przypadku tego pacjenta zaznaczono odpowiedź „Nie dotyczy”. Umiejętność przewrotu na boki fizjologicznie objawia się około 3 miesiąca życia⁵. Wnioskowanie o osiągnięciu tego etapu rozwoju motorycznego przez tego pacjenta jest obciążone znaczną niepewnością, ze względu na prawdopodobny błąd w raportowaniu danych.

Wśród 28 pacjentów, dla których zaraportowano wyniki w pierwszym punkcie kontrolnym, u ośmiu (28,5%) potwierdzono umiejętność przewrotu z pleców na boki, a dwudziestu (łącznie 71,5%) nie osiągnęło tego etapu rozwoju motorycznego.

W kolejnych punktach kontrolnych odsetek pacjentów z potwierdzonym osiągnięciem umiejętności przewrotu z pleców na boki wzrastała od 82% w drugim punkcie kontrolnym do 100% w ostatnim, tj. piątym punkcie kontrolnym (stan na 19.04.2024 r.).

Mediana oraz średnia wieku do przewrotu z pleców na boki wyniosły około 5 miesięcy.

Tabela 10. obrazuje wyniki związane z przewrotem na boki wśród osób leczonych ocenianą technologią lekową.

Tabela 10. Status oraz wiek osiągnięcia przewrotu z pleców na boki wśród pacjentów leczonych onasemnogenem apearwowekiem (data odcięcia: 19.04.2024)

	Kwalifikacja	1 punkt kontrolny	2 punkt kontrolny	3 punkt kontrolny	4 punkt kontrolny	5 punkt kontrolny
Wszyscy pacjenci włączeni do programu lekowego (N=35)						
Tak n (%)	1 (3)	8 (23)	19 (54)	16 (46)	13 (37)	8 (23)
Nie n (%)	11 (31)	5 (14)	2 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nie dotyczy n (%)	23 (66)	15 (43)	2 (6)	2 (6)	1 (3)	0 (0)
Brak punktu kontrolnego n (%)	0 (0)	7 (20)	12 (34)	17 (48)	21 (60)	27 (77)
Pacjenci, dla których znane są wyniki punktu kontrolnego						
	–	N=28	N=23	N=18	N=14	N=8
Tak n (%)	–	8 (28,5)	19 (82)	16 (89)	13 (93)	8 (100)
Nie n (%)	–	5 (18)	2 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nie dotyczy n (%)	–	15 (53,5)	2 (9)	2 (11)	1 (7)	0 (0)
Wiek osiągnięcia przewrotu z pleców na boki [miesiące]						
Średnia		5				
Mediana (min; max)		5 (2; 12)				

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Porównanie do wyników badania rejestracyjnego (AVXS-101-CL-303)

W głównym badaniu rejestracyjnym przewrót z pleców na boki potwierdzono u 13 z 22 (59%) pacjentów. Mediana wieku do osiągnięcia tego etapu wyniosła 11,5 miesiąca. Odsetek pacjentów leczonych w ramach programu lekowego, u których zaraportowano umiejętność przewrotu z pleców na boki wyniosła od 28,5% do 100%, w kolejnych punktach kontrolnych. Mediana była równa 5 miesięcy. Należy zaznaczyć, iż ze względu na niewielką liczbę pacjentów z najdłuższym okresem obserwacji (wyniki z 5 p.k.), dane są niedojrzałe.

Siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund

W pierwszym punkcie kontrolnym, u każdego z 28 pacjentów, dla których zaraportowano wyniki, w polu rejestru SMPT dotyczącym siedzenia bez podparcia, zaznaczono odpowiedź „nie dotyczy”.

Wśród 23 pacjentów, dla których dostępne były wyniki 2 punktu kontrolnego, u 4 (17%) potwierdzono osiągnięcie umiejętności siedzenia bez podparcia przez co najmniej 30 sekund. Sześciu (26%) nie osiągnęło tej umiejętności lub ze względu na ich wiek, ocena ich nie dotyczyła – 13 (57%) pacjentów.

⁵ R.J. Gerber et al., *Developmental milestones: motor development*, *Pediatr Rev.* 2010 Jul;31(7):267-76; quiz 277. doi: 10.1542/pir.31-7-267.

Wyniki z trzeciego punktu kontrolnego dostępne były dla 18 pacjentów, z których u większości (n=15; 83%) potwierdzono zaistnienie ocenianego kamienia milowego. Dwóch pacjentów nie potrafiło siedzieć bez podparcia przez co najmniej 30 sekund. Ocena nie dotyczyła jednego dziecka.

W ostatnich punktach kontrolnych, tj. czwartym i piątym u wszystkich pacjentów, dla których dostępne były wyniki potwierdzono uzyskanie umiejętności siedzenia bez podparcia przez co najmniej 30 sekund.

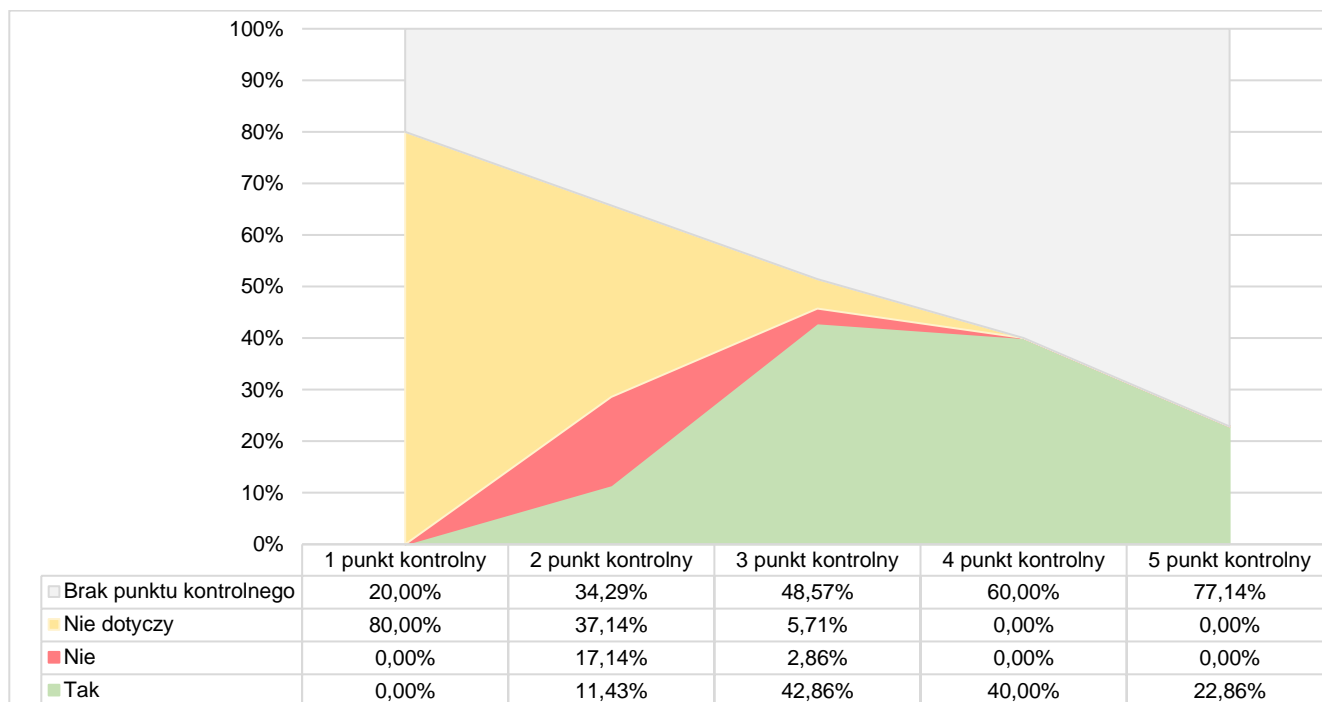
Mediana oraz średnia wieku do przewrotu z pleców na boki wyniosły około 9 miesięcy.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wyników dotyczących osiągnięcia etapu rozwoju motorycznego, jakim jest siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund wśród osób leczonych ocenianą w niniejszym raporcie technologią, dla których dostępne były dane z kolejnych punktów kontrolnych.

Tabela 11. Wyniki dotyczące siedzenia bez podparcia przez co najmniej 30 sekund w kolejnych punktach kontrolnych (data odcięcia: 19.04.2024)

	1 punkt kontrolny N=28	2 punkt kontrolny N=23	3 punkt kontrolny N=18	4 punkt kontrolny N=14	5 punkt kontrolny N=8
Tak n (%)	0 (0)	4 (17)	15 (83)	14 (100)	8 (100)
Nie n (%)	0 (0)	6 (26)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
Nie dotyczy n (%)	28 (100)	13 (57)	2 (11)	0 (0)	0 (0)
Wiek osiągnięcia siedzenia bez podparcia [miesiące]					
Średnia	9				
Mediana (min; max)	9 (6; 12)				

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.



Rysunek 3. Status osiągnięcia siedzenia bez podparcia przez ≥ 30 sekund wśród wszystkich pacjentów włączonych do programu lekowego

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Na powyższym rysunku przedstawiono wyniki związane z siedzeniem bez podparcia przez co najmniej 30 sekund wśród wszystkich pacjentów włączonych do programu lekowego. Zobrazowano wzrastający w kolejnych punktach kontrolnych odsetek pacjentów, dla których w rejestrze SMPT nie zostały zaraportowane wyniki. W pierwszym punkcie kontrolnym odsetek ten był równy 20%. W ostatnim punkcie kontrolnym, odsetek ten wzrósł do ok. 77%. Ciągła kwalifikacja do PL wpływa na zmienną długość obserwacji wśród pacjentów, co znacznie wpływa na niedojrzałość danych i ograniczenia wnioskowania.

Porównanie do wyników badania rejestracyjnego (AVXS-101-CL-303)

Wyniki głównego badania rejestracyjnego leku Zolgensma wskazują, iż siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund zostało potwierdzone u 64% (14/22) pacjentów poddanych ocenie. Mediana wieku do osiągnięcia etapu kluczowego wyniosła 12,5 miesiąca. Również w większości (od 83% w 3. p.k. do 100% w 5. p.k.) przypadków z programu lekowego osiągnięto ten kamień milowy. Mediana wieku wśród pacjentów, którzy osiągnęli ten etap rozwoju motorycznego wyniosła ok. 9 miesięcy.

Samodzielne chodzenie

Zgodnie z danymi SMPT żaden z pacjentów, dla których zaraportowano wyniki, nie był w stanie samodzielnie chodzić zarówno w momencie kwalifikacji, jak i w 1., 2. oraz 3. punkcie kontrolnym.

W czwartym i piątym punkcie kontrolnym samodzielne chodzenie zaobserwowano u 10 chorych leczonych onasemnogenem abeparwoweku:

- pacjent 1308 (5. p.k.) po ukończeniu 14 miesiąca życia;
- pacjent 1328 (5. p.k.) po ukończeniu 15 miesiąca życia;
- pacjent 1334 (4. p.k.) po ukończeniu 11 miesiąca życia;
- pacjent 1345 (4. p.k.) po ukończeniu 12 miesiąca życia;
- pacjent 1371 (4. p.k.) po ukończeniu 12 miesiąca życia;
- pacjent 1372 (4. p.k.) po ukończeniu 12 miesiąca życia;
- pacjent 1373 (4. p.k.) po ukończeniu 12 miesiąca życia;
- pacjent 1421 (4. p.k.) po ukończeniu 12 miesiąca życia;
- pacjent 1463 (5. p.k.) po ukończeniu 15 miesiąca życia;
- pacjent 1464 (5. p.k.) po ukończeniu 16 miesiąca życia.

Mediana wieku wśród pacjentów, którzy osiągnęli umiejętność samodzielnego chodzenia wyniosła ok. 12,5 miesiąca (zakres: 11,4; 16,7). Średnia wieku wyniosła około 13,5 miesiąca.

Porównanie do wyników badania rejestracyjnego (AVXS-101-CL-303)

W badaniu rejestracyjnym jedynie jeden pacjent (4,5%) mógł chodzić w wieku 12,9 miesięcy. Według danych SMPT umiejętność samodzielnego chodzenia potwierdzono u 10 z 35 (29%) pacjentów leczonych w programie lekowym B.102.FM.. Mediana wieku do samodzielnego chodzenia w PL była zbliżona do mediany w badaniu rejestracyjnym i wyniosła 12,5 miesiąca.

4.4 Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej

4.4.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT, do leczenia onasemnogenem abeparwoweku w ramach programu lekowego B.102.FM. włączono 35 pacjentów, natomiast dane dotyczące bezpieczeństwa z co najmniej jednego punktu kontrolnego były dostępne dla 28 pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów z danymi dla co najmniej jednego punktu kontrolnego, którzy w trakcie programu lekowego doświadczyli zdarzeń niepożądanych.

