



Zolgensma (onasemnogen abeparwovek) we wskazaniu:

rdzeniowy zanik 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

Opracowanie analityczne **oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego**
022/2020

Data ukończenia: 19.02.2021

Wykaz wybranych skrótów

AAV	<i>Adeno-Associated Virus</i>
AAV9	Kapsyd wektora wirusowego związany z adenowirusami serotypu 9 (ang. <i>Adeno-Associated Virus serotype 9 based vector</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALT	Aminotransferaza alaninowa (AlAT)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AVXS-101	Zolgensma (onasemnogen abeparwówek)
BSC	Opieka wspomagająca (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHOP-INTEND	Test zaburzeń nerwowo-mięśniowych dla niemowląt w Szpitalu Dziecięcym w Filadelfii (ang. <i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
c.859G>C	Mutacja genu SMN2, określana jako pozytywny modyfikator choroby
DALYs	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
ELISA	Test immunoenzymatyczny (ang. <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EU	Unia Europejska (ang. <i>European Union</i>)
EUR	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
GBD	ang. <i>Global Burden of Disease</i>
GGT	Gamma-glutamylotranspeptydaza
GMO	Organizm modyfikowany genetycznie (ang. <i>Genetically Modified Organism</i>)
GSK	Glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
G-BA	niem. <i>Der Gemeinsame Bundesausschuss</i>
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
Hgb	Hemoglobina
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)

IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (ang. <i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>)
ITT	ang. <i>Intent To Treat</i>
KE	Komisja Europejska
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LY	Zyskane lata życia (ang. <i>Life Years</i>)
LYG	Zaoszczędzone lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i>)
MedDRA	Klasyfikacja układów i narządów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBP	Narodowy Bank Polski
NeuroNext	Naturalna kohorta historyczna Sieci doskonałości badań klinicznych z zakresu neuronauki (ang. <i>Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLN	Złoty – podstawowa jednostka monetarna w Polsce
PNCr	ang. <i>Pediatric Neuromuscular Clinical Research</i>
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktów leczniczych (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i>)
QALY	Długość życia skorygowana o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
RP	Rada Przejrzystości
SAE	Poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SMA	Rdzeniowy zanik mięśni (ang. <i>Spinal Muscular Atrophy</i>)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMN	Białko przeżycia neuronów ruchowych (ang. <i>Survival Motor Neuron</i>)
SMN1	Gen przeżycia neuronu ruchowego 1 (ang. <i>Survival of motor neuron 1</i>)
SMN2	Gen przeżycia neuronu ruchowego 2 (ang. <i>Survival of motor neuron 2</i>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia (ang. <i>Treatment Emergent Adverse Event</i>)
TLV	szw. <i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i>
UN	Niezaspokojona potrzeba zdrowotna (ang. <i>Unmet health Need</i>)
USA	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. <i>United States of America</i>)
USD	Dolar amerykański
vg	Genomy wektora
VZP	cs. <i>Všeobecná Zdravotní Pojišťovna</i>
WBC	Białe krwinki tj. leukocyty (ang. <i>White Blood Cells</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
YLLs	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	4
1. Kluczowe informacje/podsumowanie	6
2. Przedmiot analizy	13
3. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	16
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	16
3.1.1. Informacje ogólne	16
3.1.2. Kryteria populacji docelowej.....	17
3.1.3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	20
3.1.4. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	22
3.2. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	27
3.3. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	28
3.3.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ.....	29
3.3.2. Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu	29
3.4. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	29
4. Wielkość populacji docelowej	31
4.1. Szacowanie wielkości populacji	31
4.2. Podsumowanie szacowania populacji	32
5. Jakość dowodów naukowych.....	34
5.1. Opis badań rejestracyjnych leku	34
5.2. Aktualnie prowadzone badania zarejestrowane dla ocenianego leku.....	48
5.3. Opis komparatora.....	49
5.4. Punkty końcowe	49
5.5. Ocena jakości badania.....	50
5.5.1. Ocena innych elementów jakości badania	51
5.5.2. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	51
5.5.3. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	51
5.6. Podsumowanie jakości materiału dowodowego	51
6. Ocena siły interwencji.....	54
6.1. Ocena skuteczności klinicznej	54
6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	61
6.3. Podsumowanie siły interwencji	64
7. Ocena ekonomiczna interwencji.....	65
7.1. Dane wejściowe do modelu i założenia	65
7.1.1. Analiza kliniczna	65
7.1.2. Analiza ekonomiczna.....	66

7.2.	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	66
7.3.	Wyniki modelu farmakoekonomicznego	67
7.3.1.	Analiza kliniczna	67
7.3.2.	Analiza ekonomiczna.....	68
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA	69
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	73
7.6.	Dyskusja analiz farmakoekonomicznych	75
8.	Ocena niepewności wnioskowania	77
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	77
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	77
8.3.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego.....	77
8.4.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego.....	77
8.5.	Niepewność dodatkowych danych.....	78
9.	Wnioski.....	79
9.1.	Jakość materiału dowodowego.....	79
9.2.	Siła interwencji	80
9.3.	Analiza farmakoekonomiczna	81
9.4.	Niepewności wnioskowania	81
10.	Piśmiennictwo	83
11.	Załączniki	85
11.1.	Cennik technologii lekowych.....	85
11.2.	Zalecane dawkowanie według masy ciała pacjenta	86
11.3.	Rodzaj i zawartość opakowania.....	87
11.4.	Program lekowy Leczenie Rdzeniowego Zaniku Mięśni (SMA)	88
11.5.	Wspólne stanowisko Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych oraz Fundacji SMA w sprawie leczenia SMA	90
11.6.	Problem statement EPAR.....	92
11.6.1.	Disease or condition	92
11.6.2.	Epidemiology	92
11.6.3.	Biologic features	92
11.6.4.	Clinical presentation and diagnosis.....	93
11.6.5.	Management about the product, type of application and aspects on development.....	94
11.7.	Propozycja programu lekowego leczenia SMA produktem leczniczym Zolgensma	95

1. Kluczowe informacje/podsumowanie

1. CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

- Ocena produktu leczniczego Zolgensma (onasemnogen abeparwovek) wskazanego w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) 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.
- Produkt Zolgensma posiada status leku sierociego. Stosowany jest w leczeniu choroby rzadkiej. Na podstawie decyzji wykonawczej KE z dnia 19 czerwca 2015 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Komitetu ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*) nadano Zolgensma oznaczenie leku sierociego EU/3/17/1923.
- Kod ATC: M09AX09 - Inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego.
- Dawkowanie: Wyłącznie do podawania w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym. Pacjenci otrzymają nominalną dawkę wynoszącą $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogenu abeparwovek. Całkowita objętość dawki ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta.

2. OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

- SMA to choroba uwarunkowana genetycznie, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Połączenie cech genotypowych i fenotypowych doprowadziło do podziału na następujące typy choroby.
 - SMA typ 0 (typ prenatalny): Skrajnie ciężka postać SMA, objawiająca się już w okresie płodowym i prowadząca do obumarcia płodu lub do zgonu noworodka wkrótce po urodzeniu.
 - SMA typ 1: Najpowszechniejsza postać choroby (stanowi od 45% do 69% przypadków). Rokowanie dla pacjentów z SMA typu 1 z 2 kopiami SMN2 jest szczególnie złe. Pacjenci ci wykazują oznaki choroby wkrótce po urodzeniu (<6 miesiąca życia), nigdy nie uzyskują zdolności siedzenia i zazwyczaj nie przeżywają powyżej 2 roku życia bez istotnego mechanicznego wspomaganie wentylacji i żywienia.
 - SMA typ 2: Wiek w momencie wystąpienia objawów choroby: od 6 do 18 miesięcy. Długość życia wynosi od 20 do 40 lat. Dotyczy dzieci, które potrafią siedzieć, ale nigdy nie chodzą.
 - SMA typ 3: Wiek w momencie wystąpienia objawów choroby: od 1,5 roku do 10 lat. Standardowa długość życia. Dotyczy osób, które osiągają zdolność chodzenia, ale następnie ją tracą.
 - SMA typ 4: Objawy pojawiają się w wieku dorosłym. Wiek w momencie wystąpienia objawów choroby: > 35 roku życia. Powolny spadek funkcji motorycznych. Standardowa długość życia.
- U pacjentów z SMA bez funkcjonalnego SMN1 liczba kopii SMN2 jest odwrotnie proporcjonalna do ciężkości klinicznej, przy czym większa liczba kopii wiąże się z mniej ciężką chorobą. Osoby urodzone z ≤ 3 kopiami SMN2 w obecności biallelicznej delecji lub mutacji SMN1 mają wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiego fenotypu, który nieleczone powoduje znaczne ograniczenia funkcji motorycznych, w tym niezdolność do chodzenia, wysokie ryzyko oddechowych powikłań wymagających pewnego stopnia wspomaganie wentylacji, wysokie ryzyko powikłań ortopedycznych, takich jak często bolesne przykurcze i skolioza oraz skróconą oczekiwaną długość życia.
- Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. *Global Burden of Disease*) w 2019 r. wagi niesprawności związane z chorobami neuronu ruchowego zostały oszacowane w zależności od ciężkości występujących u pacjentów problemów z oddychaniem i mową oraz zaburzeń motorycznych. Ich wartości wynoszą od 0,01 dla łagodnych zaburzeń motorycznych do 0,659 dla poważnych zaburzeń motorycznych występujących wraz z poważnymi problemami z oddychaniem i problemami z mową.
- Zgodnie z raportem GBD w 2019 roku wskaźniki związane z chorobami neuronu ruchowego dla Polski wynosiły:
 - Utracone lata życia (YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 30,09 (95%CI: 25,24; 35,51)
 - Kobiety: 27,61 (95%CI: 21,72; 34,84)
 - Mężczyźni: 32,73 (95%CI: 25,64; 41,03)
 - DALY – lata życia skorygowane niepełnosprawnością, współczynnik na 100 tys.:

- Ogółem: 31,23 (95%CI: 26,31; 36,64)
 - Kobiety: 28,78 (95%CI: 22,76; 36,02)
 - Mężczyźni: 33,84 (95%CI: 26,64; 42,03)
- Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r. w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q potwierdzonego badaniem genetycznym refundowany jest w ramach programu lekowego: „Leczenie Rdzeniowego Zaniku Mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)” lek Spinraza (nusinersen). Nieodpłatne leczenie nusinersenem jest dostępne dla wszystkich chorych w Polsce, kwalifikujących się do programu lekowego, niezależnie od rodzaju SMA i stopnia zaawansowania choroby. Terapia ta jednak nie prowadzi do pełnego wyleczenia. Pacjent do końca życia musi przyjmować dawkę podtrzymującą leku.

3. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

- Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Zolgensma obejmuje 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. Zgodnie z charakterystyką typów SMA, populację docelową mogą stanowić zatem pacjenci z SMA typu 1 oraz typu 2, a także osoby chorujące na typ 3 choroby, posiadające do 3 kopii genu SMN2.
- Główne badanie rejestracyjne (AVXS-101-CL-303) obejmowało pacjentów z typem 1 SMA z 1 lub 2 kopiami genu SMN2, będących w wieku poniżej 6 miesięcy.
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła produkt leczniczy Zolgensma we wskazaniu: leczenie dzieci w wieku poniżej 2 lat z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) z mutacjami biallelicznymi genu przeżycia neuronu ruchowego 1 (SMN1). Wskazanie to obejmuje wszystkie typy kliniczne SMA, bez względu na liczbę kopii genu SMN2 z ograniczeniem wieku poniżej 2 r.ż. Biorąc pod uwagę kryteria klasyfikacji SMA związane z wiekiem wystąpienia objawów, wg FDA populację docelową stanowią głównie pacjenci z 1 i 2 typem SMA. Po względem genotypowym, do terapii mogą kwalifikować się również pacjenci przedobjawowi niezależnie od typu SMA.
- Szacowana populacja wynosi:
 - Liczba osób leczonych rocznie: maksymalnie 50 (liczba wszystkich nowych przypadków rocznie, bez względu na typ choroby). Biorąc pod uwagę populację zgodną z głównym badaniem rejestracyjnym (typ 1 SMA) – ok. 35 przypadków.
 - Szacowana populacja w pierwszym roku: maksymalnie 191 pacjentów (wariant zakładający wszystkie nowe przypadki bez względu na typ choroby oraz wszystkich pacjentów obecnie leczonych nusinersenem w wieku 0 – 6 lat). Ze względu na przyjęte założenia, wskazania rejestracyjne, a przede wszystkim populację z badań rejestracyjnych, należy oczekiwać znacznie mniejszej liczby pacjentów.
 - Szacowana populacja w drugim roku i kolejnych latach: maksymalnie 50 (liczba wszystkich nowych przypadków rocznie, bez względu na typ choroby; lek podawany jednorazowo – pacjenci, którzy przyjęli lek w danym roku nie przechodzą do kolejnego).

4. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

- W badaniach rejestracyjnych, punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, związane z przeżyciem pacjentów, w zależności od badania traktowane były jako pierwszorzędowe lub drugorzędowe punkty końcowe. W głównym badaniu (AVXS-101-CL-303) występowały dwa pierwszorzędowe punkty końcowe tj. przeżycie bez konieczności stałej wentylacji (ang. *event-free survival*) oraz siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund. W badaniu AVXS-101-CL-101 pierwszorzędownymi punktami końcowymi były: wystąpienie zgonu oraz wymaganie pomocy oddechowej przez ≥ 16 godzin na dobę. W badaniu AVXS-101-LT-001 pierwszorzędowy punkt końcowy odnosił się do bezpieczeństwa i dotyczył oceny częstości występowania SAE (Serious Adverse Events) i zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu. W pozostałych badaniach AVXS-101-CL-304 i AVXS-101-CL-302 wspólnym pierwszorzędowym punktem końcowym było siedzenie bez podparcia (przez 10 lub 30 sekund, w zależności od badania), natomiast przeżycie (w badaniu CL-304 „przeżycie i niewymaganie stałej wentylacji”) było określane jako drugorzędowy punkt końcowy.
- Badania nie koncentrowały się na jakości życia pacjentów, chociaż określone w nich punkty końcowe wpływają pośrednio na jakość życia.

- Każde z badań miało krótki czas obserwacji (ok. 2 lat) w stosunku do oczekiwanego przeżycia w przypadku wyleczenia. Nie określono czasu utrzymywania się efektu klinicznego.
- Skuteczność leku oceniano również za pomocą zastępczych punktów końcowych m.in. tj. siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund (AVXS-101-CL-101; AVXS-101-CL-304); wymaganie pomocy oddechowej przez ≥ 16 godzin na dobę (AVXS-101-CL-101); zdolność do stania bez podparcia przez co najmniej 3 sekundy (AVXS-101-CL-304); zmiana wyniku testu zaburzeń nerwowo-mięśniowych (CHOP-INTEND) w stosunku do wartości wyjściowej (AVXS-101-CL-101); osiąganie poprawy kamieni milowych, dotyczących etapów rozwojowych w zakresie funkcji motorycznych (AVXS-101-CL-101); zdolność do samodzielnego chodzenia (min. 5 kroków) (AVXS-101-CL-304); utrzymanie masy ciała na poziomie trzeciego percentyla lub powyżej bez konieczności wspomaganie żywienia (AVXS-101-CL-304); siedzenie bez podparcia przez co najmniej 10 sekund (AVXS-101-CL-302).
- Zgodnie z raportem EMA, skuteczność produktu leczniczego Zolgensma w leczeniu pacjentów z bialleliczną mutacją genu SMN1 i dwiema kopiami genu SMN2 opiera się na poprawie przeżycia. Oczekuje się, że symptomatyczni pacjenci z dwiema kopiami genu SMN2 odniosą korzyści z leczenia osiągając motoryczne kamienie milowe w odróżnieniu do innych typów SMA z łżejszym fenotypem. Uważa się, że przeżycie bez osiągnięcia motorycznych kamieni milowych ogranicza kliniczną istotność wyniku leczenia.
- Nie wszystkie badania zostały ukończone, część z nich nadal trwa (AVXS-101-CL-304 i AVXS-101-LT-001), albo niedawno się ukończyła (AVXS-101-CL-302), co nie pozwala na przedstawienie dokładnych wyników z części badań.
- Wszystkie badania były jednoramienne, niezaslepienie i nierandomizowane. Efekt zdrowotny był porównywany do przebiegu choroby w kohorcie historycznej. Odwołanie się do pacjentów z historii naturalnej, może wykazywać zawyżony efekt terapeutyczny leku, ponieważ badani pacjenci z SMA typ 1 bez zastosowanego leczenia żyją krótko, przeważnie do ok. 2 r.ż. Porównanie z przebiegiem naturalnym choroby można uznać za niewystarczające z powodu dostępności alternatywnej technologii stosowanej w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni tj. nusinersen (Spinraza).
- Niewielka liczebność próby badawczej (CL-303: 22 osoby; CL-101: 15 osób; LT-001: 13 osób; CL-304: 30 osób; CL-302: 33 osoby) może okazać się niewystarczająca do potwierdzenia bezpieczeństwa terapii.

5. OCENA SIŁY INTERWENCJI

- Wyniki badań mogą wskazywać na wyższą skuteczność ocenianego leku w porównaniu do wyników obserwacji kohorty historycznej. Pacjenci z kohorty historycznej znacznie częściej umierali lub wymagali stałej wentylacji. Natomiast prawdopodobieństwo przeżycia wśród pacjentów z badań klinicznych po zastosowaniu onasemnogen abeparwówek utrzymywało się na znacznie wyższym poziomie.
- W badaniu głównym CL-303: 20 z 22 pacjentów (90,9%) osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy tj. przeżycie wolne od zdarzeń (zdarzenie definiowane jako zgon lub konieczność zastosowania stałej wentylacji) (95% CI: 79,7%, 100,0%) w wieku 14 miesięcy. W porównaniu z kohortą historyczną z badania PNCR, w wieku 13,6 miesiąca żyło 25% pacjentów. Równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim było samodzielne siedzenie przez co najmniej 30 sekund w wieku 18 miesięcy, osiągnęło 13 z 22 pacjentów (59%). W kohorcie historycznej nikt nie był w stanie samodzielnie siedzieć.
- W badaniu CL-101: W 14 miesiącu życia, wszyscy pacjenci byli wolni od zdarzeń, tzn. przeżyli bez konieczności zastosowania stałej wentylacji, w porównaniu do 25% pacjentów w naturalnej kohorcie historycznej. Pod koniec badania (24 miesiące po podaniu dawki), wszyscy leczeni żyli w porównaniu do mniej niż 8% pacjentów w naturalnej grupie historycznej. W 24 miesiącu kontroli po podaniu dawki badanego leku, 10 z 12 pacjentów było w stanie siedzieć bez podparcia przez ≥ 10 sekund, 9 pacjentów przez ≥ 30 sekund, a 2 pacjentów było w stanie stać i chodzić samodzielnie.
- W badaniu CL-304: Na dzień zaprzestania zbierania danych dotyczących skuteczności (31 grudnia 2019 r.) wszyscy leczeni żyli i nie mieli stałej wentylacji w momencie odcięcia danych. W związku z dalszym trwaniem badania nie ma możliwości określenia wszystkich wyników dotyczących skuteczności klinicznej i praktycznej.
- W badaniu CL-302: Jeden pacjent zmarł z powodu TEAE (ang. *Treatment Emergent Adverse Events*). Pozostałych 32 pacjentów (93,6%) przeżyło bez konieczności inwazyjnej wentylacji i kontynuowało badanie, z czego tylko 18 pacjentów (56,3%) było w wieku ≥ 14 miesięcy, a 4 (12,5%) było w wieku ≥ 18 miesięcy. Jeden z nich nie został włączony do populacji ITT, ponieważ był leczony w wieku 181 dni (populacja ITT obejmuje tylko pacjentów leczonych do 180 dnia życia). Na dzień odcięcia danych (31

grudnia 2019 r.) 6 pacjentów spełniało kryteria, dotyczące siedzenia bez podparcia przez ponad 10 sekund, a 8 pacjentów osiągnęło siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund, co stanowi funkcjonalne samodzielne siedzenie.

- W badaniu LT-001: W związku z dalszym trwaniem badania nie ma możliwości określenia wszystkich wyników dotyczących skuteczności klinicznej i praktycznej. Wszystkich 13 (100%) pacjentów, którzy zostali włączeni do badania LT-001 przeżyło (żyło bez stałej wentylacji) do dnia 31 grudnia 2019 roku. Wszyscy z 10 pacjentów z kohorty 2 otrzymujących wyższą dawkę (100% włączonych do badania LT-001) pozostało wolnych od stałej wentylacji. Dwóch z 3 pacjentów (66,7%) w kohorcie 1 o niższej dawce pozostaje bez stałej wentylacji. Pięciu z 10 włączonych pacjentów z kohorty 2 (50,0%) nie wymaga wspomaganie oddychania, a jeden pacjent z kohorty 2 (33,3%) wymaga wspomaganie oddychania tylko w przypadku choroby. Zatem 6 z 10 włączonych do badania pacjentów z kohorty 2 otrzymujących wyższą dawkę (60,0%) nie wymaga regularnego, codziennego wspomaganie oddychania.
- Oceniany produkt leczniczy był znacznie skuteczniejszy w zakresie przeżycia i ocenianych zastępczych punktów końcowych w porównaniu do wyników kohorty historycznej z naturalnym przebiegiem choroby. Badania nie uwzględniały jako komparatora innych sposobów leczenia jak np. zastosowanie nusinersenu. Nie daje to możliwości bezpośredniego porównania skuteczności leku Zolgensma do terapii lekiem Spinraza (nusinersenem), który stanowi obecnie jedyne refundowane leczenie farmakologiczne w ocenianym wskazaniu.
- Jak wynika z analizowanych badań większość pacjentów żyło lub było wolnych od zdarzeń (przeżycie bez konieczności zastosowania stałej wentylacji) w 14 miesiącu życia, mimo że liczba pacjentów niewymagających stałej wentylacji malała w czasie. U części pacjentów wystąpił zgon lub wymagali oni stałej wentylacji. Natomiast dwóch pacjentów zmarło z powodu TEAE (zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia).
- Większość pacjentów biorących udział w badaniach osiągnęła poprawę funkcji motorycznych. Równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy w głównym badaniu rejestracyjnym, jakim było samodzielne siedzenie przez co najmniej 30 sekund w 18 miesiącu życia osiągnęła ponad połowa pacjentów. Pacjenci po zastosowaniu leku osiągnęli motoryczne kamienie milowe, których zdobycie nie byłoby w ogóle możliwe w przypadku braku leczenia. We wszystkich badaniach zanotowano wzrost wyników w skali CHOP INTEND w stosunku do wartości początkowych.
- Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 10,0\%$) działaniami niepożądanymi spowodowanymi leczeniem tj. TEAE (ang. Treatment Emergent Adverse Event) w badaniach CL-101, CL-303, CL-304 i CL-302 były gorączka (47 pacjentów, 48,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (36 pacjentów, 37,1%), wymioty (24 pacjentów, 24,7%), zaparcia (22 pacjentów, 22,7%), kaszel (20 pacjentów, 20,6%), refluks żołądkowo-przełykowy (17 pacjentów, 17,5%), biegunka, (15 pacjentów, 15,5%), zapalenie płuc (15 pacjentów, 15,5%), wysypka (14 pacjentów, 14,4%), wzrost aktywności aminotransferaz (12 pacjentów, 12,4%), przekrwienie błony śluzowej nosa i skolioza (11 pacjentów, 11,3%) oraz zapalenie żołądka i jelit (10 pacjentów, 10,3%).
- Przy proponowanej dawce terapeutycznej we wszystkich badaniach (punkt odcięcia danych na dzień 31 grudnia 2019 r.) 45 pacjentów (46,4%) miało co najmniej 1 SAE (*Serious Adverse Events*), a 39 pacjentów (40,2%) miało co najmniej 1 TEAE o nasileniu 3. stopnia lub wyższym. Dwóch pacjentów (2%), z czego jeden w badaniu CL- 303 i jeden w badaniu CL-302 miało TEAE stopnia 5 (śmiertelny). Zapalenie płuc i zakażenie górnych dróg oddechowych, syncyotialne zapalenie oskrzelików wywołane wirusem oddechowym były poważnymi zdarzeniami TEAE zgłaszanymi przez ponad 5% pacjentów (odpowiednio 13,4% i 6,2%).

6. OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

- Niezaspokojoną potrzebę zdrowotną (UN) oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 76,79 lat w przypadku naturalnego przebiegu choroby.

Parametr	Populacja generalna	Lek	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	78,23	71,30	1,44
Utracone lata życia związane z chorobą	n.d.	6,93	76,79
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	n.d.	69,86	n.d.
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	n.d.	89%	n.d.

Źródło: opracowanie własne.

- Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia wyniósł: 69,86 lat.

Horyzont dożywni			
LY	Lek	Przebieg naturalny	LYG
Średni	71,30	1,44	69,86

Źródło: opracowanie własne.

- W modelu farmakoekonomicznym przyjęto następującą cenę leku Zolgensma: ██████████ PLN. Był to koszt jednorazowego podania leku, niezależnie od masy ciała pacjenta.

Typ terapii	Jednorazowa/cykl		Ciągła
		x	n.d.
Czas terapii [lata]	0		n.d.
Koszt terapii [roczny]	Lek		Komparator
	minimalny	██████████ PLN	0 PLN
	średni	██████████ PLN	0 PLN
	maksymalny	██████████ PLN	0 PLN
	próg ¹	155 514 PLN	n.d.

Źródło: opracowanie własne.

- Oszacowany koszt ocenianej interwencji oparty jest na podstawie danych z ██████████. Jest to koszt jednorazowego podania, wyrażony w EUR, przeliczony na PLN po kursie z dnia 10.02.2021 (1,00 EUR= 4,4809 PLN), niezależny od masy ciała pacjenta, w związku z czym może być ulec zmianie.
- Zgodnie z oszacowaniami, stosowanie ocenianej technologii jest ██████████ z perspektywy płatnika. Oszacowany ICER wyniósł: ██████████ PLN/LYG. Wartość ta jest ██████████ progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (155 514 PLN/QALY), stanowi ██████████ wartości tego progu.

KOSZT	Oczekiwany/średni LYG		LYG	Średni koszt		korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
	ICER	ICER/próg		ICER	ICER/próg		
Horyzont badania	ICER	ICER/próg	Horyzont badania	ICER	ICER/próg		
Horyzont dożywni	ICER	ICER/próg	Horyzont dożywni	ICER	ICER/próg		
minimalny koszt	██████████	██████████					
oczekiwany koszt	██████████	██████████	oczekiwane LYG	██████████	██████████	██████████	n.d.
maksymalny koszt	██████████	██████████					

Źródło: opracowanie własne.

- Biorąc pod uwagę przegląd opublikowanych analiz HTA w przypadku większości krajów ocena ekonomiczna terapii produktem Zolgensma nie została jeszcze zakończona.

¹ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 opublikowane w dniu 30 października 2020 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2020 r., poz. 1009), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 w Polsce określona została na kwotę 51 838 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

- W publikacji The Effectiveness and Value of Treatments for Spinal Muscular Atrophy A Summary from the Institute for Clinical and Economic Review's New England Comparative Effectiveness Public Advisory Council z 2019 roku przedstawiającej analizę efektywności kosztów terapii SMA typu 1 produktem leczniczym Zolgensma w porównaniu do BSC, oszacowane QALY wyniosło 12,23, a zyskane lata życia 18,17; oszacowany ICUR wyniósł około 243 000 USD na QALY, natomiast ICER 182 000 USD/LY. Wartości wskaźników zostały oszacowane na podstawie całkowitego kosztu leczenia wynoszącego 3 657 000 USD, na który składały się koszty związane z leczeniem (2 000 000 USD) i koszty niezwiązane z leczeniem (1 657 000 USD). W analizie scenariusza, zakładającym pominięcie kosztów niezwiązanych z leczeniem całkowite koszty leczenia Zolgensma wyniosły około 2 mln USD. Doprowadziło to do zmiany kosztu uzyskania QALY i LY. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej w tym scenariuszu wyniósł 170 000 USD/QALY, natomiast inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej wyniósł 127 000 USD/LY.
- W analizie Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients z 2019 roku, do oszacowania inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR), zastosowano model Markowa porównujący AVXS-101 z nusinersenem w perspektywie dożywotniej z zastosowaniem modelu Markowa. Współczynnik QALY oszacowano na 15,65, a zyskane lata życia wynosiły 37,20, natomiast oszacowany ICUR wynosił od - 203 072 USD/QALY do 31 379 USD/QALY w zależności od przyjętej ceny leku, z założonego przedziału cenowego (od 2,5 do 5,0 mln USD/leczenie). Średni koszt na pacjenta w ciągu całego życia wyniósł 4,2–6,6 mln USD dla AVXS-101. Ujemne wartości inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR) występowały przy założeniu, że koszt leku wyniesie mniej niż 4 mln USD, natomiast ICUR równy 31 379 USD/QALY występował przy założeniu, że cena wynosi 5 mln USD.
- Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że:
 - We Francji (HAS) pozytywnie opiniuje się refundację leku Zolgensma wśród pacjentów z rozpoznaniem klinicznym SMA typu I i II lub pacjentów przedobjawowych oraz posiadających do 3 kopii genu SMN2. Natomiast opinię niekorzystną dla refundacji wydano dla pacjentów z rozpoznaniem klinicznym SMA typu III.
 - W Niemczech (G-BA) tymczasowo zawieszono wydanie decyzji w sprawie określenia wymiaru świadczeń dotyczących Onasemnogen Abeparvocec. Została tam wszczęta procedura uzupełniająca ocenę świadczenia.
 - W Szkocji, krajach Beneluksu, Szwecji, Ontario i Kanadzie trwa weryfikacja – nie podjęto jeszcze decyzji związanej z refundacją.
- Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez Fundację SMA, poza Stanami Zjednoczonymi lek Zolgensma jest objęty refundacją przez system publicznej opieki zdrowotnej w następujących krajach: Austria (z limitem rocznym i ograniczeniami), Brazylia (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym), Czechy (z ograniczeniami), Francja (z ograniczeniami), Izrael (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym), Japonia, Katar (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, ale tylko dla obywateli Kataru), Niemcy (z ograniczeniami), Słowacja (z ograniczeniami), Szwajcaria (z ograniczeniami, na zasadzie wczesnego dostępu), Włochy (z ograniczeniami).

7. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

- Niepewność metodyki materiału dowodowego:
 - W opisie jednego z badań rejestracyjnych (LT-001) wskazano, że pacjenci biorący wcześniej udział w badaniu CL-101 po przyjęciu leku Zolgensma byli leczeni także nusinersenem. W związku z tym, można wnioskować o niespełnieniu oczekiwań w zakresie skuteczności ocenianego leku. Dodatkowo należy wskazać, że długoterminowe efekty związane z leczeniem nie będą dotyczyć jedynie ocenianego leku, a jego połączenia z terapią nusinersenem.
 - Krótki czas obserwacji w stosunku do oczekiwanego przeżycia w przypadku wyleczenia. Nie określono czasu utrzymywania się efektu klinicznego.
 - Brak komparatora. Porównanie z naturalnym przebiegiem choroby.
 - Finansowanie badań na koszt podmiotu zlecającego.
 - Część wyników badań pochodzi z badań 1 fazy. (CL-101)
 - Mała liczebność próby.
 - Brak zaślepienia.
- Niepewność założeń modelu ekonomicznego:

-
- W modelu przyjęto koszt ocenianej interwencji oparty jest na podstawie danych z [REDACTED]. Był to koszt jednorazowego podania leku, wyrażony w EUR, przeliczony na PLN po kursie z dnia 10.02.2021 (1,00 EUR= 4,4809 PLN, niezależny od masy ciała pacjenta).
 - Ze względu na niewspółmiernie niski koszt leczenia immunomodulującego, stosowanego jako leczenie skojarzone z lekiem Zolgensma przed podaniem wlewu i po jego podaniu, w modelu nie uwzględniono kosztu kortykosteroidu Prednizolon.
 - Ze względu na brak danych w badaniach rejestracyjnych oceniających jakość życia pacjentów po zastosowanym leczeniu produktem Zolgensma oraz brak czasu na wykorzystanie danych dotyczących działań niepożądanych, założono, że LYG=QALYG, tzn. leczenie przywraca pełną jakość życia. W związku z powyższym zastosowany model przeszacowuje efekt.
 - Utrzymywanie się efektu działania leku jest dożywotnie – bardzo optymistyczne.
 - Komparatorem jest brak aktywnego leczenia.
 - Wątpliwości przy rozszerzaniu wskazań na typ 2 i 3 SMA, ponieważ brak jest dowodów dotyczących skuteczności leku w wyższych typach SMA ze względu na różnice w kosztach i efektywności, w związku z czym nie ma możliwości oszacowania efektywności kosztowej w pozostałych typach SMA.

2. Przedmiot analizy

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<p>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</p>	<p>Zolgensma 2 x 10¹³ genomy wektora/ml roztwór do infuzji</p> <p>Fiolki po 5,5 ml i 8,3 ml, w następujących opakowaniach:</p> <p>Fiolka 8,3 ml x 2</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 1</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 2</p> <p>Fiolka 8,3 ml x 3</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 2</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 3</p> <p>Fiolka 8,3 ml x 4</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 3</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 4</p> <p>Fiolka 8,3 ml x 5</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 4</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 5</p> <p>Fiolka 8,3 ml x 6</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 5</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 6</p> <p>Fiolka 8,3 ml x 7</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 6</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 7</p> <p>Fiolka 8,3 ml x 8</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 7</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 8</p> <p>Fiolka 8,3 ml x 9</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 8</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 9</p> <p>Fiolka 8,3 ml x 10</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 9</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 10</p> <p>Fiolka 8,3 ml x 11</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 10</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 11</p> <p>Fiolka 8,3 ml x 12</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 11</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 12</p> <p>Fiolka 8,3 ml x 13</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 12</p> <p>Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 13</p> <p>Fiolka 8,3 ml x 14</p>
<p>Substancja czynna</p>	<p>Onasemnogen abeparowek</p>
<p>Oceniane wskazanie</p>	<p>Wskazany do stosowania w leczeniu: pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. <i>spinal muscular atrophy</i>, SMA) 5q z białeliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z białeliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2.</p> <p><u>Kod ICD-10:</u></p> <p>G12.0 - Rdzeniowy zanik mięśni, postać dziecięca, typ I [Werdnig-Hoffmana]</p> <p>G12.1 - Inne dziedziczne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego</p>
<p>Pozostałe zarejestrowane wskazania</p>	<p>Brak.</p>
<p>Warunki dopuszczenia do obrotu</p>	<p>Produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i>, PSURs). Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć</p>

	pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. ²
Dawkowanie	Wyłącznie do podawania w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym. Pacjenci otrzymają nominalną dawkę wynoszącą $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogenu abeparwówek. Całkowita objętość dawki ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta.
Droga podania	Infuzja dożylna.
Mechanizm działania	<p>Onasemnogen abeparwówek 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 abeparwówek 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 abeparwówek 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 wirus 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. Dowody potwierdzające mechanizm działania są poparte wynikami badań nieklinicznych i danymi dotyczącymi biodystrybucji u ludzi.</p>
Grupa ATC	ATC: M09AX09 Inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego
Status leku sierocego	19 czerwiec 2015 r. EU/3/15/1509
Data dopuszczenia do obrotu	<p>18 maja 2020 r.</p> <p>EU/1/20/1443/001 – fio ka 8,3 ml x 2</p> <p>EU/1/20/1443/002 – fio ka 5,5 ml x 2; fio ka 8,3 ml x 1</p> <p>EU/1/20/1443/003 – fio ka 5,5 ml x 1; fiołka 8,3 ml x 2</p> <p>EU/1/20/1443/004 – fio ka 8,3 ml x 3</p> <p>EU/1/20/1443/005 – fio ka 5,5 ml x 2; fiołka 8,3 ml x 2</p> <p>EU/1/20/1443/006 – fio ka 5,5 ml x 1; fiołka 8,3 ml x 3</p> <p>EU/1/20/1443/007 – fio ka 8,3 ml x 4</p> <p>EU/1/20/1443/008 – fio ka 5,5 ml x 2; fiołka 8,3 ml x 3</p> <p>EU/1/20/1443/009 – fio ka 5,5 ml x 1; fiołka 8,3 ml x 4</p> <p>EU/1/20/1443/010 – fio ka 8,3 ml x 5</p> <p>EU/1/20/1443/011 – fio ka 5,5 ml x 2; fiołka 8,3 ml x 4</p> <p>EU/1/20/1443/012 – fio ka 5,5 ml x 1; fiołka 8,3 ml x 5</p> <p>EU/1/20/1443/013 – fio ka 8,3 ml x 6</p> <p>EU/1/20/1443/014 – fio ka 5,5 ml x 2; fiołka 8,3 ml x 5</p> <p>EU/1/20/1443/015 – fio ka 5,5 ml x 1; fiołka 8,3 ml x 6</p> <p>EU/1/20/1443/016 – fio ka 8,3 ml x 7</p> <p>EU/1/20/1443/017 – fio ka 5,5 ml x 2; fiołka 8,3 ml x 6</p> <p>EU/1/20/1443/018 – fio ka 5,5 ml x 1; fiołka 8,3 ml x 7</p> <p>EU/1/20/1443/019 – fio ka 8,3 ml x 8</p> <p>EU/1/20/1443/020 – fio ka 5,5 ml x 2; fiołka 8,3 ml x 7</p> <p>EU/1/20/1443/021 – fio ka 5,5 ml x 1; fiołka 8,3 ml x 8</p> <p>EU/1/20/1443/022 – fio ka 8,3 ml x 9</p> <p>EU/1/20/1443/023 – fio ka 5,5 ml x 2; fiołka 8,3 ml x 8</p> <p>EU/1/20/1443/024 – fio ka 5,5 ml x 1; fiołka 8,3 ml x 9</p>

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf, [dostęp 22.01.2020].

	<p>EU/1/20/1443/025 – fio ka 8,3 ml x 10</p> <p>EU/1/20/1443/026 – fio ka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 9</p> <p>EU/1/20/1443/027 – fio ka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 10</p> <p>EU/1/20/1443/028 – fio ka 8,3 ml x 11</p> <p>EU/1/20/1443/029 – fio ka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 10</p> <p>EU/1/20/1443/030 – fio ka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 11</p> <p>EU/1/20/1443/031 – fio ka 8,3 ml x 12</p> <p>EU/1/20/1443/032 – fio ka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 11</p> <p>EU/1/20/1443/033 – fio ka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 12</p> <p>EU/1/20/1443/034 – fio ka 8,3 ml x 13</p> <p>EU/1/20/1443/035 – fio ka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 12</p> <p>EU/1/20/1443/036 – fio ka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 13</p> <p>EU/1/20/1443/037 – fio ka 8,3 ml x 14</p>
Podmiot odpowiedzialny	AveXis EU Limited Block B, The Crescent Building Northwood, Santry Dublin 9 D09 C6X8 Irlandia

Źródło: ChPL Zolgensma

3. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1. Informacje ogólne

Rdzeniowy zanik mięśni ICD-10: G12.0 (SMA, ang. *spinal muscular atrophy*) jest chorobą o podłożu genetycznym, w której uszkodzeniu ulegają obwodowe elementy układu nerwowego odpowiedzialne za funkcjonowanie mięśni szkieletowych.

W kręgosłupie, w rogach przednich rdzenia kręgowego, znajdują się komórki zwane neuronami ruchowymi, które kontrolują mięśnie szkieletowe. W SMA neurony te tracą możliwość funkcjonowania, obumierają, co oznacza, że przestają przekazywać impulsy do mięśni. W skutego długotrwałego braku stymulacji mięśnie ulegają zanikowi, czyli atrofii. SMA zaliczane jest do chorób nerwowo-mięśniowych.

Najczęstszy typ SMA związany jest z niedoborem białka SMN (ang. *survival of motor neuron*), chociaż istnieją też bardzo rzadkie rodzaje rdzeniowego zaniku mięśni o innym podłożu. Białko SMN warunkuje przeżycie neuronów ruchowych, im wyższy poziom białka SMN w organizmie, tym łagodniejsze objawy SMA. Białko to powstaje w procesach wewnątrzkomórkowych i nie może być dostarczone z zewnątrz. Niedobór białka SMA w organizmie jest spowodowany wystąpieniem mutacji na piątym chromosomie w głównym genie odpowiedzialnym za kodowanie białka SMN. Gen ten oznaczany jest symbolem SMN1.³

SMA to choroba uwarunkowana genetycznie, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Połączenie cech genotypowych i fenotypowych doprowadziło do podziału na 4 typy choroby:

1. typ I (choroba Werdniga i Hoffmanna);
2. typ II (pośredni: choroba Dubowitz);
3. typ III (choroba Kugelberga i Welander);
4. typ IV: objawy choroby ujawniają się w wieku dorosłym, choroba ma podobny przebieg jak w III typie⁴.

W niektórych opracowaniach wyróżnia się również typ 0 (prenatalny), który stanowi skrajnie ciężką postać SMA, objawiającą się już w okresie płodowym i prowadzącą do obumarcia płodu lub do zgonu noworodka wkrótce po urodzeniu.

SMA typu 1 jest najpowszechniejszą postacią choroby, stanowiącą od 45% do 60% przypadków. Rokowanie dla pacjentów z SMA typu 1 z 2 kopiami SMN2 jest szczególnie złe. Pacjenci ci wykazują oznaki choroby wkrótce po urodzeniu (<6 miesiąca życia), nigdy nie uzyskują zdolności siedzenia i zazwyczaj nie przeżywają powyżej 2 roku życia bez istotnego mechanicznego wspomaganie wentylacji i żywienia.⁵

Typ 2 dotyczy dzieci, które potrafią siedzieć, ale nigdy nie chodzą. Typ 3 odnosi się do osób, które osiągają zdolność chodzenia, ale następnie ją tracą, natomiast u pacjentów z 4 typem choroby objawy pojawiają się w wieku dorosłym⁶.

U pacjentów z SMA bez funkcjonalnego SMN1 liczba kopii SMN2 jest odwrotnie proporcjonalna do ciężkości klinicznej, przy czym większa liczba kopii wiąże się z mniej ciężką chorobą. Różnica w nasileniu między typami SMA jest w dużej mierze spowodowana liczbą kopii SMN2, podczas gdy inne czynniki genetyczne lub środowiskowe odgrywają jedynie niewielką rolę.

Osoby urodzone z ≤ 3 kopiami SMN2 w obecności biallelicznej delecji lub mutacji SMN1 mają wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiego fenotypu, który nieleczony powoduje znaczne ograniczenia funkcji motorycznych, w tym niezdolność do chodzenia, wysokie ryzyko oddechowych powikłań wymagających pewnego

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/191/AWA/191_AWA_4331_12_2017_Spinraza_2018.02.08.pdf

[dostęp: 09.02.2021]

⁴ Raport nr: AOTMiT-OT.422.25.2018, „Spinraza (nusinersen) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD10:G12.0) u pacjentów dorosłych w ramach RDTL.”, s. 6.

⁵ Assessment report, Zolgensma International non-proprietary name: onasemnogene abeparvovec, EMA, 26 March 2020, p.12.

⁶ Waldrop M., Kolb S., Current Treatment Options in Neurology—SMA Therapeutics, *Curr Treat Options Neurol.* 2019 Apr 29; 21(6):25, p. 2.

stopnia wspomaganie wentylacji, wysokie ryzyko powikłań ortopedycznych, takich jak często bolesne przykurcze i skolioza oraz skróconą oczekiwaną długość życia.

Szczegółowa charakterystyka poszczególnych typów SMA została przedstawiona w Tabeli 2.

Tabela 2. Klasyfikacja rdzeniowego zaniku mięśni

Typ SMA	Wiek w momencie wystąpienia objawów		Funkcje motoryczne	Długość życia	Liczba kopii SMN2*
0	Płodowy/Prenatalny		Żadne	Dni - Tygodnie	1
1	< 6 miesięcy	1A: Narodziny – 2 tygodnie 1B: < 3 miesięcy 1C: > 3 miesięcy	Brak możliwości siedzenia	< 2 lat	1, 2**, 3
2	6 – 18 miesięcy		Brak możliwości chodzenia	20 – 40 lat	2, 3, 4
3	1,5 – 10 lat	3A: < 3 lat 3B: > 3 lat	Możliwość spacerowania, regresja	Normalna	3, 4, 5
4	> 35 lat		Powolny spadek funkcji motorycznych	Normalna	4, 5

* SMN2 - gen neuronu ruchowego 2

** pogrubienie - dominująca liczba kopii SMN2, która definiuje typ SMA, pozostałe numery kopii stanowią niewielki procent wyznaczonego typu SMA.

Źródło: Assessment report, Zolgensma International non-proprietary name: onasemnogene abeparvovec, EMA, 26 March 2020, p.12., na podstawie Kolb 2011.

3.1.2. Kryteria populacji docelowej

Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Zolgensma obejmuje 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.

Zgodnie z charakterystyką typów SMA, populację docelową mogą stanowić zatem pacjenci z SMA typu 1 oraz typu 2, a także osoby chorujące na typ 3 choroby, posiadające do 3 kopii genu SMN2.

Populacja rzeczywista głównego badania rejestracyjnego obejmowała pacjentów spełniających dodatkowe ściśle określone kryteria kwalifikacji dotyczące m.in. cech genotypowych i wieku.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z głównego badania rejestracyjnego (AVXS-101-CL-303)⁷:

Kryteria włączenia:

- SMA typu 1 z jedną lub dwiema kopiami SMN2 (w raporcie EMA zaznaczono jednak, że żaden pacjent z 1 kopią genu SMN2 nie został włączony do badania);
- wiek pacjentów od 0,5 do 5,9 miesięcy (< 6 miesięcy);
- pozytywnie oceniona zdolność połykania, w trakcie formalnego testu połykania;
- zgoda rodziców/opiekunów prawnych oraz przestrzeganie przez nich procedur badania i harmonogramu wizyt.

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsza, planowana lub spodziewana operacja / zabieg naprawy skoliozy w okresie oceny badania;
- niekorzystny wynik pulsoksymetrii (saturacja podczas badania przesiewowego <96%);
- tracheostomia lub konieczność nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji średnio ≥ 6 godzin dziennie przez 7 dni przed wizytą przesiewową;
- uczestnicy z objawami aspiracji / niezdolności do tolerowania niezagęszczonych płynów na podstawie formalnego testu połykania;

⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306277?term=NCT03306277&draw=2&rank=1>, [dostęp: 20.01.2020].