Tabela 12. Ogólny profil bezpieczeństwa

Kategoria	Program lekowy B.102.FM
	onasemnogen abeparwówek N=28 n (%)
Zgłaszane zdarzenia niepożądane	18 (64)
Zaburzenia uwidocznione w badaniach diagnostycznych	7 (25)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wymioty	4 (14)
Inne raportowane	4 (14)
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	1 (4)
Zaburzenia dróg żółciowych i wątroby	1 (4)

Kategoria	Program lekowy B.102.FM
	onasemnogen abeparwówek N=28 n (%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – gorączka	1 (4)
Konieczność leczenia szpitalnego lub jego przedłużenie	1 (4)
Trwałe lub znaczne inwalidztwo	0
Zagrożenie życia	0
Zgon	0

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

U 18 (64%) pacjentów zareportowano jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi po zastosowaniu onasemnogenu abeparwóweku były zaburzenia w badaniach diagnostycznych (zgłoszone u 7 [25%] pacjentów) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (u 4 [14%] pacjentów). Należy zaznaczyć, iż wszystkie zgłoszone zdarzenia niepożądane zostały zareportowane jedynie w pierwszym punkcie kontrolnym.

Nie odnotowano zgonów ani sytuacji zagrożenia życia, natomiast u jednego pacjenta (ID:1345) doszło do konieczności leczenia szpitalnego. Hospitalizacja ta była wynikiem przedawkowania paracetamolu.

Badania laboratoryjne

Zgodnie z opisem programu lekowego B.102.FM u pacjentów leczonych onasemnogenem abeparwóweku należy monitorować następujące parametry: aktywność aminotransferaz wątrobowych i poziom bilirubiny całkowitej, liczbę płytek krwi oraz stężenie troponiny I, co tydzień przez pierwszy miesiąc po podaniu leku, a następnie co 2 tygodnie w drugim i trzecim miesiącu lub dłużej (do czasu powrotu parametrów do wartości początkowej). Na dzień pozyskania danych z SMPT, 27 z 28 (96%) pacjentów, dla których były dostępne dane z co najmniej jednego punktu kontrolnego, uzyskało powrót ww. parametrów do wartości początkowej.

Komentarz Analityków

Wg bazy SMPT zaprojektowanej dla leku Zolgensma, obowiązkowe jest raportowanie wyników parametrów badań laboratoryjnych przy kwalifikacji pacjenta, natomiast nie jest ono obowiązkowe w punktach kontrolnych. Liczba pacjentów z zareportowanymi wynikami badań laboratoryjnych dla poszczególnych punktów kontrolnych wyniosła:

- 17 – dla 1. p.k. (dla dwóch pacjentów zareportowane dane obejmują jedynie poziom troponiny);
- 9 – dla 2. p.k. (dla jednego pacjenta zareportowane dane obejmują jedynie poziom troponiny);
- 7 – dla 3. p.k. (dla jednego pacjenta zareportowane dane obejmują jedynie poziom troponiny);
- 3 – dla 4. p.k. (dla jednego pacjenta zareportowane dane obejmują jedynie poziom troponiny);
- 1 – dla 5 p.k. (zareportowane dane obejmują poziom ASPAT, ALAT oraz troponiny).

Ocena funkcji wątroby – aktywność aminotransferaz wątrobowych

U jednego pacjenta (ID:1370), w 1. p.k., funkcję wątroby oceniono jako nieprawidłową – zareportowano podwyższony poziom aminotransferaz, szczególnie ASPAT (ASPAT= 136 U/l, ALAT=63 U/l). W 2. p.k. poziom aminotransferaz zmniejszył się i został uznany za prawidłowy (ASPAT=52 U/l, ALAT=21 U/l). W 3. i 4. p.k. prawidłowa aktywność aminotransferaz utrzymywała się. Ponadto, w 2. p.k. dla jednego z pacjentów (ID: 1339) odnotowano ALAT na poziomie 76 U/l, co zgodnie z literaturowymi wartościami referencyjnymi⁶, jest wynikiem powyżej normy.

Wyniki badań laboratoryjnych pozostałych pacjentów wskazują na prawidłową aktywność aminotransferaz w każdym punkcie kontrolnym.

Ocena funkcji serca – stężenie troponiny I

U dwóch pacjentów biorących udział w programie funkcję serca oceniono jako nieprawidłową. Należy zaznaczyć, iż w obu przypadkach, ze względu na brak możliwości oznaczenia troponiny I, podano stężenie troponiny T. W przypadku jednego pacjenta (ID:1370) zaznaczono, iż występuje u niego wrodzona złożona wada serca – ubytek przegrody międzykomorowej (ang. *ventricular septal defect*, VSD) oraz ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej (ang. *atrial septal defect*, ASD), z wyjściowo podwyższonym poziomem troponiny T.

⁶ <https://www.mp.pl/pytania/pediatria/table/B25.QA.3.13.1>. [dostęp: 27.05.2024].

W kolejnych trzech punktach kontrolnych odnotowano poprawę poziomu troponiny T w stosunku do wcześniejszych wyników, jednak wciąż poziom ten został uznany za nieprawidłowy.

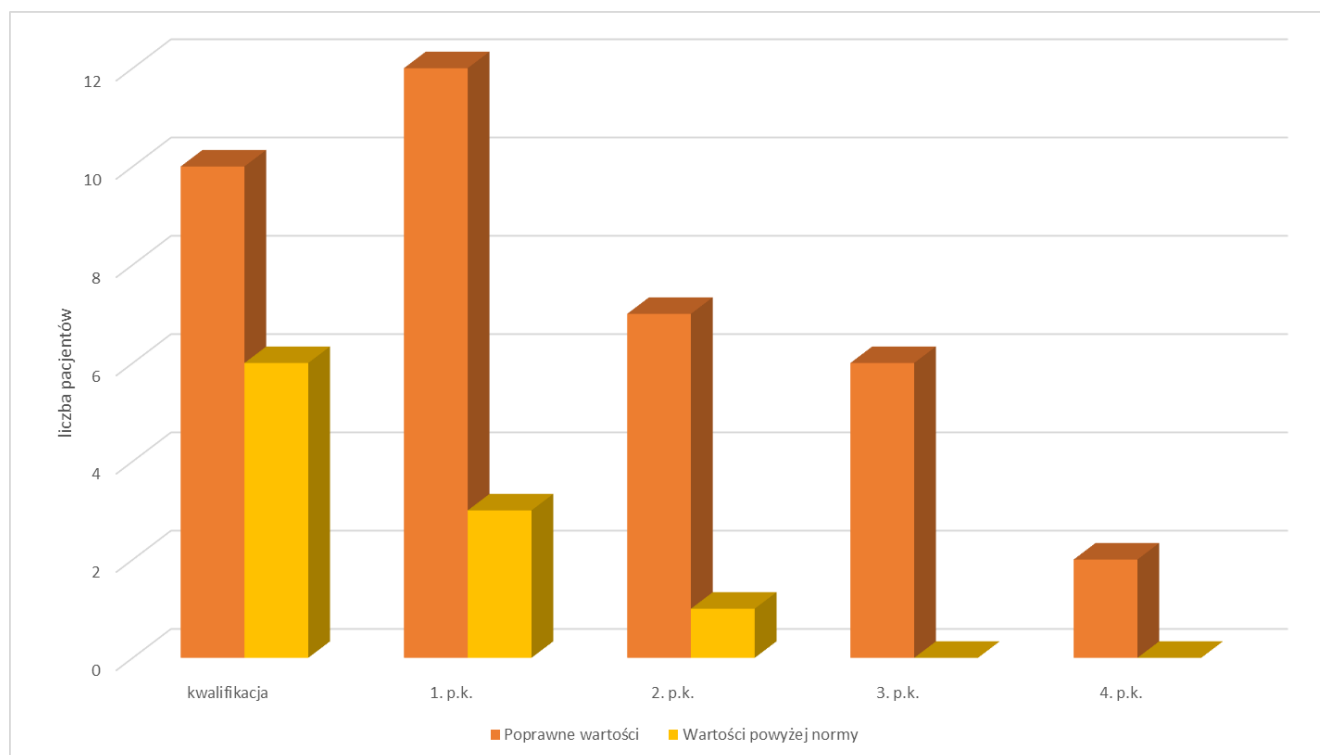
Komentarz Analityków

W przypadku wyników troponiny I wystąpiły rozbieżności w jednostkach raportowanych wyników – wg SMPT dla onasemnogenu abeparwoweku, stężenie troponiny I powinno być raportowane w j.m./l, natomiast u części pacjentów użyto jednostki ng/l (lub pg/ml). Ponadto, u dwóch pacjentów, z uwagi na brak możliwości oznaczenia troponiny I, podano wynik dla troponiny T.

Ocena morfologii krwi – liczba płytek krwi

U jednego pacjenta (ID:1370) odnotowano nieprawidłowości w wynikach morfologii krwi, tj. nieznacznie obniżony poziom hemoglobiny oraz nieprawidłową liczbę płytek krwi. W kolejnych dwóch punktach kontrolnych wartości te wróciły do normy.

Poniższy rysunek przedstawia liczbę pacjentów, u których zaraportowano wynik płytek krwi mieszczący się w granicach norm referencyjnych (od $150 \times 10^9/l$ do $450 \times 10^9/l$) oraz pacjentów, u których zaobserwowano nieprawidłowości w wynikach w danych punktach kontrolnych. Obejmuje on jedynie 4 punkty kontrolne, ponieważ w 5. p.k. nie zaraportowano w SMPT wyników poziomu płytek krwi u któregokolwiek z pacjentów.



Rysunek 4. Liczba pacjentów, u których zaraportowano wynik płytek krwi mieszczący się w granicach norm referencyjnych (od $150 \times 10^9/l$ do $450 \times 10^9/l$) oraz pacjentów, u których zaobserwowano nieprawidłowości w wynikach w danych punktach kontrolnych (data odcięcia: 19.04.2024)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

Zgodnie z przedstawionymi w bazie SMPT wynikami badań laboratoryjnych oraz na podstawie literaturowych wartości referencyjnych, u 6 pacjentów (38%) podczas kwalifikacji odnotowano zawyżoną liczbę płytek krwi (ID: 1300, 1303, 1331, 1339, 1421, 1463). U dwóch z nich w 1. p.k. wartość nadal utrzymywała się powyżej normy (ID: 1300, 1339), natomiast w drugim punkcie kontrolnym zaraportowane wyniki wskazują, że trombocyty mieszczą się w granicach normy. U jednego z pacjentów, u którego podczas kwalifikacji nie zaobserwowano nieprawidłowości, liczba płytek krwi w dwóch pierwszych punktach kontrolnych była zawyżona, przy czym

⁷ Sillers L. et al, *Neonatal Thrombocytopenia: Etiology and Diagnosis*. *Pediatr Ann.* 2015 Jul;44(7):e175-80, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6107300/pdf/nihms984921.pdf> [dostęp 20.05.2024].

w 3. p.k. zaraportowany wynik badania laboratoryjnego mieści się w granicach prawidłowego zakresu liczby płytek krwi u niemowląt.

Komentarz Analityków

Jako nieprawidłowy zaraportowano wynik płytek krwi wynoszący $409 \times 10^9/l$ (ID: 1370), przy czym według danych literaturowych prawidłowy zakres liczby płytek krwi u noworodków i niemowląt wynosi od $150 \times 10^9/l$ do $450 \times 10^9/l$.

Porównanie do wyników badań klinicznych

Ogólny profil bezpieczeństwa zaobserwowany u pacjentów z programu lekowego pokrywa się z tym zaobserwowanym podczas przeprowadzania badań klinicznych, gdzie jako najczęstsze zdarzenia odnotowano przejściowy wzrost aktywności aminotransferaz i przejściową trombocytopenię, ale również wymioty oraz gorączkę. Istniały również wątpliwości co do działania kardiotoksycznego leku, jednak mała próba oraz krótki czas obserwacji nie pozwoliły na pełną weryfikację w tym zakresie. Biorąc pod uwagę dane ze wszystkich analizowanych badań klinicznych, prawie połowa pacjentów (46,4%) miała co najmniej 1 poważne zdarzenie niepożądane, z czego u dwóch nastąpił zgon.

4.4.2. Analiza komunikatów bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), na dzień 21.05.2024 r., odnaleziono dwa komunikaty związane z bezpieczeństwem stosowania leku Zolgensma.

Pierwszy z nich, z dnia 15.03.2021 r., dotyczy ryzyka wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA)⁹. Na dzień wydania dokumentu, po leczeniu onasemnogenem abeparwówek, zgłoszono łącznie 5 potwierdzonych przypadków TMA u pacjentów w wieku 4–23 miesięcy, spośród około 800 leczonych. W tych 5 przypadkach TMA wystąpiła w ciągu 6–11 dni po infuzji. Dwóch pacjentów poddano terapii nerkozastępczej (hemodializie lub hemofiltracji), z których jeden zmarł po 6 tygodniach od zdarzenia.