- waga w stosunku do wieku jest poniżej trzeciego percentyla;
- aktywna infekcja wirusowa (obejmuje ludzki wirus niedoboru odporności [HIV] lub dodatni wynik serologiczny w kierunku zapalenia wątroby typu B lub C lub wirusa Zika);
- poważna choroba niezwiązana z drogami oddechowymi wymagająca leczenia systemowego i/lub hospitalizacji w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym;
- zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające pomocy lekarskiej, interwencji medycznej lub zwiększenia opieki wspomagającej w jakikolwiek sposób w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym;
- ciężkie zakażenie pozapłucne / dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed podaniem terapii genowej lub współistniejąca choroba, która stwarza niepotrzebne ryzyko dla terapii genowej, takie jak:
 - duże zaburzenia czynności nerek lub wątroby
 - znane zaburzenia napadowe
 - cukrzyca
 - idiopatyczna hipokalkuria
 - objawowa kardiomiopatia;
- znana alergia lub nadwrażliwość na prednizolon lub inne glikokortykosteroidy lub ich substancje pomocnicze;
- jednoczesne stosowanie któregokolwiek z poniższych: leki stosowane w leczeniu miopatii lub neuropatii, leki stosowane w leczeniu cukrzycy lub trwające leczenie immunosupresyjne, plazmafereza, leki immunomodulujące, takie jak adalimumab, terapia immunosupresyjna w ciągu 3 miesięcy przed terapią zastępczą genową;
- miano przeciwciał przeciwko wirusowi adenowirusowemu serotypowi 9 (AAV9) > 1:50 określone w teście immunologicznym wiązania enzymatycznego immunosorpcji (ELISA). Jeśli potencjalny uczestnik wykaże miano przeciwciał anty-AAV9 > 1:50, może otrzymać powtórne badanie w ciągu 30 dni od okresu przesiewowego i będzie kwalifikował się do udziału, jeśli miano przeciwciał anty-AAV9 po ponownym badaniu wynosi \leq 1:50;
- klinicznie istotne nieprawidłowe wartości laboratoryjne (gamma-glutamylotranspeptydaza [GGT], AIAT i AspAT > 3 \times GGN, bilirubina \geq 3,0 mg/dl, kreatynina \geq 1,0 mg/dl, hemoglobina [Hgb] <8 lub > 18 g/dl; białe krwinki [WBC] > 20 000 na cmm) przed genową terapią zastępczą;
- udział w niedawnym badaniu klinicznym dotyczącym leczenia SMA (z wyjątkiem obserwacyjnych badań kohortowych lub badań nieinterwencyjnych);
- przyjmowanie doustnych beta-agonistów (należy odstawić co najmniej 30 dni przed podaniem terapii genowej);
- oczekiwanie poważnych zabiegów chirurgicznych w okresie oceny badania;
- wiek ciąży w chwili urodzenia <35 tygodni (245 dni).

Główne kryteria kwalifikacji dotyczące cech genotypowych i wieku pacjentów w dodatkowych badaniach rejestracyjnych obejmowały:

- AVXS-101-CL-101: pacjentów z biallelicznymi mutacjami genu SMN1 i dwiema kopiami SMN2 (z wykluczeniem modyfikacji c.859G>C w eksonie 7), w wieku 6 miesięcy i młodszych;
- AVXS-101-LT-001: pacjentów z SMA typu 1, którzy zakończyli udział w badaniu AVXS-101-CL-101;
- AVXS-101-CL-304: pacjentów z bialleliczną mutacją genu SMN1 z przedobjawowym SMA typu 1 i dwiema kopiami SMN2 lub przedobjawowym SMA typu 2 z 3 kopiami genu SMN2 (od września 2018 zawieszony nabór pacjentów z 4 kopiami genu SMN2) w wieku poniżej 6 tygodni w chwili podania leku;
- AVXS-101-CL-302: pacjentów z SMA typu 1, z bialleliczną mutacją genu SMN1, z jedną lub dwiema kopiami SMN2 (w tym znaną mutacją modyfikującą genu SMN2 (c.859G>C)), w wieku <6 miesięcy.

Główne kryteria wykluczenia w dodatkowych badaniach rejestracyjnych obejmowały:

- AVXS-101-CL-101: pacjentów z mianami przeciwciał anty-AAV9 >1:50 lub z objawami aspiracji wynikającymi z testu polykania;
- AVXS-101-LT-001: nieukończenie przez pacjenta udziału w badaniu AVXS-101-CL-101 lub brak zgody opiekuna na uczestniczenie pacjenta w długoterminowym badaniu uzupełniającym dotyczącym bezpieczeństwa;

- AVXS-101-CL-304: pacjentów z masą ciała na wizycie przesiewowej <2 kg; pacjentów u których występuje hipoksemia (wysycenie tlenem <96%), faskykulacja języka, hipotonia, arefleksja; pacjentów z tracheostomią albo stosujących nieinwazyjne wspomaganie wentylacji; pacjentów z objawami aspiracji/niezdolności do tolerowania niezagęszczonych płynów; pacjentów już leczonych AVXS-101 albo nusinersenem; pacjentów po przeszczepie komórek; pacjentów, których waga do wieku jest poniżej trzeciego percentyla; pacjentów z przebyłym zakażeniem górnych lub dolnych dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed podaniem dawki; pacjentów po poważnym zabiegu chirurgicznym, w tym chirurgicznej korekcji skoliozy albo planujących taki zabieg w okresie oceny badania; pacjentów jednocześnie stosujących określone leki (m.in. kortykosteroidy, cyklosporynę, takrolimus, metotreksat, cyklofosfamid, immunoglobulinę dożylną, rytuksymab, leki immunomodulujące albo preparaty związane z leczeniem miopatii, neuropatii, cukrzycy; podczas trwającego leczenia immunosupresyjnego, plazmaferezy itp.); pacjentów z mianem przeciwciał anty AAV9 >1:50;
- AVXS-101-CL-302: pacjentów z wcześniejszą lub planowaną operacją skoliozy przed 18. miesiącem życia; pacjentów stosujących inwazyjne wspomaganie wentylacji (tracheotomia z dodatkim ciśnieniem lub pulsoksymetria <95% saturacji); pacjentów stosujących nieinwazyjne wspomaganie wentylacji przez 12 lub więcej godzin dziennie w ciągu dwóch tygodni przed podaniem dawki; pacjentów z objawami aspiracji wynikającymi z testu polykana lub których waga do wieku spadła poniżej 3 centyla; pacjentów biorących udział w niedawnym badaniu klinicznym dotyczącym leczenia SMA (z wyjątkiem badań obserwacyjnych lub nieinterwencyjnych) albo, którzy otrzymali badany lek lub inny dostępny na rynku związek z zamiarem leczenia SMA (np. nusinersen, kwas walproinowy) w dowolnym czasie przed rozpoczęciem tego badania.

Należy wskazać, że w dniu 24.05.2019 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła produkt leczniczy Zolgensma we wskazaniu: leczenie dzieci w wieku poniżej 2 lat z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) z mutacjami biallelicznymi genu przeżycia neuronu ruchowego 1 (SMN1). Wskazanie to obejmuje więc wszystkie typy kliniczne SMA, bez względu na liczbę kopii genu SMN2 z ograniczeniem wieku poniżej 2 r.ż. Biorąc pod uwagę kryteria klasyfikacji SMA związane z wiekiem wystąpienia objawów, populację docelową stanowią głównie pacjenci z typem SMA 1 i 2. Po względem genotypowym, do terapii mogą kwalifikować się również pacjenci przedobjawowi z innymi typami SMA.

Zgodnie z raportem EMA, skuteczność produktu leczniczego Zolgensma w leczeniu pacjentów z bialleliczną mutacją genu SMN1 i dwiema kopiami genu SMN2 opiera się na poprawie przeżycia. Oczekuje się, że symptomatyczni pacjenci z dwiema kopiami genu SMN2 odniosą korzyści z leczenia osiągając motoryczne kamienie milowe w odróżnieniu do innych typów SMA z łżejszym fenotypem. Uważa się, że przeżycie bez osiągnięcia motorycznych kamieni milowych ogranicza kliniczną istotność wyniku leczenia. Ograniczenia związane z obserwacją pacjentów z trzema kopiami genu SMN2 nie pozwoliły na uzyskanie danych uzasadniających korzyści ze stosowania leku w takim przypadku. W raporcie zaznaczono jednak, że z uwagi na patomechanizm choroby i wyniki działania produktu leczniczego Zolgensma, można oczekiwać potencjalnie wyższych korzyści w przypadku większej liczby żywotnych neuronów ruchowych. Można także spodziewać się, że pacjenci z trzema kopiami SMN2 będą mieli większą liczbę żywotnych neuronów ruchowych w porównaniu z pacjentami w tym samym wieku z dwiema kopiami SMN2. Ekstrapolacja danych dotyczących pacjentów z dwiema kopiami SMN2 na populację pacjentów z trzema kopiami genu wydaje się możliwa i uzasadniona, biorąc pod uwagę spodziewany rozwój choroby (u 15% pacjentów rozwinię się SMA typu 1, a u 50% SMA typu 2). Ponadto zakłada się, że wyniki uzyskane w badanych populacjach można ekstrapolować na pacjentów z SMA typu 2. Uniemożliwienie leczenia pacjentom z trzema kopiami genu SMN2 spowodowałoby, że znaczna liczba osób z chorobą typu 1 i typu 2 nie mogłaby skorzystać z terapii. Leczenie tych pacjentów nie przeważa nad pacjentami z trzema kopiami genu, u których można spodziewać się wystąpienia łagodniejszej postaci SMA (typ 3a, stanowiący około 30%) i dla których stosunek odnoszonych korzyści do ryzyka wciąż pozostaje do ustalenia.⁸

Ze względu na informacje zawarte w raporcie EMA odnośnie liczby kopii genu SMN2, warunkującej ciężkość choroby, należy podkreślić, że główne badanie rejestracyjne obejmowało pacjentów z jedną lub dwiema kopiami tego genu. W raporcie zaznaczono obawę, iż oparcie wskazania jedynie na diagnozie genetycznej może wykluczać pacjentów z ciężkim fenotypem. Z tego względu wskazanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Zolgensma obejmuje wszystkich pacjentów z bialleliczną mutacją genu SMN1 z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, niezależnie od liczby kopii genu SMN2 lub pacjentów z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż

⁸ EMA, Zolgensma – Public Assessment Report, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.02.2021]

3 kopiami genu SMN2 (populacja obejmująca część pacjentów z SMA typu 1 oraz większość pacjentów z SMA typu 2).⁹

Biorąc pod uwagę brak zgodności pomiędzy populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym, a populacją z badań rejestracyjnych, populacja docelowa powinna zostać ściśle określona kryteriami kwalifikacji, zgodnymi z populacją badań rejestracyjnych, stanowiących podstawę dopuszczenia leku do obrotu. Ekstrapolacja wyników na inne populacje obciążona jest niepewnością.

Kryteria monitorowania

Zgodnie z ChPL, przed podaniem onasemnogenu abeparwówek należy wykonać wstępne badania laboratoryjne obejmujące:

- miano przeciwciał AAV9 przy użyciu odpowiednio zweryfikowanego badania;
- czynności wątroby: aminotransferaza alaninowa (ALT), aminotransferaza asparaginianowa (AST) oraz bilirubina całkowita;
- liczby płytek krwi;
- stężenia troponiny I.

W przypadku ostrych lub przewlekłych niepoddających się leczeniu aktywnych zakażeń, leczenie należy odroczyć do czasu ustąpienia zakażenia lub kontrolowania zakażenia leczeniem.

Należy rozważyć potrzebę monitorowania czynności wątroby, liczby płytek krwi i stężenia troponiny I po podaniu onasemnogenu abeparwówek oraz potrzebę zastosowania leczenia kortykosteroidami. Aktywność aminotransferaz wątrobowych należy monitorować przez co najmniej 3 miesiące po wlewie onasemnogenu abeparwówek.

Po podaniu onasemnogenu abeparwówek wystąpi odpowiedź immunologiczna na kapsyd wektora wirusowego związanego z adenowirusami serotypu 9 (AAV9). Aby stłumić odpowiedź immunologiczną zaleca się zastosowanie leczenia immunomodulującego kortykosteroidami.

Wartości kryteriów monitorowania miały wpływ na przebieg badań klinicznych tj. na kwalifikację do włączenia pacjenta do badania. Jeśli potencjalny uczestnik wykazywał miano przeciwciał anty-AAV9 > 1:50, mógł otrzymać powtórne badanie w ciągu 30 dni od okresu przesiewowego i następnie kwalifikację do udziału w badaniu, jeśli miano przeciwciał anty-AAV9 po ponownym badaniu wyniosło ≤ 1:50.

3.1.3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. *Global Burden of Disease*) w 2019 r. wagi niesprawności związane z chorobami neuronu ruchowego zostały oszacowane w zależności od ciężkości występujących u pacjentów problemów z oddychaniem i mową oraz zaburzeń motorycznych. Ich wartości wynoszą od 0,01 dla łagodnych zaburzeń motorycznych do 0,659 dla poważnych zaburzeń motorycznych występujących wraz z poważnymi problemami z oddychaniem i problemami z mową. Średnie wagi niesprawności przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Wagi niesprawności w poszczególnych problemach występujących u pacjentów z chorobą neuronu ruchowego wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon)

Ciężkość problemów występujących u pacjentów z chorobą neuronu ruchowego	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Łagodne problemy z oddychaniem (ang. <i>Mild respiratory problems due to motor neuron disease</i>)	0,019 (0,011–0,033)
Umiarkowane problemy z oddychaniem (ang. <i>Moderate respiratory problems due to motor neuron disease</i>)	0,225 (0,153–0,31)
Poważne problemy z oddychaniem (ang. <i>Severe respiratory problems due to motor neuron disease</i>)	0,408 (0,273–0,556)
Diagnoza choroby neuronu ruchowego (ang. <i>Diagnosis of motor neuron disease</i>)	0,012 (0,006–0,023)
Problemy z mową (ang. <i>Speech problems due to motor neuron disease</i>)	0,051 (0,032–0,078)
Łagodne zaburzenia motoryczne (ang. <i>Mild motor impairment due to motor neuron disease</i>)	0,01 (0,005–0,019)
Umiarkowane zaburzenia motoryczne (ang. <i>Moderate motor impairment due to motor neuron disease</i>)	0,061 (0,04–0,089)

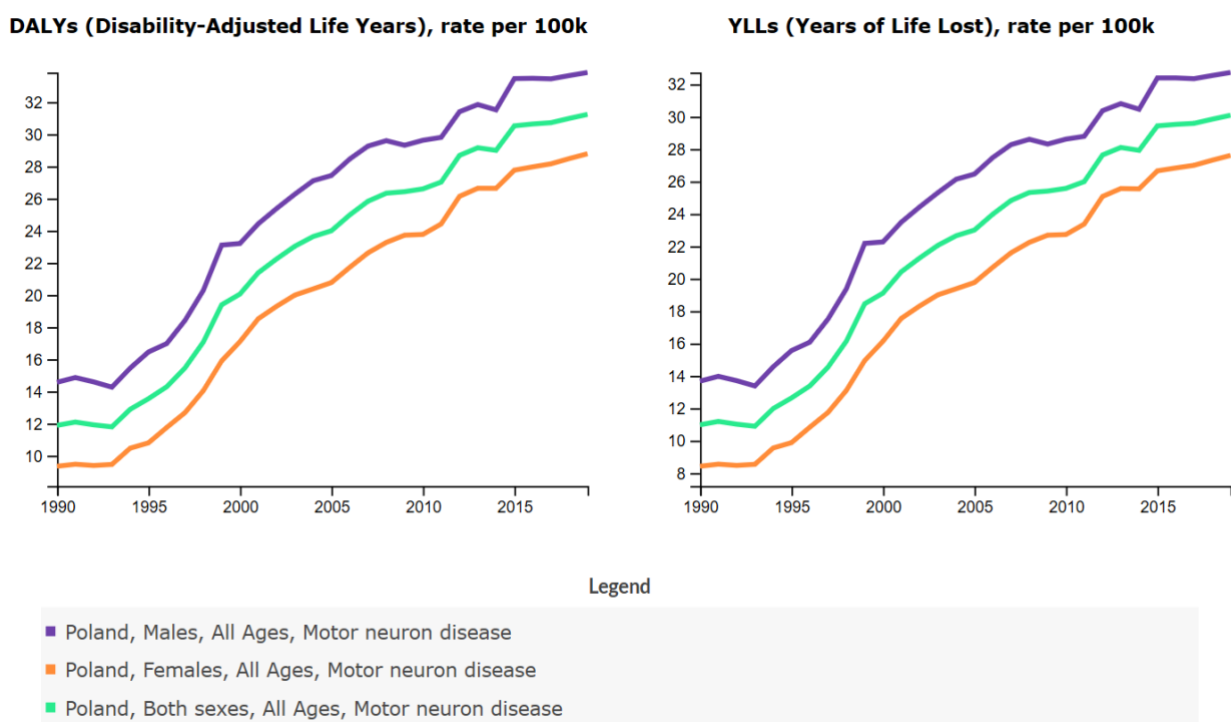
⁹ ibidem

Ciężkość problemów występujących u pacjentów z chorobą neuronu ruchowego	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Poważne zaburzenia motoryczne (<i>ang. Severe motor impairment due to motor neuron disease</i>)	0,402 (0,268–0,545)
Łagodne zaburzenia motoryczne, łagodne problemy z oddychaniem i problemy z mową (<i>ang. Mild motor impairment, mild respiratory problems, and speech problems due to motor neuron disease</i>)	0,079 (0,049–0,123)
Łagodne zaburzenia motoryczne, umiarkowane problemy z oddychaniem i problemy z mową (<i>ang. Mild motor impairment, moderate respiratory problems, and speech problems due to motor neuron disease</i>)	0,272 (0,191–0,369)
Łagodne zaburzenia motoryczne, poważne problemy z oddychaniem i problemy z mową (<i>ang. Mild motor impairment, severe respiratory problems and speech problems due to motor neuron disease</i>)	0,444 (0,311–0,585)
Umiarkowane zaburzenia motoryczne, łagodne problemy z oddychaniem i problemy z mową (<i>ang. Moderate motor impairment, mild respiratory problems, and speech problems due to motor neuron disease</i>)	0,126 (0,081–0,183)
Umiarkowane zaburzenia motoryczne, umiarkowane problemy z oddychaniem i problemy z mową (<i>ang. Moderate motor impairment, moderate respiratory problems, and speech problems due to motor neuron disease</i>)	0,309 (0,221–0,414)
Umiarkowane zaburzenia motoryczne, poważne problemy z oddychaniem i problemy z mową (<i>ang. Moderate motor impairment, severe respiratory problems, and speech problems due to motor neuron disease</i>)	0,472 (0,339–0,611)
Poważne zaburzenia motoryczne, łagodne problemy z oddychaniem i problemy z mową (<i>ang. Severe motor impairment, mild respiratory problems, and speech problems due to motor neuron disease</i>)	0,443 (0,316–0,58)
Poważne zaburzenia motoryczne, umiarkowane problemy z oddychaniem i problemy z mową (<i>ang. Severe motor impairment, moderate respiratory problems, and speech problems due to motor neuron disease</i>)	0,557 (0,412–0,705)
Poważne zaburzenia motoryczne, poważne problemy z oddychaniem i problemy z mową (<i>ang. Severe motor impairment, severe respiratory problems, and speech problems due to motor neuron disease</i>)	0,659 (0,495–0,809)
Łagodne zaburzenia motoryczne i łagodne problemy z oddychaniem (<i>ang. Mild motor impairment and mild respiratory problems due to motor neuron disease</i>)	0,079 (0,05–0,117)
Łagodne zaburzenia motoryczne i umiarkowane problemy z oddychaniem (<i>ang. Mild motor impairment and moderate respiratory problems due to motor neuron disease</i>)	0,272 (0,19–0,371)
Łagodne zaburzenia motoryczne i poważne problemy z oddychaniem (<i>ang. Mild motor impairment and severe respiratory problems due to motor neuron disease</i>)	0,443 (0,311–0,587)
Umiarkowane zaburzenia motoryczne i łagodne problemy z oddychaniem (<i>ang. Moderate motor impairment and mild respiratory problems due to motor neuron disease</i>)	0,029 (0,015–0,051)
Umiarkowane zaburzenia motoryczne i umiarkowane problemy z oddychaniem (<i>ang. Moderate motor impairment and moderate respiratory problems due to motor neuron disease</i>)	0,233 (0,16–0,322)
Umiarkowane zaburzenia motoryczne i poważne problemy z oddychaniem (<i>ang. Moderate motor impairment and severe respiratory problems due to motor neuron disease</i>)	0,414 (0,281–0,559)
Ciężkie zaburzenia motoryczne i łagodne problemy z oddychaniem (<i>ang. Severe motor impairment and mild respiratory problems due to motor neuron disease</i>)	0,413 (0,286–0,553)
Poważne zaburzenia motoryczne i umiarkowane problemy z oddychaniem (<i>ang. Severe motor impairment and moderate respiratory problems due to motor neuron disease</i>)	0,534 (0,382–0,685)
Poważne zaburzenia motoryczne i poważne problemy z oddychaniem (<i>ang. Severe motor impairment and severe respiratory problems due to motor neuron disease</i>)	0,641 (0,47–0,796)
Łagodne zaburzenia motoryczne i problemy z mową (<i>ang. Mild motor impairment and speech problems due to motor neuron disease</i>)	0,061 (0,038–0,094)
Umiarkowane zaburzenia motoryczne i problemy z mową (<i>ang. Moderate motor impairment and speech problems due to motor neuron disease</i>)	0,109 (0,071–0,158)
Poważne zaburzenia motoryczne i problemy z mową (<i>ang. Severe motor impairment and speech problems due to motor neuron disease</i>)	0,432 (0,306–0,572)
Łagodne problemy z oddychaniem i problemy z mową (<i>ang. Mild respiratory problems and speech problems due to motor neuron disease</i>)	0,069 (0,043–0,106)
Umiarkowane problemy z oddychaniem i problemy z mową (<i>ang. Moderate respiratory problems and speech problems due to motor neuron disease</i>)	0,265 (0,184–0,36)
Poważne problemy z oddychaniem i problemy z mową (<i>ang. Severe respiratory problems and speech problems due to motor neuron disease</i>)	0,438 (0,304–0,581)

Źródło: GBD 2019.

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji [vi] raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. *Global Burden of Disease*) w 2019 roku wskaźniki związane z chorobami neuronu ruchowego dla Polski wynosiły:

- Utracone lata życia (YLLs, ang. Years of Life Lost), współczynnik (ang. rate) na 100 tys.:
 - Ogółem: 30,09 (95%CI: 25,24; 35,51) [procent: 0,15 (95%CI: 0,14; 0,16)],
 - Kobiety: 27,61 (95%CI: 21,72; 34,84) [procent: 0,18 (95%CI: 0,17; 0,19)],
 - Mężczyźni: 32,73 (95%CI: 25,64; 41,03) [procent: 0,13 (95%CI: 0,12; 0,14)],
- DALY – lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. disability adjusted life-years), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 31,23 (95%CI: 26,31; 36,64) [procent: 0,09 (95%CI: 0,08; 0,11)],
 - Kobiety: 28,78 (95%CI: 22,76; 36,02) [procent: 0,10 (95%CI: 0,08; 0,12)],
 - Mężczyźni: 33,84 (95%CI: 26,64; 42,03) [procent: 0,09 (95%CI: 0,08; 0,10)],



Rysunek 1. DALY oraz YLLs z powodu chorób neuronu ruchowego w Polsce w latach 1990 – 2019

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/>, [dostęp: 20.01.2021].

3.1.4. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W wyniku przeprowadzonego w dniu 28.12.2020 r. przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych, odnaleziono dokument stanowiący międzynarodowe rekomendacje postępowania w SMA (*Diagnosis and management of spinal muscular atrophy, Part 1, Part 2, 2018*). Dokument ten jest zaktualizowaną wersją międzynarodowego konsensusu opublikowanego w 2007 r. (*Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy, 2007*).