Drugi komunikat dotyczący leku Zolgensma opublikowany na stronie URPL, z dnia 16.02.2023 r., odnosi się do śmiertelnych przypadków ostrej niewydolności wątroby¹⁰. Na dzień wydania dokumentu, całkowita łączna ekspozycja na lek wyniosła około 3 000 pacjentów. Do tamtej pory zgłoszono dwa śmiertelne przypadki ostrej niewydolności wątroby u pacjentów z SMA leczonych onasemnogenem abeparwóweku, w wieku 4 i 28 miesięcy. Pierwszą oznaką uszkodzenia wątroby było bezobjawowe zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych, które wystąpiło w ciągu pierwszych 1–2 tygodni po infuzji. Do klinicznych objawów hepatotoksyczności należały wymioty, osłabienie oraz kolejne zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych. Następnie doszło do szybkiego pogorszenia czynności wątroby i dalszej progresji prowadzącej do encefalopatii wątrobowej i niewydolności wielonarządowej. Zgon nastąpił po 6–7 tygodniach od infuzji w okresie stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidu.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS, na dzień 21.05.2024 r.) odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa leku Zolgensma. Odnotowano 1 788 przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono w 1 040 przypadkach, wśród których 106 było śmiertelnych. Najczęstsze zdarzenia niepożądane (>100) dotyczyły: zaburzeń w badaniach diagnostycznych (ang. *investigations*) (937), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (688), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (631), infekcji i zarażeń (429), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (376), zaburzeń układu krwionośnego i limfatycznego (243), zaburzeń metabolizmu i odżywiania (208), zaburzeń układu nerwowego (201), zaburzeń wątroby i dróg żółciowych (156), zaburzeń pracy serca (140), zaburzeń psychicznych (127) oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (110).

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO, na dzień 21.05.2024 r., odnaleziono 1891 zgłoszeń o działaniach niepożądanych onasemnogenu abeparwóweku¹¹. Najczęściej odnotowywano:

- zaburzenia w badaniach diagnostycznych (993), m.in.: zwiększony poziom ASPAT (265), zwiększony poziom ALAT (243), obniżony poziom płytek krwi (125), zwiększenie poziomu troponiny I (96);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (653), m.in.: gorączka (433), zmęczenie (45), nieskuteczność leku (34), osłabienie (29);

⁸ Sillers L. et al, *Neonatal Thrombocytopenia: Etiology and Diagnosis*. *Pediatr Ann.* 2015 Jul;44(7):e175-80, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6107300/pdf/nihms984921.pdf> [dostęp 20.05.2024].

⁹ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <https://www.urpl.gov.pl/pol/zolgensma-onasemnogen-abeparwówek-ryzyko-wyst%C4%85pienia-mikroangiopatii-zakrzepowe> [dostęp: 21.05.2024].

¹⁰ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Zolgensma%2016.02.2023.pdf> [dostęp 21.05.2024].

¹¹ WHO VigiAccess <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 21.05.2024].

-
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (610), m.in.: wymioty (432), mdłości (64), biegunka (47), dysfagia (43);
 - infekcje i zarażenia (373), m.in.: zapalenie płuc (81), infekcja rinowirusem (40), COVID-19 (39), infekcja syncytialnym wirusem oddechowym (ang. *respiratory syncytial virus*, RSV) (35);
 - zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (298), m.in.: kaszel (71), duszności (69), niewydolność oddechowa (35), nieżyt nosa (25).

W bazie EudraVigilance, na dzień 21.05.2024 r. odnotowano zgłoszenia dotyczące stosowania onasemnogenu abeparwoweku u 753 pacjentów¹². Odnotowane działania niepożądane dotyczyły najczęściej: zaburzeń w badaniach diagnostycznych (441), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (258), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (207) oraz zaburzeń krwi i układu limfatycznego (180).

Komentarz Analityków

Z uwagi na zaraportowane ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej, należałoby rozważyć monitorowanie poziomu D-dimerów.

¹² Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków EudraVigilance https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+31321878 [dostęp: 21.05.2024].

5 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH ALTERNATYWNYCH SPOSOBÓW POSTĘPOWANIA

5.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.03.2024 r.¹³ we wskazaniu: G12.0 Rdzeniowy zanik mięśni, postać dziecięca, typ I [Werdniga-Hoffmana] oraz G12.1 Inne dziedziczne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego, poza technologią Zolgensma, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak.
- w ramach programu lekowego: B.102.FM. Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1):
 - nusinersen,
 - rysdyplam.
- w ramach chemioterapii: brak.

5.2 Charakterystyka programu lekowego

W danych pozyskanych z SMPT przekazanych przez NFZ wynika, iż jedyny pacjent poniżej 1 roku życia leczony w ramach programu lekowego B.102.FM. z wykorzystaniem substancji czynnej rydysplam, posiadał potwierdzone 4 kopie genu SMN2. Jednym z kryteriów zakwalifikowania do leczenia ocenianą technologią, tj. onasemnogenem abeparwoweku jest posiadanie nie więcej niż 3 kopii genu SMN2. W związku z tym, iż w danych SMPT nie odnaleziono pacjentów leczonych rydysplamem, którzy stanowiliby populację tożsamą z populacją ocenianej technologii lekowej, analitycy Agencji odstąpili od przedstawienia wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dla tej substancji czynnej.

5.2.1. Kryteria populacji docelowej w programie lekowym

Tabela 13. Kryteria włączenia i wykluczenia do programu lekowego B.102.FM. Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1) z wykorzystaniem nusinersenu

Kryteria włączenia*
<ol style="list-style-type: none">1. Do leczenia nusinersenem kwalifikowani są przedobjawowi i objawowi pacjenci z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q potwierdzonego badaniem genetycznym lub pacjenci zdiagnozowani również w ramach Rządowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce.2. Do leczenia nusinersenem kwalifikowani są pacjenci, którzy nie byli leczeni z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwówek w ramach niniejszego programu lekowego.3. W celu zapewnienia kontynuacji terapii do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni nusinersenem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że na dzień rozpoczęcia terapii mieli rozpoznane rdzeniowego zaniku mięśni 5q potwierdzone badaniem genetycznym oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów wyłączenia z programu.4. W przypadku pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie onasemnogenem abeparwowekiem, rysdyplamem lub branaplamem w ramach badań klinicznych, programów wczesnego dostępu lub w ramach innego sposobu finansowania terapii, we wniosku dotyczącym włączenia do programu lekowego konieczne jest zaraportowanie tych terapii wraz z podaniem czasu ich trwania oraz ich skuteczności, czyli liczby punktów w odpowiedniej skali funkcjonalnej sprzed terapii i po jej zakończeniu.
Kryteria wyłączenia
<ol style="list-style-type: none">1. Zaawansowana skolioza uniemożliwiająca podanie dokanałowe leku.2. Przeciwwskazania bezwzględne do nakłucia lędźwiowego.3. Drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego.4. Pogorszenie w odpowiednio dobranej do wieku i typu SMA, skali:<ol style="list-style-type: none">a) CHOP INTEND, HINE poniżej poziomu sprzed włączenia do leczenia utrzymujące się w dwóch kolejnych badaniach realizowanych co 4 miesiącelubb) HFMSE o więcej niż 2 punkty poniżej poziomu sprzed włączenia do terapii potwierdzone w dwóch kolejnych badaniach realizowanych co 4 miesiące.5. Wystąpienie któregokolwiek z przeciwwskazań w trakcie trwania terapii.

¹³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 23.05.2024].

- 6. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- 7. Przeciwwskazania do nakłucia lędźwiowego.
- 8. Ciąża.

* kryteria 1. i 2. muszą być spełnione łącznie.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r> [dostęp: 08.05.2024].

W treści programu lekowego B.102.FM wskazano również, że do leczenia nusinersenem mogą zostać również zakwalifikowani pacjenci leczeni uprzednio rysdyplamem w ramach niniejszego programu lekowego, u których wystąpiła wyłącznie nietolerancja leczenia rysdyplamem.

5.2.2. Monitorowanie leczenia w programie lekowym

Monitorowanie leczenia w programie lekowym B.102.FM. Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1) z wykorzystaniem substancji czynnej: nusinersen odbywa się wg następujących kryteriów:

- badanie neurologiczne przed każdym podaniem dawki;
- badanie w skali CHOP-INTEND lub HINE, lub HFMSE (stosownie do wieku i typu SMA) przy dawkach podtrzymujących;
- ocena przez fizjoterapeutę wykonania planu rehabilitacji;
- ocena gastroenterologa i/lub dietetyka w zależności od stanu pacjenta;
- ocena stanu odżywienia i wydolności oddechowej pacjenta w zależności od stanu, ale nie rzadziej niż raz do roku;
- badania biochemiczne, w tym oceniające funkcję wątroby, nerek (białkomocznik) i układu krzepnięcia (koagulogram), wykonywane przed podaniem kolejnej dawki nusinersenu;
- morfologia krwi z rozmazem wykonywana przed podaniem kolejnej dawki nusinersenu;
- w przypadku pacjentek w wieku reprodukcyjnym – test ciążowy każdorazowo przed każdym podaniem dawki.

5.3 Charakterystyka populacji objętej leczeniem

Analizie poddano pacjentów leczonych z wykorzystaniem substancji czynnej nusinersen, którzy tworzą populację zbieżną z populacją pacjentów leczoną ocenianą technologią lekową, tj. onasemnogenem abeparwoweku.

Zastosowano więc następujące kryteria populacji:

- wiek poniżej 6 miesięcy (<180 dni) życia w momencie podania leku;
- obecność mutacji genu SMN1;
- nie więcej niż trzy kopie genu SMN2.

Ponadto wykluczono pacjentów, u których w momencie kwalifikacji stosowano wentylację inwazyjną/nieinwazyjną i/lub żywienie dojelitowe, a także tych, których przed podaniem nusinersenu w ramach programu lekowego leczono z wykorzystaniem onasemnogenu abeparwoweku.

Do analizy włączono 49 pacjentów spełniających ww. kryteria, leczonych nusinersenem w ramach programu lekowego B.102.FM. Pierwszy pacjent otrzymał pierwszą dawkę leku w maju 2019 roku, a ostatni w sierpniu 2022 roku.

Tabela 14. Podstawowa charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do leczenia nusinersenem w programie lekowym B.102.FM zgodnie z przyjętymi kryteriami populacji

Płeć	
Kobieta n (%)	22 (45)
Mężczyzna n (%)	27 (55)
Wiek	
Mediana (min; max) [miesiące]	1 (0; 5)
Średnia (SD) [miesiące]	1 (1,34)

Rozpoznanie ICD-10	
G12.0 n (%)	38 (78)
G12.1 n (%)	11 (22)
Typ SMA	
Przedobjawowy n (%)	19 (49)
SMA1 n (%)	30 (61)
Liczba kopii genu SMN2	
Dwie n (%)	34 (73)
Trzy n (%)	13 (27)
Wiek w momencie podania leku	
Przed ukończeniem 1. miesiąca życia n (%)	22 (45)
Pomiędzy 1. a 2. miesiącem życia n (%)	8 (16)
Pomiędzy 2. a 3. miesiącem życia n (%)	10 (21)
Pomiędzy 3. a 6. miesiącem życia n (%)	9 (18)

G12.0 – Rdzeniowy zanik mięśni, postać dziecięca, typ I (Werdniga-Hoffmana);

G12.1 – Inne dziedziczne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego (Postępujące porażenie opuszkowe dziecięce (Fazio-Londego), rdzeniowy zanik mięśni: postać dorosłych, postać dziecięca, typ II, dystalny, postać młodzieńcza, typ III (Kugelberga-Welander), postać łopatkowo-strzałkowa).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

U prawie połowy włączonych do analizy pacjentów (45%) lek został podany przed ukończeniem przez chorych 1. miesiąca życia. 27 pacjentom lek podano po ukończeniu 1. miesiąca życia, z czego odpowiednio: u 16% (n=8) pomiędzy 1. a 2. miesiącem życia, u 21% (n=10) pomiędzy 2. a 3. miesiącem życia, a u 18% (n=9) pomiędzy 3. a 6. miesiącem życia. Mediana wieku w momencie podania nusinersenu wyniosła 1 miesiąc (zakres 0; 5).

U większości pacjentów potwierdzono rozpoznanie ICD-10: G12.0 (78%), typ SMA1 (61%) oraz dwie kopie genu SMN2 (73%).

5.4 Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności

Kwalifikacja do programu lekowego oznaczona została jako punkt kontrolny 0. Monitorowanie programu lekowego odbywało się na podstawie kolejnych punktów kontrolnych. Pierwsze podania nusinersenu w ramach programu lekowego B.102.FM. miały miejsce w 2019 roku. Ostatni pacjent włączony do programu lekowego (na dzień 19.04.2024 r.) otrzymał leczenie 12.08.2022 roku.

Wyniki ogólne w skali CHOP-INTEND

Dane SMPT w zakresie wyniku ogólnego w skali CHOP-INTEND dostępne były dla następujących punktów kontrolnych:

- Siedemnasty punkt kontrolny – 1 z 49 pacjentów;
- Szesnasty punkt kontrolny – 3 z 49 pacjentów;
- Piętnasty punkt kontrolny – 4 z 49 pacjentów;
- Czternasty punkt kontrolny – 5 z 49 pacjentów;
- Trzynasty punkt kontrolny – 8 z 49 pacjentów;
- Dwunasty punkt kontrolny – 11 z 49 pacjentów;
- Jedenasty punkt kontrolny – 14 z 49 pacjentów;
- Dziesiąty punkt kontrolny – 17 z 49 pacjentów;
- Dziewiąty punkt kontrolny – 21 z 49 pacjentów;
- Ósmy punkt kontrolny – 26 z 49 pacjentów;
- Siódmy punkt kontrolny – 30 z 49 pacjentów;
- Szósty punkt kontrolny – 33 z 49 pacjentów;
- Piąty punkt kontrolny – 37 z 49 pacjentów;
- Czwarty punkt kontrolny – 40 z 49 pacjentów;
- Trzeci punkt kontrolny – 3 z 49 pacjentów.

W tabeli poniżej zobrazowano średnie zmiany w wynikach ogólnych skali funkcjonalnej CHOP-INTEND wśród pacjentów leczonych nusinersenem w ramach programu lekowego. Średnie zmiany przedstawiono zarówno w stosunku do wyników w trakcie kwalifikacji, jak i w stosunku do poprzedzającego punktu kontrolnego. Z uwagi na brak dostępności danych dotyczących wyników ogólnych w 1. oraz 2. punkcie kontrolnym nie umieszczono ich w tabeli zbiorczej.

Tabela 15. Średnie zmiany wyników ogólnych CHOP-INTEND w stosunku do kwalifikacji i poprzednich punktów kontrolnych (data odcięcia: 19.04.2024 r.)

	3. p.k. (N=3)	4. p.k. (N=40)	5. p.k. (N=37)	6. p.k. (N=33)	7. p.k. (N=30)	8. p.k. (N=26)	9. p.k. (N=21)	10. p.k. (N=16)	11. p.k. (N=14)	12. p.k. (N=11)	13.p.k. (N=8)	14. p.k. (N=5)	15. p.k. (N=4)	16. p.k. (N=3)	17. p.k. (N=1)
Średnia zmiana punktów															
w stosunku do kwalifikacji	34	39	44	48	50	53	53	54	54	53	56	54	53	53	22
w stosunku do poprzedniego p.k.	-	7	7	4	2	2	2	1	1	-2	2	0	-1	1	-38
Status w stosunku do poprzedniego punktu kontrolnego															
Poprawa n (%)	-	2 (67)	28 (76)	22 (67)	11 (37)	12 (46)	12 (57)	6 (38)	6 (43)	2 (18)	2 (25)	0	1 (25)	2 (67)	0
Spadek n (%)	-	0	1 (3)	2 (6)	0	0	1 (5)	0	0	1 (9)	0	0	1 (25)	0	1 (100)
Brak zmiany n (%)	-	1 (33)	8 (21)	9 (27)	19 (63)	14 (54)	8 (38)	10 (62)	8 (57)	8 (73)	6 (75)	5 (100)	2 (50)	1 (33)	0

N – liczba pacjentów, dla których zaraportowano dane;

p.k. – punkt kontrolny.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

Analizując średnie zmiany punktów brano pod uwagę status w stosunku do poprzedniego punktu kontrolnego. W czwartym punkcie kontrolnym wśród 3 pacjentów, dla których zaraportowano wyniki trzeciego punktu kontrolnego, u 67% zaobserwowano wzrost uzyskanych punktów w skali CHOP-INTEND. Wzrost zaobserwowano u 2 pacjentów o 8 oraz 13 punktów.

W piątym punkcie kontrolnym u 76% pacjentów zaobserwowano poprawę wyniku w stosunku do czwartego punktu kontrolnego. Średnia poprawa wyniku CHOP-INTEND wyniosła 7 punktów. Brak zmiany potwierdzono u 8 (21%) leczonych w ramach programu lekowego. Jeden pacjent (ID: 955) uzyskał wynik o 30 punktów niższy.

Poprawa wyników w 6. punkcie kontrolnym została potwierdzona w 67% przypadków. Dwoch pacjentów uzyskało wyniki o 3 punkty niższe. U pozostałych, tj. 9 uczestników programu lekowego, dla których dostępne były dane z szóstego punktu kontrolnego nie zaobserwowano zmiany w wynikach ogólnych CHOP-INTEND.

W siódmym oraz ósmym punkcie kontrolnym nie zanotowano ani jednego pacjenta z pogorszeniem wyniku CHOP-INTEND. W 7. punkcie kontrolnym poprawę zaobserwowano u 37% leczonych, a w 8. punkcie kontrolnym u 46% leczonych w ramach programu lekowego.

W dziewiątym punkcie kontrolnym, u 12 z 21 pacjentów (57%) zaobserwowano wzrost uzyskanych wyników w skali CHOP-INTEND średnio o 2 punkty. Natomiast w dziesiątym oraz jedenastym punkcie kontrolnym wzrost zaobserwowano u 6 pacjentów, stanowiących odpowiednio 37,50% oraz 42,86%. Zarówno w 10., jak i 11. punkcie kontrolnym nie zaobserwowano spadku ilości punktów w skali CHOP-INTEND. Następnie w dwunastym oraz trzynastym punkcie kontrolnym zanotowano poprawę wyników u 2 pacjentów, którzy stanowili odpowiednio 18% oraz 25% leczonych, dla których znane były wyniki tego punktu kontrolnego.

W czternastym punkcie kontrolnym nie zaobserwowano zmiany w wynikach ogólnych CHOP-INTEND, natomiast w piętnastym punkcie kontrolnym odnotowano poprawę u 1 pacjenta oraz spadek u 1 pacjenta. U pozostałych uczestników nie zaobserwowano zmiany w liczbie uzyskanych punktów.

Wśród 3 pacjentów, dla których zaraportowano wyniki szesnastego punktu kontrolnego, u 2 zanotowano poprawę, a u 1 brak zmiany w wynikach. U 1 pacjenta, dla którego dostępne były dane z ostatniego punktu kontrolnego odnotowano spadek wynoszący -38 punktów w skali CHOP-INTEND.

Maksymalny wynik (64 punkty) w skali CHOP-INTEND potwierdzony w kolejnych punktach kontrolnych:

- 3. punkt kontrolny – żaden z 3 pacjentów;
- 4. punkt kontrolny – 2 z 40 pacjentów (ID: 726 oraz 949);
- 5. punkt kontrolny – 3 z 37 pacjentów (ID: 726, 949 oraz 965);
- 6. punkt kontrolny – 5 z 33 pacjentów (ID: 726, 886, 949, 956, 965);
- 7. punkt kontrolny – 6 z 30 pacjentów (ID: 726, 886, 877, 949, 956, 965);
- 8. punkt kontrolny – 6 z 26 pacjentów (ID: 726, 886, 877, 949, 956, 965);
- 9. punkt kontrolny – 3 z 21 pacjentów (ID: 726, 877 oraz 886);
- 10. punkt kontrolny – 3 z 17 pacjentów (ID: 726, 877 oraz 886);
- 11. punkt kontrolny – 2 z 14 pacjentów (ID: 726, 761);
- 12. punkt kontrolny – 1 z 11 pacjentów (ID: 726);
- 13. punkt kontrolny – 1 z 8 pacjentów (ID: 726);
- 14. – 17. punkt kontrolny – żaden z pacjentów.

Analizując powyższe dane u większości pacjentów zaobserwowano poprawę wyników w skali CHOP-INTEND w porównaniu do wyników wyjściowych, w momencie kwalifikacji. Dodatkowo 6 pacjentów (ID: 726, 886, 877, 949, 956, 965) osiągnęło maksymalny wynik 64 punktów w skali CHOP-INTEND w 7. oraz 8. punkcie kontrolnym. Największy średni wzrost punktów odnotowano w czwartym oraz piątym punkcie kontrolnym z wynikiem 7 punktów. U 1 pacjenta, dla którego dostępne były dane z ostatniego punktu kontrolnego odnotowano spadek o 38 punktów w skali CHOP-INTEND.

Odniesienie do wyników dla produktu leczniczego Zolgensma

Jak wskazano w metodyce przeprowadzania niniejszej oceny, nie jest możliwe porównanie wyników skuteczności i bezpieczeństwa technologii stosowanych w różnych populacjach, bez zastosowania randomizacji. Nie można zatem wyciągnąć jednoznacznych wniosków na temat wyższości którejś z nich, dodatkowo biorąc pod uwagę niedojrzałość/niekompletność danych. Analizując dane dotyczące wyników ogólnych w skali CHOP-INTEND, można zaobserwować, że średnie zmiany w wynikach ogólnych wśród pacjentów leczonych nusinersenem w kolejnych punktach kontrolnych, w stosunku do kwalifikacji, są większe niż w przypadku terapii ocenianą w niniejszym raporcie technologią. W wyniku terapii lekiem Zolgensma łącznie 8 z 35 pacjentów (23%) osiągnęło maksymalny wynik 64 punktów w skali CHOP-INTEND, z kolei w przypadku terapii opcją alternatywną było to 7 na 49 pacjentów (14%).

Należy jednak podkreślić, że zarówno w przypadku onasemnogenu abeparwoweku, jak i nusinersenu, dane dotyczące wyników ogólnych w skali CHOP-INTEND nie są dostępne dla wszystkich pacjentów. Ponadto, w przypadku leku Zolgensma dostępne dane obejmują pięć punktów kontrolnych, z kolei dla komparatora – siedemnaście.

Wentylacja mechaniczna

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT 3 z 49 pacjentów wymagało zastosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej. U jednego z pacjentów inwazyjna wentylacja została zaraportowana w piątym punkcie kontrolnym – w następnych punktach monitorowania nastąpiła zmiana na nieinwazyjną wentylację. Drugi pacjent rozpoczął wspomaganie poprzez inwazyjną wentylację od 10. punktu kontrolnego i kontynuował ją do 12. punktu kontrolnego (ostatni sprawozdany punkt w danych SMPT). U ostatniego z trzech pacjentów inwazyjną wentylację wdrożono w dziesiątym punkcie kontrolnym. W tabeli poniżej przedstawiono status wentylacji mechanicznej w kolejnych punktach kontrolnych wśród pacjentów leczonych nusinersenem, u których nastąpiła konieczność rozpoczęcia wentylacji inwazyjnej.

Tabela 16. Status wentylacji mechanicznej w kolejnych punktach kontrolnych – pacjenci 175, 694, 818

Pacjent ID	175	694	818
1	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
2	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
3	Nieinwazyjna	Nie dotyczy	Nie dotyczy
4	Nieinwazyjna	Nie dotyczy	Nie dotyczy
5	Inwazyjna	Nie dotyczy	Nie dotyczy
6	Nieinwazyjna	Nieinwazyjna	Nie dotyczy
7	Nieinwazyjna	Nieinwazyjna	Nie dotyczy
8	Nieinwazyjna	Nieinwazyjna	Nieinwazyjna
9	Nieinwazyjna	Nieinwazyjna	Nieinwazyjna
10	Nieinwazyjna	Inwazyjna	Inwazyjna
11	Nieinwazyjna	Inwazyjna	Nieinwazyjna
12	Nieinwazyjna	Inwazyjna	
13	Nieinwazyjna		
14	Nieinwazyjna		
15	Nieinwazyjna		
16	Nieinwazyjna		
17	Nieinwazyjna		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

W pierwszym punkcie kontrolnym 96% (n=47) leczonych nie wymagało wspomagania żadnym rodzajem wentylacji. W kolejnych punktach kontrolnych zastosowanie wentylacji nieinwazyjnej potwierdzono u 4–75%, zaś inwazyjnej 0–11% pacjentów. Średnia liczba godzin zastosowania wspomaganie oddychania wahała się od 7 (w 2. punkcie kontrolnym) do 12 godzin (w 1. i 17. punkcie kontrolnym). Tabela 17. przedstawia status oraz średnią liczbę godzin wentylacji wśród pacjentów leczonych nusinersenem w ramach programu lekowego B.102.FM.. W tabeli uwzględniono jedynie pacjentów, dla których dostępne były wyniki kolejnych punktów kontrolnych.