Nie odnaleziono wytycznych polskich.

Dodatkowo uwzględniono europejski konsensus w sprawie zastępczej terapii genowej w SMA (*European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy, 2020*).

Ze względu na ograniczenia czasowe i specyfikę oceny prowadzonej w niniejszym opracowaniu, w tabeli poniżej uwzględniono wybrane fragmenty odnalezionych wytycznych.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy ¹⁰	2020.07.09	Europa	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32763124/	<p>W ciągu ostatniej dekady rozwój leków na SMA osiągnął znaczący postęp i zmienił przebieg choroby dla wielu pacjentów.</p> <p><i>During the last decade, drug development for SMA has made dramatic progress and changed the disease outcome for many patients.</i></p> <p>Nusinersen (Spinraza®) był pierwszym lekiem, który uzyskał zgodę Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) na leczenie SMA. Nusinersen to antysensowny oligonukleotyd podawany dooponowo, który zwiększa stężenie białka SMN poprzez modyfikację składania genu SMN2. Innym modyfikatorem splicingu jest Risdiplam, mała cząsteczka podawana doustnie, która jest nadal w fazie rozwoju klinicznego.</p> <p><i>Nusinersen (Spinraza®) was the first drug that received approval for treatment of SMA by the European Medicine Agency (EMA). Nusinersen is an antisense-oligonucleotide that is administered intrathecally and increases SMN protein concentration by modifying the splicing of the SMN2 gene. Another splicing modifier is Risdiplam, a small molecule that is administered orally and is still in clinical development.</i></p> <p>Alternatywną strategią leczenia SMA jest genowa terapia zastępcza. Onasemnogene abeparvovec (dawniej AVXS-101, Zolgensma®) jest terapią genową opartą na wektorze wirusowym związanym z adenowirusami, zaprojektowaną w celu dostarczenia funkcjonalnej kopii genu SMN1 do neuronów ruchowych poprzez pojedynczy wlew dożylny.</p> <p><i>An alternative treatment strategy for SMA is gene replacement therapy. Onasemnogene abeparvovec (formerly AVXS-101, Zolgensma®) is an adeno-associated viral vector-based gene therapy designed to deliver a functional copy of the SMN1 gene to the motor neurons through a single intravenous infusion.</i></p> <p>• Kryteria selekcji do terapii genowej</p> <p><i>Selection criteria for gene therapy</i></p> <p>Stanowiska 1-6 siła konsensusu: silny konsensus (100%).</p> <p>1 stanowisko konsensusu: Same typy SMA (np. Typ 0, 1, 2, 3, 4) nie wystarczą do zdefiniowania populacji pacjentów, którzy mogą odnieść największe korzyści z terapii genowej. U pacjentów z objawami, najważniejszymi czynnikami przewidującymi odpowiedź na leczenie są: wiek w momencie wystąpienia choroby, czas trwania choroby i stan funkcji motorycznych na początku leczenia.</p> <p><i>Consensus statement 1: Traditional SMA types (e.g. type 0, 1, 2,3, 4) alone are not sufficient to define patient populations who might benefit most from gene therapy. In symptomatic patients age at onset, disease duration and motor function status at the start of treatment are the most important factors that predict response to treatment.</i></p> <p>2 stanowisko konsensusu: U pacjentów bezobjawowych liczba kopii SMN2 jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym ciężkości klinicznej SMA i wieku zachorowania. Dopóki brak jest dostępnych lepszych biomarkerów lub predyktorów, decyzje dotyczące leczenia pacjentów bezobjawowych należy przede wszystkim podejmować na podstawie liczby kopii SMN2. Określenie liczby kopii SMN2 należy wykonać w specjalistycznym laboratorium z odpowiednimi środkami kontroli jakości.</p> <p><i>Consensus statement 2: In presymptomatic patients SMN2 copy number is the most important predictor of clinical severity and age of onset. As long as no better biomarkers or predictors are available, treatment decisions for presymptomatic patients should primarily be based on SMN2 copy number. Determination of SMN2 copy number needs to be performed in an expert laboratory with adequate measures of quality control.</i></p> <p>3 stanowisko konsensusu: Zatwierdzenie terapii genowej SMA przy użyciu preparatu Zolgensma® opiera się na badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z SMA w wieku poniżej 6 miesięcy. Dodatkowe dane pacjentów do 2 lat i wadze do 13,5 kg są upubliczniane poprzez prezentacje kongresowe. Dane te pochodzą głównie z niesystematycznego gromadzenia danych w USA, gdzie Zolgensma® jest zatwierdzony do wieku 2 lat. W przypadku podawania leku po ukończeniu 6. miesiąca życia i/lub w zaawansowanych stadiach choroby, rodzice lub pacjenci powinni być wyraźnie świadomi tego, że jak dotąd nie ma opublikowanych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. W tej populacji pacjentów szczególnie ważne jest, aby</p>

¹⁰ Kirschner J., i in., *European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy*, Eur J Paediatr Neurol, 2020 Sep; 28, p. 38-43.

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				<p>lekarze omówili stosunek korzyści do ryzyka i uważnie uwzględnili oczekiwania rodziców lub pacjentów.</p> <p><i>Consensus statement 3: Approval of gene therapy for SMA with Zolgensma® is based on clinical trials with patients with SMA less than 6 months of age. Additional data of patients up to 2 years and weighing up to 13.5 kg are made public through congress presentations. These data mainly come from non-systematic data collection in the US, where Zolgensma® is approved up to the age of 2 years. When administered after the age of 6 months and/or in advanced stages of the disease, parents or patients should clearly be made aware that there are so far no published data on efficacy and safety. In this patient population it is particularly important for physicians to discuss the benefit/risk ratio and to carefully manage parents' or patients' expectations.</i></p> <p>4 stanowisko konsensusu: W przypadku pacjentów z objawami SMA przy urodzeniu, leczonych po długim okresie trwania choroby lub z już ciężką ewolucją, należy wyraźnie uświadomić rodziców, że pomimo stosowania terapii genowej, istnieje wysokie ryzyko życia z bardzo ciężką niepełnosprawnością. W takich okolicznościach należy omówić opiekę paliatywną jako alternatywną opcję leczenia.</p> <p><i>Consensus statement 4: In patients presenting symptoms at birth, treated after a long disease duration, or with already severe evolution, parents should be clearly made aware that despite the use of gene therapy there is a high risk of living with a very severe disability. Palliative care should be discussed as an alternative treatment option in these circumstances.</i></p> <p>5 stanowisko konsensusu: Ponieważ ryzyko terapii genowej wzrasta wraz z podaną dawką, a dawka jest wprost proporcjonalna do masy ciała, pacjentów powyżej 13,5 kg należy leczyć tylko w określonych okolicznościach. W przypadku tych pacjentów leczenie innymi terapiami modyfikującymi przebieg choroby lub przyszłe dooponowe podanie leku Zolgensma® należy rozważyć jako alternatywę.</p> <p><i>Consensus statement 5: Since the risk of gene therapy increases with the dose administered and since the dose is directly proportional with the weight, patients above 13.5 kg should only be treated in specific circumstances. For these patients, treatment with other disease modifying therapies or future intrathecal administration of Zolgensma® should be considered as an alternative.</i></p> <p>6 stanowisko konsensusu: Do tej pory nie ma opublikowanych dowodów na to, że połączenie dwóch terapii modyfikujących chorobę (np. terapii genowej i nusinersenu) jest lepsze od leczenia pojedynczym lekiem.</p> <p><i>Consensus statement 6: Until now there is no published evidence that combination of two disease modifying therapies (e.g. gene therapy and nusinersen) is superior to any single treatment alone.</i></p> <p>• Strukturalne wymagania dotyczące stosowania terapii genowej</p> <p>Stanowiska 7-8 siła konsensusu: silny konsensus (100%).</p> <p>7 stanowisko konsensusu: Ośrodki prowadzące terapię genową SMA powinny mieć doświadczenie w ocenie i leczeniu SMA zgodnie z międzynarodowymi standardami. Powinni także mieć możliwości i zasoby, aby radzić sobie z potencjalnymi skutkami ubocznymi terapii genowej. Personel powinien być przeszkolony i mieć doświadczenie w stosowaniu wystandaryzowanych i walidowanych mierników wyników SMA w celu dokumentowania efektów leczenia. Uznanie za Europejskie Centrum Referencyjne (www.ern-euro-nmd.eu) lub posiadanie krajowej akredytacji jako centrum ekspertyzy neuromięśniowej może służyć jako dodatkowe kryterium wyboru.</p> <p><i>Consensus statement 7: Centres performing gene therapy for SMA should have broad expertise in the assessment and treatment of SMA according to international standards. They should also have the ability and resources to deal with potential side effects of gene therapy. Personnel should be trained and have experience in the use of standardized and validated outcome measure for SMA to document treatment effects. Recognition as European Reference Centre (www.ern-euro-nmd.eu) or national accreditation as neuromuscular centre of expertise might serve as additional selection criteria.</i></p> <p>8 stanowisko konsensusu: Istnieją dowody na to, że wczesne rozpoczęcie leczenia, najlepiej w przedobjawowym stadium choroby, wiąże się ze znacznie lepszymi wynikami terapii w porównaniu z późniejszym rozpoczęciem leczenia. Dlatego badanie na rdzeniowy zanik mięśni mogłoby predysponować do włączenia do programów badań przesiewowych noworodków. U pacjentów nowo zdiagnozowanych należy unikać wszelkich opóźnień w leczeniu. W idealnym przypadku przedział czasowy od rozpoznania choroby do rozpoczęcia leczenia modyfikującego chorobę nie</p>

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				<p>powinien być dłuższy niż 14 dni. Jest to szczególnie ważne u niemowląt ze względu na postępujący przebieg choroby.</p> <p><i>Consensus statement 8: There is convincing evidence that early initiation of treatment is ideally in the presymptomatic stage of the disease and is associated with markedly better outcome as compared to later start of treatment. Spinal Muscular Atrophy is therefore a good candidate for inclusion in newborn screening programs. In newly diagnosed patients any delay of treatment should be avoided. Ideally, the time frame between diagnosis and initiation of a disease modifying treatment should be no longer than 14 days. This is particularly important in infants due to the progressive course of the disease.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Generowanie dodatkowych dowodów <p><i>Generation of additional evidence</i></p> <p>Stanowiska 9-11 siła konsensusu: silny konsensus (100%).</p> <p><u>9 stanowisko konsensusu:</u> Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa powinny być gromadzone systematycznie dla wszystkich leczonych pacjentów. Ośrodki terapeutyczne powinny dysponować odpowiednimi środkami do prowadzenia długoterminowego monitorowania chorych pacjentów przy użyciu standardowych pomiarów wyników. W miarę dostępności do gromadzenia danych należy wykorzystywać rejestry dotyczące poszczególnych chorób, aby umożliwić porównanie różnych terapii. Analiza danych powinna być wykonywana przede wszystkim przez instytucje i sieci akademickie.</p> <p><i>Consensus statement 9: Data concerning effectiveness and safety should be collected systematically for all patients treated. Treatment centres should be provided with adequate resources to perform long-term monitoring of treated patients with standardized outcome measures. Where available disease specific registries should be used for data collection to allow comparison between different treatments. Data analysis should be performed primarily by academic institutions and networks.</i></p> <p><u>10 stanowisko konsensusu:</u> Na podstawie obecnie dostępnych danych oraz w świetle istniejących skutecznych alternatywnych metod leczenia, dożylna terapia zastępcza genem Zolgensma® u pacjentów o masie ciała >13,5 kg powinna być przeprowadzana wyłącznie według bardziej rygorystycznego protokołu z ciągłym monitorowaniem bezpieczeństwa i skuteczności. Najlepszym sposobem na zebranie tych danych jest przeprowadzenie badań klinicznych.</p> <p><i>Consensus statement 10: On the basis of the currently available data and in light of existing effective treatment alternatives, intravenous gene replacement therapy with Zolgensma® for patients with a body weight >13.5 kg should only be performed under a more rigorous protocol with continuous monitoring of safety and efficacy. This data collection might be best achieved in a clinical trial setting.</i></p> <p><u>11 stanowisko konsensusu:</u> Ponieważ stosowanie Zolgensma® będzie generować dodatkowe dowody naukowe w nadchodzących latach, przemysł farmaceutyczny, organy regulacyjne, przedstawiciele pacjentów i sieci akademickie powinni współpracować, aby zapewnić, że wsze kie nowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa będą publicznie dostępne w sposób bezstronny i terminowy. Rosnąca liczba dowodów jest niezbędna dla lepszej oceny ryzyka i korzyści dla przyszłych pacjentów i nie powinna być ograniczana przez szczególne interesy handlowe lub akademickie.</p> <p><i>Consensus statement 11: As the use of Zolgensma® will generate additional evidence during the coming years, pharmaceutical industry, regulators, patient representatives, and academic networks should collaborate to ensure that any new data on effectiveness and safety are publicly available in an unbiased and timely manner. This growing body of evidence is indispensable for an improved risk-benefit assessment for future patients and should not be hampered by particular commercial or academic interests.</i></p>
Diagnosis and management of spinal muscular atrophy, Part 2 ¹¹	Marzec 2018	Świat	https://www.sciencedirect.com/science/article	<p>Do niedawna nie wykazywano, aby leczenie farmakologiczne mogło wpływać na przebieg SMA. W przeglądzie Cochrane opublikowanym w 2012 roku opisano sześć randomizowanych, kontrolowanych badań placebo dotyczących leczenia SMA przy użyciu kreatyny, fenylomaślanu, gabapentyny, hormonu uwalniającego tyreotropinę, hydroksymocznika i terapii skojarzonej z walproinianem i acetylo-L-karnityną. Żadne z tych badań nie wykazało statystycznie istotnego wpływu na wskaźniki wyników</p>