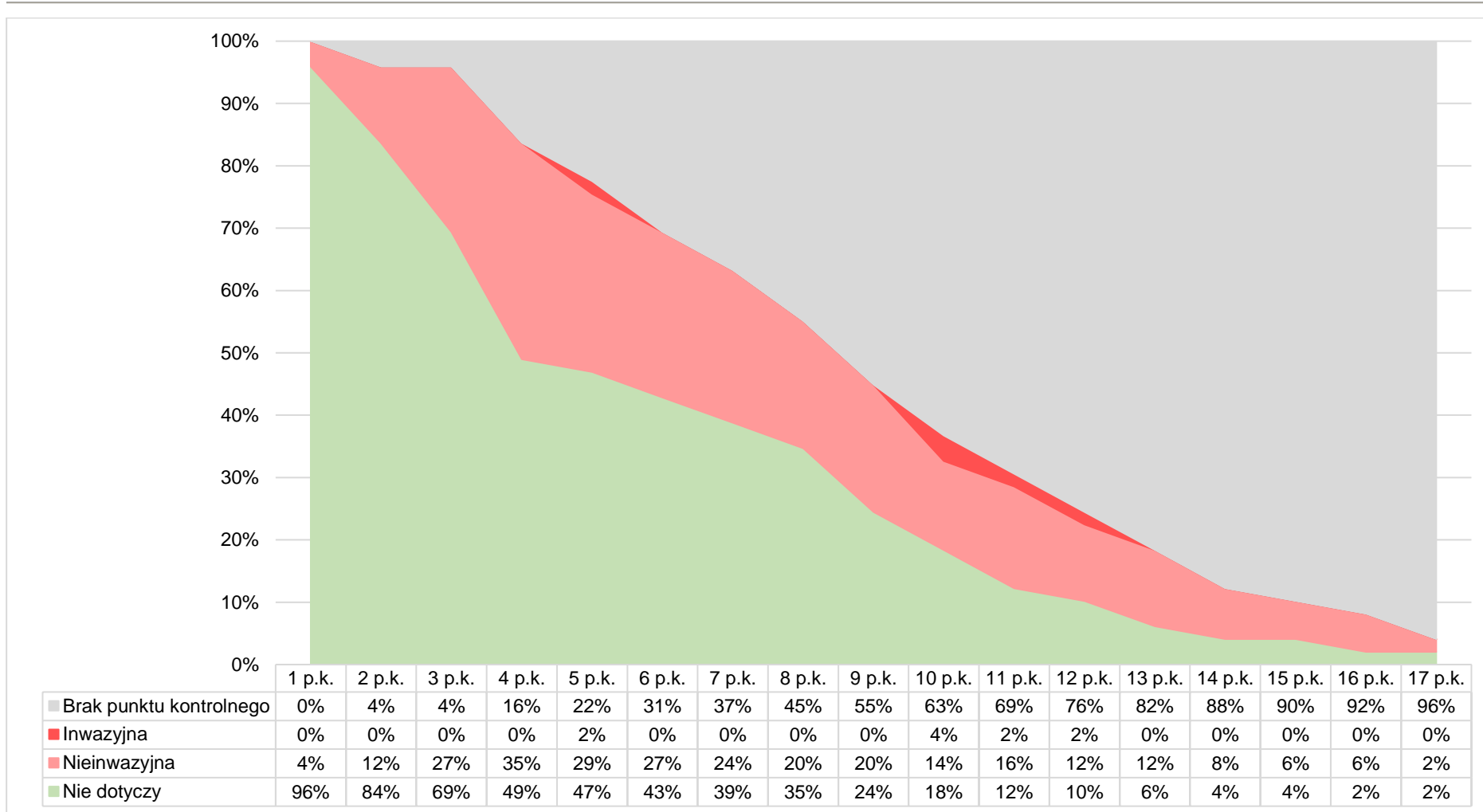
Tabela 17. Status oraz liczba godzin wentylacji w kolejnych punktach kontrolnych, wśród pacjentów przyjmujących nusinersen

Punkt kontrolny	1 (N=49)	2 (N=47)	3 (N=47)	4 (N=41)	5 (N=38)	6 (N=34)	7 (N=31)	8 (N=27)	9 (N=22)	10 (N=18)	11 (N=15)	12 (N=12)	13 (N=9)	14 (N=6)	15 (N=5)	16 (N=4)	17 (N=2)
Status wentylacji																	
Nie dotyczy n (%)	47 (96)	41 (87)	34 (72)	24 (59)	23 (60)	21 (62)	19 (61)	17 (63)	12 (55)	9 (50)	6 (40)	5 (42)	3 (33)	2 (33)	2 (40)	1 (25)	1 (50)
Nieinwazyjna n (%)	2 (4)	6 (13)	13 (28)	17 (41)	14 (37)	13 (38)	12 (39)	10 (37)	10 (45)	7 (39)	8 (53)	6 (50)	6 (67)	4 (67)	3 (60)	3 (75)	1 (50)
Inwazyjna n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (11)	1 (7)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Liczba godzin wentylacji dziennie																	
Średnia	12	7	9	10	9	10	10	10	10	9	9	8	8	9	9	9	12

N – liczba pacjentów, dla których zaraportowano dane.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

Rysunek 5. obrazuje natomiast status zastosowania wentylacji mechanicznej z uwzględnieniem wszystkich pacjentów poddanych analizie. Należy zwrócić uwagę na wysoki odsetek leczonych, dla których nie zaraportowano wyników z kolejnych punktów kontrolnych. Zgodnie z danymi zawartymi w tabeli pod rysunkiem odsetek ten zwiększał się wraz z kolejnymi punktami kontrolnymi – w 9. punkcie wyniósł ponad 50%, a w ostatnim 96%.



Rysunek 5. Status wentylacji mechanicznej wśród wszystkich pacjentów leczonych nusinersenem, którzy zostali włączeni do analizy

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT

Odniesienie do wyników dla produktu leczniczego Zolgensma

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT, w przypadku leczenia ocenianą w niniejszym raporcie technologią, żaden z pacjentów, dla których dostępne były wyniki z przynajmniej jednego punktu kontrolnego, nie wymagał inwazyjnej wentylacji poprzedzonej wykonaniem zabiegu tracheostomii trwającej przez co najmniej 16 godzin dziennie, w sposób ciągły przez co najmniej 14 kolejnych dni (przy braku ostrej, odwracalnej choroby i z wyj. wentylacji okołoperacyjnej) lub stałej wentylacji mechanicznej. Wśród pacjentów leczonych nusinersenem, u 3 (6%) nastąpiła konieczność rozpoczęcia wentylacji inwazyjnej.

Kamienie milowe rozwoju motorycznego

Zgodnie z treścią programu lekowego B.102.FM. Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1), kamienie milowe rozwoju motorycznego nie stanowiły kryterium monitorowania leczenia z wykorzystaniem substancji nusinersen. W danych pozyskanych z SMPT nie odnaleziono również wyników związanych z kamieniami milowymi. W związku z tym Analitycy Agencji nie mają możliwości oceny wpływu zastosowania substancji czynnej nusinersen na osiąganie kamieni milowych rozwoju motorycznego wśród pacjentów w wieku do 6. miesiąca życia, chorujących na rdzeniowy zanik mięśni (SMA).

Zgon lub przerwanie leczenia

Wśród pacjentów poddanych analizie niemal połowa (47%) przerwała leczenie nusinersenem w ramach programu lekowego B.102.FM. Trzy osoby (6%) zmarły, jedna osoba (2%) zaprzestała leczenia po potwierdzeniu braku odpowiedzi zgodnie z opisem programu lekowego, a jedna (2%) zakończyła leczenie w wyniku otrzymania terapii genowej oraz stwierdzeniu braku dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii łączonej. Mediana do zgonu była równa 30 (13; 34) miesięcy, a mediana do rezygnacji z leczenia wyniosła ok. 12,5 (1; 40) miesięcy. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące zgonu lub przerwania leczenia wśród uczestników programu lekowego leczonych z wykorzystaniem substancji czynnej nusinersen, którzy zostali poddani analizie w ramach niniejszej oceny.

Tabela 18. Zgon lub przerwanie leczenia wśród pacjentów leczonych nusinersenem

	Pacjenci* (N=49)
Leczenie w toku n (%)	26 (53)
Zgon lub przerwanie leczenia n (%), w tym:	23 (47):
Zgon n (%)	3 (13)
Rezygnacja n (%)	18 (78)
Brak odpowiedzi n (%)	1 (4)
Inna n (%)	1 (4)
Mediana do zgonu (min; max) [miesiące]	30 (13; 34)
Mediana do rezygnacji (min; max) [miesiące]	12,5 (1; 40)

* Pacjenci leczeni nusinersenem w ramach programu lekowego, którzy zostali włączeni do analizy.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

U większości populacji z potwierdzonym zakończeniem leczenia w ramach programu lekowego, przyczyną była rezygnacja pacjenta (78%). W 61% (n=11) przypadków rezygnacja z leczenia nusinersenem nastąpiła w wyniku podania leku Zolgensma. Dodatkowo opiekunowie jednego chorego po podaniu Zolgensmy wskazali, iż powodem rezygnacji z leczenia był duży niepokój dziecka. Pięciu (28%) uczestników zrezygnowało z dalszego przyjmowania nusinersenu bez podania przyczyny. Dwóch pacjentów nie zgłosiło się celem podania leku.

Tabela 19. Przyczyny rezygnacji z dalszego leczenia nusinersenem w programie lekowym B.102.FM.

Przyczyna	Pacjenci, którzy zrezygnowali z leczenia (N=18)
Podanie leku Zolgensma n (%)	11 (61)
Niezgłoszenie się pacjenta n (%)	2 (11)
Brak podania przyczyny n (%)	5 (28)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

Odniesienie do wyników dla produktu leczniczego Zolgensma

Biorąc pod uwagę przeżycie pacjentów, które łącznie z koniecznością stałej wentylacji stanowiło złożony punkt końcowy głównego badania rejestracyjnego Zolgensma, należy wskazać, że w przypadku leczenia nusinersenem, wśród pacjentów włączonych do analizy trzy osoby (6%) zmarły. W analizowanej populacji poddanej terapii lekiem Zolgensma, nie odnotowano zgonów ani sytuacji zagrożenia życia. Należy jednak podkreślić, że nie jest możliwe jednoznaczne wyciągnięcie wniosków na temat porównania skuteczności w dwóch różnych populacjach, bez zastosowania randomizacji. Ponadto dane dla produktu leczniczego Zolgensma są niedojrzałe, populacja pacjentów z programu lekowego obejmuje osoby włączone do programu lekowego w okresie niespełna 1,5 roku. Analiza dokonana dla nusinersenu obejmowała pacjentów włączonych do programu lekowego na przestrzeni ponad 3 lat, jednak aktualnie nie są znane długofalowe skutki terapii. Brak długoterminowych danych uniemożliwia wnioskowanie na temat każdej z technologii.

5.5 Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa

5.5.1 Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT z uwzględnieniem kryteriów populacji określonych w rozdziale 5.2, do leczenia nusinersenem w ramach programu lekowego B.102.FM. włączono 49 pacjentów.

Ocena bezpieczeństwa opierała się na zaklasyfikowaniu funkcji wątroby, funkcji nerek oraz funkcji układu krzepnięcia jako „prawidłowa” bądź „nieprawidłowa”. Dokładne wyniki parametrów badań laboratoryjnych dla pacjentów nie są dostępne. Wszyscy pacjenci podczas kwalifikacji do leczenia mieli prawidłowe wyniki w przypadku każdego z ocenianych aspektów bezpieczeństwa. Ponadto, dla wszystkich pacjentów dostępne były dane z co najmniej jednego punktu kontrolnego. Tabela 20 przedstawia liczbę pacjentów z zaraportowanymi ocenami funkcji wątroby, nerek oraz układu krzepnięcia w kolejnych punktach kontrolnych.

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT u dwóch pacjentów (4%; ID: 561 i 835) zaobserwowano nieprawidłową funkcję nerek odpowiednio w p.k. 5. oraz 6. U jednego pacjenta zaburzenia te ustąpiły, a funkcję określono jako prawidłową podczas kolejnego punktu kontrolnego, natomiast dla drugiego pacjenta dane nie są dostępne.

Nieprawidłową funkcję wątroby podczas któregoś z punktów kontrolnych zaobserwowano łącznie u 11 pacjentów (22%; ID: 141, 533, 561, 641, 692, 694, 766, 793, 863, 949 oraz 955). U 6 pacjentów zaburzenia czynności wątroby ustąpiły, a funkcję narządu określono jako prawidłową podczas kolejnego punktu kontrolnego. Prawidłowa funkcja wątroby utrzymywała się u tych pacjentów podczas następnych punktów kontrolnych. W przypadku 2 pacjentów (ID: 766, 694) dane dotyczące kolejnych punktów kontrolnych nie są dostępne (u pacjenta 766 zaburzenia zaobserwowano w p.k.1, a u drugiego pacjenta w p.k. 11 oraz 12). U pacjenta 692 zaburzenia czynności wątroby zaraportowano w trzech punktach kontrolnych tj. p.k. 6, 7 i 8, natomiast w kolejnych, aż do ostatniego p.k. 13. funkcję narządu określono jako prawidłową. Podobnie w przypadku pacjenta 793, u którego nieprawidłowości zaobserwowano jedynie w p.k. 6. i 7.

Tylko u jednego z pacjentów (ID: 561) podczas monitorowania leczenia zaobserwowano zarówno zaburzenia czynności wątroby, jak i nerek (p.k. 5). Zaburzenia funkcji wątroby zostały u niego zaobserwowane również w 3., 7. oraz 8. punkcie kontrolnym.

Tabela 21 przedstawia wyniki dotyczące funkcji wątroby, nerek oraz układu krzepnięcia wśród pacjentów leczonych nusinersenem w ramach programu lekowego B.102.FM. W zestawieniu uwzględniono jedynie osoby, dla których sprawozdane zostały dane z kolejnych punktów kontrolnych.

Wśród pacjentów włączonych do analizy trzy osoby zmarły (6%). Mediana czasu do zgonu wyniosła 30 miesięcy (min. 13; max. 34). Opis przyczyny zakończenia leczenia pozyskany z bazy SMPT wskazywał, że w jednym przypadku nastąpiło pogorszenie stanu dziecka w domu przed planowaną hospitalizacją celem kontynuacji programu lekowego, natomiast w drugim przypadku zgon nastąpił w wyniku niewydolności krążeniowo-oddechowej w przebiegu infekcji dróg oddechowych. W przypadku trzeciego pacjenta opis nie jest dostępny. Szczegółowe informacje nt. przerwania leczenia w ramach programu lekowego B.102.FM. opisano w rozdziale wyżej.

Komentarz Analityków:

W przypadku 4 pacjentów (ID: 641, 692, 793 oraz 863) w opisie oceny funkcji wątroby pojawia się informacja, że zaburzenia czynności narządu są następstwem podania pacjentowi leku Zolgensma/terapii genowej.

Tabela 20. Liczba pacjentów, dla których zaraportowano dane dotyczące oceny funkcji wątroby, nerek oraz układu krzepnięcia w kolejnych punktach kontrolnych (data odcięcia: 19.04.2024)

Punkt kontrolny	1. p.k.	2. p.k.	3. p.k.	4. p.k.	5. p.k.	6. p.k.	7. p.k.	8. p.k.	9. p.k.	10. p.k.	11. p.k.	12. p.k.	13. p.k.	14. p.k.	15. p.k.	16. p.k.
Liczba pacjentów	49	47	47	42	39	35	32	28	23	19	16	13	10	6	5	4

p.k. – punkt kontrolny

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

Tabela 21. Wyniki dotyczące oceny funkcji wątroby, nerek oraz układu krzepnięcia dla każdego punktu kontrolnego (data odcięcia: 19.04.2024)

	1. p.k. (N=49)	2. p.k. (N=47)	3. p.k. (N=47)	4. p.k. (N=42)	5. p.k. (N=39)	6. p.k. (N=35)	7. p.k. (N=32)	8. p.k. (N=28)	9. p.k. (N=23)	10. p.k. (N=19)	11. p.k. (N=16)	12. p.k. (N=13)	13. p.k. (N=10)	14. p.k. (N=6)	15. p.k. (N=5)	16. p.k. (N=4)
Funkcja wątroby																
Prawidłowa, n (%)	48 (98)	47 (100)	45 (96)	40 (95)	37 (95)	33 (94)	29 (91)	25 (89)	23 (100)	19 (100)	16 (94)	13 (85)	10 (100)	6 (100)	5 (100)	4 (100)
Nieprawidłowa, n (%)	1 (2)	0 (0)	2 (4)	2 (5)	2 (5)	2 (6)	3 (9)	3 (11)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	2 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Funkcja nerek																
Prawidłowa, n (%)	49 (100)	47 (100)	47 (100)	42 (100)	38 (97)	34 (97)	32 (100)	28 (100)	23 (100)	19 (100)	16 (100)	13 (100)	10 (100)	6 (100)	5 (100)	4 (100)
Nieprawidłowa, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Funkcja układu krzepnięcia																
Prawidłowa, n (%)	49 (100)	47 (100)	47 (100)	42 (100)	39 (100)	35 (100)	32 (100)	28 (100)	23 (100)	19 (100)	16 (100)	13 (100)	10 (100)	6 (100)	5 (100)	4 (100)
Nieprawidłowa, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

N – liczba pacjentów, dla których zaraportowano dane.

p.k. – punkt kontrolny.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

5.5.2. Analiza komunikatów bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹⁴, na dzień 24.05.2024 r. odnaleziono jeden komunikat związany z bezpieczeństwem stosowania leku Spinraza (nusinersen)¹⁵. Komunikat ten, z dnia 02.08.2018 roku, dotyczył wodogłowia komunikującego niezwiązanego z zapaleniem opon mózgowych ani z krwawieniem. Do dnia 6 lipca 2018 roku zgłoszono 5 takich przypadków, z czego 3 dotyczyły dzieci w wieku 4, 5 oraz 6 miesięcy. Na dzień wydawania dokumentu dwoje z dzieci w dalszym ciągu otrzymywało lek Spinraza, a u jednego planowano kontynuację leczenia.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹⁶ na dzień 24.05.2024 r., odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spinraza. W grupie pacjentów od 0 do 2 lat zidentyfikowano 741 przypadków (w tym: 34 w grupie 0–1 miesiąc i 707 w grupie 2 miesiące–2 lata) działań niepożądanych, z czego 626 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 175 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- infekcji i infestacji (342), w tym 10 przypadków w grupie wiekowej 0–1 miesiąc i 332 w grupie wiekowej 2 miesiące–2 lata;
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (272), w tym 16 przypadków w grupie wiekowej 0–1 miesiąc i 256 w grupie wiekowej 2 miesiące–2 lata.

W bazie EudraVigilance¹⁷ do dnia 24.05.2024 r. odnotowano 3 069 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem nusinersenu, z czego 25 w grupie wiekowej 0–1 miesiąc, 488 w grupie wiekowej 2 miesiące – 2 lata, a w 1 191 zgłoszonych przypadkach grupa wiekowa nie została określona. Najwięcej powikłań dotyczyło:

- infekcji i infestacji (856);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (801);
- zaburzeń ogólnych i warunków w miejscu podawania (609).

W bazie VigiAccess¹⁸ prowadzonej przez WHO, w dniu 24.05.2024 r. odnotowano 7 516 przypadków działań niepożądanych substancji czynnej nusinersen. Dotyczyły one m.in.:

- zaburzeń ogólnych i warunków w miejscu podawania (1 941), w tym: gorączka (355) i osłabienie (262);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (1 954), w tym: zespół popunkcyjny (754), ból podczas procedury (465);
- infekcji i infestacji (1 620), w tym: zapalenie płuc (313) i zapalenie nosa i gardła (162);
- zaburzeń układu nerwowego (1 380), w tym: ból głowy (598), dysfunkcja motoryczna (82).

Odniesienie do wyników dla produktu leczniczego Zolgensma

Biorąc pod uwagę dostępne dane, u pacjentów leczonych nusinersenem obserwowano więcej przypadków zaburzenia czynności wątroby niż w przypadku leczenia produktem Zolgensma (odpowiednio 22% vs 6%). Warto jednak zaznaczyć, że u 4 pacjentów leczonych nusinersenem w opisie oceny funkcji wątroby pojawia się informacja, że zaburzenia czynności narządu są następstwem podania pacjentowi leku Zolgensma/terapii genowej. Ponadto, w przypadku terapii nusinersenem u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano nieprawidłowości w funkcji układu krzepnięcia. Z kolei w efekcie terapii onasemnogenem abeparwoku u jednego z pacjentów, u którego podczas kwalifikacji nie zaobserwowano nieprawidłowości, liczba płytek krwi w dwóch pierwszych punktach kontrolnych była podwyższona.

Należy podkreślić, że zgodnie z komunikatami bezpieczeństwa na stronie URPL odnaleziono informacje dotyczącą ryzyka wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej oraz śmiertelnych przypadków ostrej niewydolności wątroby po leczeniu onasemnogenem abeparwoku. Ponadto, w każdej analizowanej pod kątem komunikatów bezpieczeństwa bazie, najwięcej przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych dotyczyło zaburzeń w badaniach diagnostycznych. Z kolei komunikat dotyczący stosowania leku Spinraza (nusinersen) dostępny na stronie URPL wskazywał na wystąpienie 5 przypadków wodogłowia komunikującego niezwiązanego

¹⁴ <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 24.05.2024].

¹⁵ https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Spinraza%20DHPC%20-%20%20Hydrocephalus_%20final%20approved_19072018_0.pdf [dostęp: 24.05.2024].

¹⁶ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 24.05.2024].

¹⁷ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 24.05.2024].

¹⁸ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 24.05.2024].

z zapaleniem opon mózgowych ani z krwawieniem. Najwięcej powikłań stosowania nusinersenu dotyczyło infekcji i intestacji oraz zaburzeń ogólnych i warunków w miejscu podawania.

6 DOWODY NAUKOWE

6.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące odnalezionych na stronie clinicaltrials.gov badań klinicznych z zastosowaniem onasemnogenu abeparwoweku przedstawia Tabela 25., znajdująca się w załączniku 8.2.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania informacji o badaniach klinicznych z zastosowaniem onasemnogenu abeparwoweku na stronie clinicaltrials.gov w leczeniu pacjentów z SMA, odnaleziono 17 badań z czego 9 obejmowało populację pacjentów zgodną z kryteriami włączenia do programu lekowego. 6 badań (NCT05073133, NCT03505099, NCT03837184, NCT04851873, NCT03306277, NCT03461289) ma status zakończonych, a wyniki dla nich zostały już opublikowane. 2 badania są w trakcie rekrutacji, a 1 jest aktywne, ale nie rekrutuje obecnie pacjentów do badania. Badania NCT05335876 oraz NCT04042025 są długoterminową obserwacją pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, którzy wcześniej przyjęli onasemnogen abeparwoweku w badaniach klinicznych. Żadne z badań nie było prowadzone w Polsce.

6.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Zolgensma we wskazaniu do stosowania w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu *SMN1* i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu *SMN1* i z nie więcej niż 3 kopiami genu *SMN2*, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 14.05.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 8.3 Strategie wyszukiwania publikacji. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 22. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci do 6 miesiąca życia z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu <i>SMN1</i> i z nie więcej niż 3 kopiami genu <i>SMN2</i>	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Zolgensma (onasemnogen abeparwoweku)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	bez ograniczeń	
Punkty końcowe	bez ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	

Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>
------	---	---

Do przeglądu systematycznego nie włączono badań opisanych w raporcie analitycznym dotyczącym leku Zolgensma, opracowanym na potrzeby wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności za rok 2021.

6.3 Opis badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 12 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania. Na etapie czytania pełnych tekstów odrzucono 8 publikacji. Ostatecznie zakwalifikowano 4 pozycje, z czego opisano 2, z uwagi na to, że pozostałe z włączonych badań zostały opisane w raporcie analitycznym dotyczącym leku Zolgensma, opracowanym w ramach tworzenia wykazu TLI opublikowanego 26 lutego 2021 r. Poniżej przedstawiono opis kluczowych wyników i wniosków przedstawionych w publikacjach włączonych do przeglądu.

Tabela 23. Zestawienie odnalezionych dowodów naukowych dot. skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
<p>STRONG (NCT03381729) <i>Finkel 2023</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> fazy I, wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte. <p>Data zakończenia badania: 18.11.2021.</p> <p>Populacja (n=32)</p> <p>Pacjenci z potwierdzonym SMA z bialleliczną mutacją genu <i>SMN1</i> i z nie więcej niż 3 kopiami genu <i>SMN2</i>. Każdy z pacjentów był w stanie siedzieć samodzielnie przez 10 lub więcej sekund, ale nie byli w stanie samodzielnie stać ani chodzić w momencie badania lub w jakimkolwiek wcześniejszym punkcie czasowym.</p> <ul style="list-style-type: none"> Kohorta 1 (n=3) – pacjenci przyjmujący niską dawkę leku <p><u>Mediana wieku:</u> 18,9 (13-20) miesiąca</p> <p><u>Mediana masy ciała:</u> 9,9 (8,0-11,8) kg</p> <p><u>Płeć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety: 2 (66,7%); Mężczyźni: 1 (33,3%). <p><u>Rasa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Biała: 2 (66,7%); Mieszana: 1 (33,3%). <ul style="list-style-type: none"> Kohorta 2 (n=25) – pacjenci przyjmujący średnią dawkę leku Pacjenci w wieku od 6 do <24 miesięcy (n=13) <p><u>Mediana wieku:</u> 17,7 (7-23) miesiąca</p> <p><u>Mediana masy ciała:</u> 9,5 (8,3-10,8) kg</p>	<p>Wyniki:</p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <p>Pacjenci w starszej grupie leczonej średnią dawką (1,2×1014 vg) wykazali statystycznie istotne i klinicznie znaczące zmiany wg Skali Sprawności Motorycznej Hammersmith (ang. <i>Hammersmith Functional Motor Scale</i>, HFMSE) w porównaniu z pierwotną populacją.</p> <p>Zaobserwowano również poprawę w wynikach podtestów motoryki dużej i małej w skali Bayleya III w starszej grupie leczonej średnią dawką, choć żaden z pacjentów nie osiągnął etapu samodzielnego chodzenia w skali Bayleya III. Chociaż pacjenci w młodszej grupie nie osiągnęli pierwszorzędkowych ani drugorzędowych punktów końcowych (odpowiednio samodzielnego stania i samodzielnego chodzenia), zaobserwowano poprawę w łącznych wynikach podtestów motoryki dużej i małej w skali Bayleya-III.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>Podwyższenie aktywności aminotransferaz (ALAT/ASPART>3×GGN), bez podwyższenia stężenia bilirubiny, odnotowano tylko u jednego pacjenta. U jednego pacjenta wystąpiła izolowana, potwierdzona niska wartość płytek krwi (<75×10⁹/ml), która ustąpiła samoistnie bez interwencji. U żadnego pacjenta nie wystąpiły zdarzenia niepożądane wskazujące na toksyczność kardiologiczną (zapalenie mięśnia sercowego lub zakrzep) oraz u żadnego pacjenta nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z mikroangiopatią zakrzepową (ang. <i>thrombotic microangiopathy</i>, TMA).</p> <p>Wnioski:</p> <p>Podawany dożylnie onasemnogen abeparwówek był bezpieczny i dobrze tolerowany. Zwiększenie aktywności aminotransferaz (ALT/AST >3×GGN) bez zwiększenia stężenia bilirubiny odnotowano tylko u jednego pacjenta. U jednego pacjenta potwierdzono niską wartość płytek krwi <75×10⁹/L, która ustąpiła samoistnie bez interwencji. U żadnego pacjenta nie wystąpiły zdarzenia niepożądane wskazujące na toksyczność sercową (zapalenie mięśnia sercowego lub skrzeplina), TMA lub objawy kliniczne wskazujące na zwojopatię czuciową. Podawany dooponowo onasemnogen</p>

Badanie	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
	<p><u>Płeć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kobiety: 6 (46,2); ▪ Mężczyźni: 7 (53,8). <p><u>Rasa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biała: 10 (76,9%); ▪ Azjatycka: 1 (7,7%); ▪ Inna: 1 (7,7%). <p>○ Pacjenci w wieku od 24 do <60 miesięcy (n=12)</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 33,7 (26-55) miesięcy</p> <p><u>Mediana masy ciała:</u> 12,7 (9,8-20,2) kg</p> <p><u>Płeć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kobiety: 6 (50%); ▪ Mężczyźni: 6 (50%). <p><u>Rasa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biała: 8 (66,7%); ▪ Azjatycka: 4 (33,3%). <p>• Kohorta 3 (n=4) – pacjenci przyjmujący wysoką dawkę leku</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 8,0 (1-9) miesięcy</p> <p><u>Mediana masy ciała:</u> 9,1 (8,7-9,5) kg</p> <p><u>Płeć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kobiety: 0 (0%); ○ Mężczyźni: 4 (100%). <p><u>Rasa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Biała: 3 (75%); ○ Azjatycka: 1 (25%). 	<p>abeparwówek wykazał również skuteczność u pacjentów z SMA w wieku 2-5 lat leczonych średnią dawką ($1,2 \times 10^{14}$ vg), co zaobserwowano przy wzroście wyników HFMSE w stosunku do wartości wyjściowych, które kontrastują z historią naturalną, chociaż pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności u pacjentów w wieku 6-24 miesięcy nie został osiągnięty w okresie obserwacji po podaniu dawki w badaniu STRONG.</p>
<p>SPR1NT (NCT03505099) <i>Strauss 2022</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • fazy III, • wieloośrodkowe, • jednoramienne, • otwarte. <p>Data zakończenia badania: 15.06.2021.</p> <p>Populacja (n=15): Bezobjawowe niemowlęta z trzema kopiami genu <i>SMN2</i> (kohorta 2 w badaniu SPR1NT).</p> <p><u>Średnia wieku w momencie podania:</u> 28,7 dnia.</p> <p><u>Średnia masa ciała:</u> 4,1 kg.</p> <p><u>Metoda zdiagnozowania SMA, n (%)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania prenatalne: 1 (7), 	<p>Wyniki: <u>Skuteczność:</u></p> <p>Wszystkie 15 (100%) dzieci osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący zdolności samodzielnego stania, potwierdzony przez niezależny przegląd wideo, przez co najmniej 3 sekundy podczas każdej wizyty do 24 miesiąca życia. Dzieci osiągnęły ten motoryczny kamień milowy w medianie wieku wynoszącej 377 dni (zakres 284-549), a 14 z 15 (93%) osiągnęło go w ramach normalnego okna rozwojowego określonego przez WHO wynoszącego ≤ 514 dni (99. percentyl).</p> <p>Czternaścioro (93%) dzieci z kohorty z trzema kopiami genu <i>SMN2</i> chodziło samodzielnie stawiając co najmniej pięć kroków podczas każdej wizyty do 24 miesiąca życia. Mediana wieku zdolności do samodzielnego chodzenia wynosiła 422,0 dni (zakres 362-563), a 11 (73%) dzieci osiągnęło ten kamień milowy w normalnym oknie rozwojowym określonym przez WHO w wieku ≤ 534 dni.</p> <p>Wszystkie dzieci żyły i były wolne od stałej wentylacji w wieku 14 miesięcy, a przeżycie bez respiratora pozostało na poziomie 100% na koniec badania. Żadne</p>

Badanie	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
	<ul style="list-style-type: none"> • badania przesiewowe noworodków: 13 (87), • inna: 1 (7). <p><u>Płeć</u>, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety: 9 (60), • Mężczyźni: 6 (40), <p><u>Rasa</u>, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • biała: 10 (67), • azjatycka: 2 (13), • inna: 2 (13), • rdzenni mieszkańcy Ameryki lub Alaski: 1 (7). 	<p>dziecko nie wymagało mechanicznego wspomaganie oddychania przez cały czas trwania badania. Ponadto, żadne dziecko nie wymagało rurki do karmienia w żadnym momencie badania.</p> <p>U wszystkich dzieci zaobserwowano poprawę zarówno w podtestach ogólnych, jak i szczegółowych w Skali Rozwoju Bayleya (ang. <i>The Bayley Scales of Infant and Toddler Development</i>, BSID) po infuzji onasemnogenu abeparwoweku i do 24 miesiąca życia.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>Łącznie zgłoszono 166 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Każde dziecko doświadczyło co najmniej jednego TEAE, a u trójga (20%) zgłoszono poważne TEAE. U 53% dzieci TEAE zostały uznane przez badacza za związane z leczeniem.</p> <p>U czworga z 15 (27%) dzieci wystąpiło trzynaście przypadków AESI związanych z hepatotoksycznością. Obejmowały one: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi oraz zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy. Badacz uznał wszystkie zdarzenia za związane z leczeniem. U dwojga z 15 (13%) dzieci wystąpiły trzy zdarzenia związane z małopłytkowością. Zdarzenia te były łagodne lub umiarkowane, uznane za niezwiązane z leczeniem i ustąpiły bez następstw. U trójga dzieci odnotowano cztery zdarzenia niepożądane związane z podwyższonym poziomem enzymów sercowych: u jednego wystąpił podwyższony poziom izoenzymu sercowego kinazy kreatynowej (CK-MB) i troponiny I; u jednego wystąpił wzrost CK-MB; i u jednego wystąpił wzrost troponiny I. U jednego z 15 (7%) dzieci wystąpiły dwa AESI (arefleksja), które mogły być potencjalnie związane z ganglionopatią korzenia grzbietowego (ang. <i>dorsal root ganglionopathy</i>). Zdarzenia te nie były związane z leczeniem.</p> <p><u>Wnioski:</u></p> <p>Badanie SPR1NT wykazało, że pojedyncza dożylna dawka onasemnogenu abeparwovec promuje rozwój motoryczny u bezobjawowych noworodków z białelicznymi delecjami SMN1 i trzema kopiami genu SMN2. Leczone dzieci wykazywały wzorce rozwoju motorycznego nie do odróżnienia od zdrowych dzieci bez SMA. Żadne dziecko z SPR1NT nie wymagało mechanicznego karmienia lub wspomaganie oddychania, co wskazuje, że przedobjawowa terapia genowa może zapobiec niektórym powikłaniom mięśniowo-szkieletowym, płucnym i powikłaniom wzrostu charakterystycznym dla klasycznego SMA typu 2.</p> <p>Zaobserwowano również, że przedobjawowe leczenie noworodków onasemnogenem abeparwoweku wykazało korzystny profil bezpieczeństwa. Chociaż u wszystkich dzieci wystąpił co najmniej jeden AE, niewiele z nich doświadczyło poważnych AE. Nie zgłoszono żadnych poważnych AE związanych z leczeniem ani zgonów związanych z leczeniem. Co więcej, AESI były na ogół łagodne lub umiarkowane i ustępowały.</p>

GGN – górna granica normy.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Strauss 2022, Finkel 2023.

6.4 Podsumowanie materiału dowodowego

W wyniku wyszukiwania informacji na temat badań klinicznych na stronie clinicaltrials.gov z zastosowaniem onasemnogenu abeparwoweku, w leczeniu pacjentów z SMA, odnaleziono 17 badań, z czego 9 obejmowało populację pacjentów zgodną z kryteriami włączenia do programu lekowego. 6 badań ma status zakończonych, a wyniki dla nich zostały już opublikowane. 2 badania są w trakcie rekrutacji, a 1 jest aktywne, ale nie rekrutuje obecnie pacjentów do badania. Wśród włączonych wyników wyszukiwania, 6 badań klinicznych stanowi badania otwarte, jednoramienne, 2 dotyczą długoterminowego badania bezpieczeństwa i skuteczności, a 1 jest badaniem obserwacyjnym. Nie odnaleziono badań randomizowanych. Żadne z badań nie było prowadzone w Polsce.

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Zolgensma we wskazaniu do stosowania w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu *SMN1* i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu *SMN1* i z nie więcej niż 3 kopiami genu *SMN2*, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 12 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania. Na etapie czytania pełnych tekstów odrzucono 8 publikacji. Ostatecznie zakwalifikowano 4 pozycje, z czego opisano 2, z uwagi na to, że pozostałe z włączonych badań zostały opisane w raporcie analitycznym dotyczącym leku Zolgensma, opracowanym w ramach tworzenia wykazu TLI opublikowanego 26 lutego 2021 r. W badaniu STRONG wykazano, że podawany dożylnie onasemnogen abeparwówek był bezpieczny i dobrze tolerowany. Choć pacjenci obejmujący ocenianą populację (pacjenci w młodszej grupie wiekowej) nie osiągnęli pierwszorzędowych ani drugorzędowych punktów końcowych (odpowiednio samodzielnego stania i samodzielnego chodzenia), to zaobserwowano poprawę w łącznych wynikach podtestów motoryki dużej i małej w skali Bayleya-III. Badanie SPR1NT wykazało, że pojedyncza dożylna dawka onasemnogenu abeparwówek promuje rozwój motoryczny u bezobjawowych noworodków z biallelicznymi delecjami *SMN1* i trzema kopiami genu *SMN2*. Zaobserwowano również, że przedobjawowe leczenie noworodków onasemnogenem abeparwoweku wykazało korzystny profil bezpieczeństwa.

7 PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Finkel 2023** R. S. Finkel et al., Intrathecal Onasemnogene Apeparovvec for Sitting, Nonambulatory Patients with Spinal Muscular Atrophy: Phase I Ascending-Dose Study (STRONG), *Journal of Neuromuscular Diseases* 10 (2023) 389–404.
- Strauss 2022** K. A. Strauss et al., Onasemnogene abeparovvec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial, *Nature Medicine* 28 (2022), 1390-1397.
- WHO 2006** WHO Multicentre Growth Reference Study Group. *WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones*. *Acta Paediatr Suppl.* 2006 Apr;450:86-95. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x.

Pozostałe publikacje

- ChPL Zolgensma** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zolgensma https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.05.2024].
- EudraVigilance 2024** <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 24.05.2024].
Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków EudraVigilance https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+31321878 [dostęp: 21.05.2024].
- FAERS** <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 24.05.2024].
- Gerber 2010** Gerber R.J. et al., *Developmental milestones: motor development*, *Pediatr Rev.* 2010 Jul;31(7):267-76; quiz 277. doi: 10.1542/pir.31-7-267.
- MP wartości referencyjne** <https://www.mp.pl/pytania/pediatrica/table/B25.QA.3.13.1>. [dostęp: 27.05.2024].
- NCT03306277** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03306277?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy&intr=Zolgensma&rank=15> [dostęp: 15.05.2024]
- NCT03461289** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03461289?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy&intr=Zolgensma&rank=17> [dostęp: 15.05.2024]
- NCT03505099** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03505099?tab=results> [dostęp: 24.05.2024].
- NCT03505099** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03505099?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy&intr=Zolgensma&rank=8> [dostęp: 15.05.2024]
- NCT03837184** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03837184?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy&intr=Zolgensma&rank=13> [dostęp: 15.05.2024]
- NCT04042025** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04042025?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy&intr=Zolgensma&rank=11> [dostęp: 15.05.2024]
- NCT04174157** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04174157?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy&intr=Zolgensma&rank=5> [dostęp: 15.05.2024]
- NCT04851873** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04851873?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy&intr=Zolgensma&rank=14> [dostęp: 15.05.2024]
- NCT05073133** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05073133?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy&intr=Zolgensma&rank=4> [dostęp: 15.05.2024]
- NCT05335876** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05335876?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy&intr=Zolgensma&rank=9> [dostęp: 15.05.2024]
- Obwieszczenie MZ z dnia 18.03.2024 r.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 23.05.2024].
- Obwieszczenie MZ z dnia 22.08.2022 r.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r> [dostęp: 08.05.2024].
- RPL 2024** Rejestru Produktów Leczniczych <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 08.05.2024].
- Sillers 2015** Silbers L. et al, *Neonatal Thrombocytopenia: Etiology and Diagnosis*. *Pediatr Ann.* 2015 Jul;44(7):e175-80, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6107300/pdf/nihms984921.pdf> [dostęp 20.05.2024].
- URPL** <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%25%84stwa> [dostęp: 24.05.2024].
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <https://www.urpl.gov.pl/pl/zolgensma-onasemnogen-abeparowek-ryzyko-wyst%C4%85pienia-mikroangiopatii-zakrzepowe> [dostęp: 21.05.2024].

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Zolgensma%2016.02.2023.pdf> [dostęp 21.05.2024].

Spinraza (nusinersen): zgłoszenia wodogłowia komunikującego niezwiązanego z zapaleniem opon mózgowych ani z krwawieniem https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Spinraza%20DHPC%20-%20%20Hydrocephalus_%20final%20approved_19072018_0.pdf [dostęp: 24.05.2024].

**WHO VigiAccess
2024**

WHO VigiAccess <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 21.05.2024 i 24.05.2024].

**Zolgensma TLI
2020**

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 022/2020, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_022.pdf [dostęp: 24.05.2024 r.]

8 ZAŁĄCZNIKI

8.1 Skala CHOP-INTEND

Tabela 24. Składowe skali CHOP-INTEND wraz z punktacją

Podpunkt	Ocena	Uwagi
1. Ruchy spontaniczne kończyn górnych	0 – brak jakiegokolwiek ruchu	
	1 – ruch w palcach	
	2 – ruch nadgarstka przy wyeliminowanej sile grawitacji	
	3 – ruch łokcia przeciwko sile grawitacji – dłoń i przedramię ponad podłożem	
	4 – ruch antygravitacyjny ramienia – łokieć ponad podłożem	
2. Ruchy spontaniczne kończyn dolnych	0 – brak jakiegokolwiek ruchu	
	1 – ruch w stawie skokowym	
	2 – ruch kolana przy wyeliminowanej sile grawitacji	
	3 – ruch w biodrach (przywodziciele i rotatory wewnętrzne) przeciwko grawitacji	
	4 – ruch antygravitacyjny bioder – stopy i kolana ponad podłożem	
3. Chwyty dłoniowy	0 – brak	
	1 – utrzymywany (tylko bez trakcji)	
	2 – utrzymywany z trakcją, gdy przedramię jest powyżej podłoża	
	3 – z trakcją, gdy łokieć jest powyżej podłoża	
	4 – z trakcją, gdy bark jest powyżej podłoża	
4. Głowa w linii środkowej przy stymulacji wzrokowej	0 – głowa opada w bok i dziecko nie potrafi nią powrócić na środek	
	1 – utrzymuje głowę w linii środkowej, ale przez mniej niż 5 sekund	
	2 – utrzymuje głowę w linii środkowej przez więcej niż 5 sekund	
	3 – z częściowej rotacji głowy powraca do linii środka	
	4 – z maksymalnej rotacji powraca do linii środka	
5. Odwodziciele bioder	0 – nie potrafi utrzymać nóg zgiętych w kolanach, ze stopami na szerokość bioder	
	2 – utrzymuje pozycję od 1-5 sekund	
	4 – utrzymuje powyżej 5 sekund i potrafi unieść stopy ponad podłoże	
6. Obracanie – inicjowane przez obręcz miedniczną	0 – wykonane pasywnie	
	1 – miednica i tułów unoszą się z podłoża, a głowa skręca się do boku, ale ramiona zostają z tyłu	
	2 – dołącza się ruch obracania głowy i ruch ramion do przodu	
	3 – obrót przez leżenie na boku do leżenia na brzuchu, ale bez przełożenia głowy na drugą stronę, obrót zakończony wyjęciem ręki spod boku, który był obciążony	
	4 – obrót jw. wraz z przełożeniem głowy w drugą stronę	
7. Obracanie – inicjowane przez obręcz barkową	0 – ciało nie podąża za ruchem, a kończyna górna jest przesuwana pasywnie, głowa może przekreślić się do boku	
	1 – obrót głowy razem z uniesieniem barku i tułowia z podłoża	
	2 – obrót na bok, z ruchem nóg, miednica ustawia się pionowo	
	3 – obrót przez leżenie na boku do leżenia na brzuchu, ale bez przełożenia głowy na drugą stronę, obrót zakończony wyjęciem ręki spod boku, który był obciążony	
	4 – obrót jw. wraz z przełożeniem głowy w drugą stronę	

Podpunkt	Ocena	Uwagi
8. Zgięcie ramienia ze zgięciem łokcia i odwiedzeniem horyzontalnym	0 – nie ma żadnej próby ruchu	Ocena w pozycji leżenia na boku z ręką umieszczoną na tułowiu.
	1 – zdjęcie ramienia z tułowia	
	2 – po zdjęciu ramienia z tułowia dołącza się zgięcie w łokciu	
	3 – ramię zgina się do 45 stopni, ale niemożliwe jest utrzymanie go przeciwko sile grawitacji	
	4 – dłoń potrafi utrzymać się nad podłożem	
9. Zgięcie ramienia i łokcia	0 – brak próby uniesienia ramienia	Ocena w pozycji siedzącej (tułów odchylony 20 stopni w tył).
	1 – zgięcie łokcia	
	2 – jakiegokolwiek zgięcie bądź odwiedzenie ramienia	
	3 – zgięcie lub odwiedzenie do 30 stopni	
	4 – zgięcie lub odwiedzenie do 60 stopni	
10. Wyprost kolana	0 – nie widać żadnego ruchu wyprostnego kolana	Ocena w pozycji siedzącej (tułów odchylony 20 stopni w tył).
	1 – jakiegokolwiek widoczny ruch w kierunku wyprostowania kolana	
	2 – kolano prostuje się między 15 a 45 stopni	
	4 – kolano prostuje się powyżej 45 stopni	
11. Zgięcie biodra ze zgięciem grzbietowym stopy	0 – brak aktywnego ruchu w biodrze, kolanie lub kostce	
	2 – ruch pojawia się w obrębie kostki	
	3 – jakiegokolwiek ruch w biodrze lub kolanie	
	4 – zgięcie w biodrze/kolanie jest większe niż 30 stopni	
12. Kontrola głowy	0 – głowa bezwładnie opuszczona	
	1 – aktywnie unosi/rotuje głowę dwa razy w ciągu 15 sekund – z początkowej pozycji w zgięciu	
	2 – głowa utrzymuje się w linii środkowej powyżej 5 sekund w zgięciu głowy do 30 stopni lub w protrakcji/wyproście	
	3 – głowa utrzymuje się powyżej 15 sekund (gdy kontrola głowy jest chwiejna, należy ocenić na 2)	
	4 – pozycja pionowa głowy i rotowanie jej na boki	
13. Próba trakcyjna – zgięcie łokcia	0 – nie ma reakcji	Po pociągnięciu za ramiona i wyprostowaniu ich w łokciach do 45 stopni, bez odrywania głowy od podłoża.
	2 – widoczny skurcz mięśnia dwugłowego ramienia, ale bez ruchu	
	4 – zgięcia łokcia	
14. Próba trakcyjna – zgięcie szyi	0 – brak reakcji	W momencie prawie oderwania głowy od podłoża.
	2 – widoczny skurcz mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego	
	4 – uniesienie głowy	
15. Wyprost głowy/szyi (Landau)	0 – brak ruchu prostowania głowy	Wykonywany w zawieszeniu brzuszny - chwyt jednorącz w górnej części brzucha.
	2 – częściowe uniesienie głowy (wyprost)	
	4 – uniesienie głowy do płaszczyzny horyzontalnej lub powyżej niej	
16. Zgięcie boczne (Galant)	0 – brak reakcji	Wykonywana w zawieszeniu brzuszny.
	2 – zauważalny skurcz mięśni przykręgosłupowych	
	4 – rotacja miednicy po stymulacji w obrębie kręgosłupa	

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Gierlak-Wójcicka 2018.

8.2 Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 25. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących onasemnogenu abeparwoweku

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Bd*	Safety and Efficacy of Intravenous OAV101 (AVXS-101) in Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (OFELIA) (OFELIA) NCT05073133	4	Zakończone	04.11.2021	08.08.2023	08.08.2023	16	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05073133?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy&intr=Zolgensma&rank=4	15.12.2023
Nie	Registry of Patients With a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (SMA) NCT04174157	Bd*	Rekrutuje	25.08.2018	30.06.2038	30.06.2038	500	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04174157?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy&intr=Zolgensma&rank=5	Bd*
Bd*	Pre-Symptomatic Study of Intravenous Onasemnogene Apeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (SPR1NT) NCT03505099	3	Zakończone	02.04.2018	15.06.2021	15.06.2021	30	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03505099?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy&intr=Zolgensma&rank=8	11.01.2022
Nie	Long-term Follow-up of Patients With Spinal Muscular Atrophy Treated With OAV101 in Clinical Trials (SPECTRUM) NCT05335876	3	Rekrutuje	19.12.2022	18.10.2039	18.10.2039	260	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05335876?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy&intr=Zolgensma&rank=9	Bd*

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	Long-term Follow-up Study of Patients Receiving Onasemnogene Apeparvovec-xioi NCT04042025	3	Aktywne, nie rekrutuje	10.02.2020	31.12.2035	31.12.2035	85	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04042025?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy&intr=Zolgensma&rank=11	Bd*
Bd*	Single-Dose Gene Replacement Therapy Using for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies NCT03837184	3	Zakończone	31.05.2019	29.06.2021	29.06.2021	2	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03837184?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy&intr=Zolgensma&rank=13	11.01.2022
Bd*	Safety and Efficacy of Intravenous OAV101 (AVXS-101) in Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (SMART) NCT04851873	3	Zakończone	08.09.2021	13.06.2023	13.06.2023	24	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04851873?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy&intr=Zolgensma&rank=14	05.01.2024
Tak	Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Participants With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STR1VE) NCT03306277	3	Zakończone	24.10.2017	12.11.2019	12.11.2019	22	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03306277?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy&intr=Zolgensma&rank=15	16.07.2020
Bd*	Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Participants With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STRIVE-EU) NCT03461289	3	Zakończone	16.08.2018	11.09.2020	11.09.2020	33	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03461289?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy&intr=Zolgensma&rank=17	02.04.2021

*Bd – brak danych.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 15.05.2024].

8.3 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Zolgensma w leczeniu SMA w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 14.05.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	AVXS-101 OR Zolgensma OR onasemnogene abeparvovec	298
#2	SMA type 1 OR 5q spinal muscular atrophy OR spinal muscular atrophy OR SMA	38 628
#3	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 150 869
#4	#1 AND #2 AND #3	56

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 27. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Zolgensma w leczeniu SMA w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 14.05.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	AVXS-101 OR Zolgensma OR onasemnogene abeparvovec	14
#2	SMA type 1 OR 5q spinal muscular atrophy OR spinal muscular atrophy OR SMA	1 775
#3	randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized OR placebo OR clinical trials as topic OR randomly OR trial	1 765 174
#4	#1 AND #2 AND #3	13

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 28. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Zolgensma w leczeniu SMA w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 14.05.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af	2 350 030
#2	randomized controlled trial.af	1 112 567
#3	controlled clinical trial.af	504 284
#4	placebo.af	541 262
#5	clinical trials.af	543 570
#6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3 095 447
#7	(AVXS-101 or Zolgensma or onasemnogene abeparvovec).af	1 121
#8	„Zolgensma”.af	397
#9	7 or 8	1 121
#10	SMA type 1 or 5q spinal muscular atrophy or spinal muscular atrophy or SMA	55 547
#11	6 and 9 and 10	204

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

8.4 Diagram selekcji publikacji