¹¹ Finkel R. i in., *Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics*, Neuromuscular Disorders, Volume 28, Issue 3, March 2018, p. 197-207.

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
			/pii/S0960896617312907	<p>u uczestników z SMA typu 2 i 3. Inni zgłaszali stosowanie innych możliwych opcji terapeutycznych, takich jak albuterol, agonista beta-adrenergiczny, który wykazał obiecującą poprawę funkcjonalną w badaniach otwartych.</p> <p><i>Until recently no drug treatment had proved to be able to influence the disease course of SMA. A Cochrane review published in 2012 reported six randomized placebo-controlled trials on treatment for SMA using creatine, phenylbutyrate, gabapentin, thyrotropin-releasing hormone, hydroxyurea and combination therapy with valproate and acetyl-L-carnitine. None of these studies showed statistically significant effects on the outcome measures in participants with SMA types 2 and 3. Others have reported using other possible therapeutic approaches, such as albuterol, a beta-adrenergic agonist that showed promising functional improvements in open label studies.</i></p> <p>Pomimo braku dowodów z randomizowanych kontrolowanych badań placebo, niektóre z wyżej wymienionych leków, zwłaszcza albuterol, są często stosowane w niektórych krajach w praktyce klinicznej u siedzących pacjentów i pacjentów ambulatoryjnych.</p> <p><i>Despite the lack of evidence from randomized placebocontrolled trials, some of these drugs, especially albuterol, are often used in some countries in clinical practice in sitters and ambulant patients.</i></p> <p>Zalecano stosowanie antybiotyków lub leków/suplementów poprawiających stan kości, takich jak witamina D, wapń i bisfosfoniany, lub leki na refluks żołądkowo-przełykowy, z wyjątkiem witaminy D, która jest rzadko stosowana profilaktycznie, więc stosuje się ją głównie w razie potrzeby/niedoboru.</p> <p><i>Antibiotics or medications/supplements for bone health, such as vitamin D and calcium and bisphosphonate, or drugs for gastroesophageal reflux, were recommended with the exception of vitamin D, rarely used prophylactically, and mainly used if needed/deficient.</i></p> <p>Zdecydowanie zaleca się coroczne szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom, jak opisano w części dotyczącej płuc. W momencie zakończenia konsensusu żaden z leków biorących udział w badaniu klinicznym nie przeszedł procesu regulacyjnego i nie był dostępny na rynku. Nusinersen (Spinraza™), antysensowny oligonukleotyd, który zakończył badania kliniczne III fazy zarówno w przypadku SMA typu 1, jak i typu 2, został niedawno zatwierdzony zarówno przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA), jak i Europejską Agencję ds. leczenia wszystkich typów SMA i stał się komercyjnie dostępny w kilku krajach.</p> <p>Chociaż wczesne wyniki kliniczne pacjentów i rodziny były bardzo korzystne, ponieważ nusinersen jest podawany dooponowo, istnieje wymagana infrastruktura instytucjonalna zapewniająca wiarygodne podawanie i monitorowanie po zabiegu. Ponadto koszt leku powoduje, że długoterminowa zgoda firmy ubezpieczeniowej jest niepewna.</p> <p><i>Annual influenza and pneumococcal immunizations, as reported in the pulmonary section, were strongly recommended. At the time the consensus process was completed, none of the drugs involved in clinical trial had completed the regulatory process and were commercially available. Nusinersen (Spinraza™), an antisense oligonucleotide that had completed phase 3 clinical trials in both type 1 and type 2 SMA, received recent approval both by the United States Food and Drug Administration and by the Agency for Medicines Agency in Europe for the treatment of all SMA types and has become commercially available in several countries.</i></p> <p><i>While the early patient and family clinical outcomes have been very favorable, because nusinersen is intrathecally administered, there is a required institutional infrastructure to provide administration and post-procedural monitoring in a reliable way. In addition the cost of the medication has made long term insurance company approval uncertain.</i></p> <p>Olesoksym, lek neuroprotekcijny, zakończył badanie III fazy u pacjentów z SMA typu 2 i 3, ale nie osiągnięto pierwszorzędownego punktu końcowego. Drugorzędowe punkty końcowe i analiza wrażliwości wskazują, że atolesoksyma może zachować prawidłową czynność u pacjentów z SMA. Inne opcje terapeutyczne, wykorzystujące małe cząsteczki mające na celu zwiększenie poziomu białka SMN lub zastąpienie genu SMN1 przy użyciu wektora wirusowego, są również wykorzystywane w badaniach klinicznych z obiecującymi wstępnymi wynikami, a w ciągu najbliższych kilku lat scenariusz prawdopodobnie szybko się zmieni.</p> <p><i>Olesoxime, a neuroprotective drug, has completed a phase 3 trial in patients with type 2 and 3 SMA, but the primary endpoint was not met. Secondary endpoints and sensitivity analyses indicate that olesoxime might maintain motorfunction in patients with SMA. Other approaches, such as small molecules aiming to increase SMN protein level or SMN1 gene replacement using viral vector, are also being used in clinical trials with promising</i></p>

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				<i>preliminary results and in the next few years the scenario is likely to rapidly change.</i>

PODSUMOWANIE

Interwencja: Dostępne wytyczne dla zastępczej terapii genowej w SMA uwzględniają zastosowanie leku Zolgensma. Kryteria selekcji do terapii genowej lekiem Zolgensma są szczegółowo określone w konsensusie. Najważniejszymi czynnikami przewidującymi odpowiedź na leczenie są: wiek w momencie wystąpienia choroby, czas trwania choroby i stan funkcji motorycznych na początku leczenia, a nie wyłącznie występujący u pacjenta typ SMA. Skuteczność terapii zależy również od wieku pacjenta w momencie podjęcia terapii oraz jego masy ciała, natomiast wśród pacjentów bezobjawowych liczba kopii SMN2 jest istotnym czynnikiem wpływającym na przebieg choroby i leczenia. Stosowanie SMN2 jako biomarkera do oceny ciężkości klinicznej SMA ma pewne ograniczenia i może być wykorzystywane jedynie do czasu opracowania lepszych predyktorów.

Komparator: Zgodnie z wytycznymi, w leczeniu farmakologicznym SMA, pierwszym i jedynym zarejestrowanym w tym wskazaniu lekiem był nusinersen (Spinraza). Do momentu dopuszczenia do obrotu ocenianej technologii, oprócz nusinersenu nie pojawiła się żadna inna alternatywna substancja lecznicza.

Należy zwrócić uwagę, że tylko analizowany lek daje szansę na wyleczenie. W takiej sytuacji praktycznie niemożliwe jest dokonanie porównania bezpośredniego, ze względu na trudności metodologiczne, m.in. wymagany długi czas obserwacji. Porównania takie będą możliwe na podstawie wyników długotrwałych obserwacji przez monitorowanie wyników w ramach analiz zalecanych rejestrów.

3.2. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Tabela 5. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazania	Link	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
124/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 197/2018 z dnia 30 lipca 2018 roku	Rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD10:G12.0) u pacjentów dorosłych	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/124/ORP/U_28_2_80_180730_opinia_197_SPINRAZA_nusinersen_G.12.0_RDTL.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Spinraza (nusinersen), roztwór do wstrzykiwań, fiołka 12 mg/5ml, we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD10:G12.0) u pacjentów dorosłych.
	Opinia 30/2018 z dnia 2 sierpnia 2018 roku Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD10:G12.0) u pacjentów dorosłych	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/124/REK/Rdtl_30_2018.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017, poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Spinraza (nusinersen) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD10:G12.0) u pacjentów dorosłych.
191/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2018 z dnia 15 marca 2018 roku	„Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/191/SRP/U_9_61_180315_stanowis_ko_22_Spinraza_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Spinraza (nusinersen), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg, 1 fioł. 5 ml, kod EAN: 5713219500975, w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu leku, oraz wprowadzenia mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS) polegającego na pokryciu kosztów finansowania leku w grupie chorych, u których podczas okresowej kontroli skuteczności leczenia, założonej w programie, nie doszło do poprawy, o co

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazania	Link	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
				najmniej 1 punkt, w stosunku do wartości wyjściowych, w skalach stosowanych w zależności do wieku (HINE, CHOP INTEND, HFMSE) (o ile w opinii lekarza prowadzącego istnieją dalsze wskazania kliniczne do jego stosowania), a także uzupełnienie go o mechanizm RSS, polegający na pokryciu kosztów leczenia nusinersenem w grupie chorych włączanych do programu po przekroczeniu rocznego limitu finansowania oraz adekwatnej modyfikacji kryteriów wyłączenia z programu.
	Rekomendacja nr 21/2018 z dnia 16 marca 2018 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	„Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/191/REK/RP_21_2018_Spinraza_T_N.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Spinraza (nusinersenem), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg, 1 fiole 5 ml w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka poprzez obniżenie ceny zbytu netto produktu leczniczego oraz wprowadzenia dodatkowych mechanizmów: cappingu oraz mechanizmu bazującego na wynikach terapii.
185/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 410/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku	Rdzeniowy zanik mięśniowy typ I (ICD-10: G12.0)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/185/ORP/U_50_564_opinia_410_Spinraza_RDTL.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Spinraza (nusinersen), roztwór do wstrzykiwań 12 mg/ 5ml, we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni typ I (ICD-10: G12.0).
	Opinia nr 19/2017 z dnia 21 grudnia 2017 roku Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rdzeniowy zanik mięśniowy typ I (ICD-10: G12.0)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/185/REK/Rdtl_19_2017_Spinraza.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017, poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Spinraza, nusinersen, roztwór do wstrzykiwań 12 mg/ 5ml, we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni typ I (ICD10: G12.0) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

PODSUMOWANIE:

Dotychczas rozpatrywaną technologią w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni była Spinraza (nusinersen). Opinie na temat jej finansowania ze środków publicznych były zróżnicowane, ze względu na wnioskowane leczenie różnych populacji i innych etapów choroby. Pozytywna rekomendacja dla Spinraza sprawiła, że jest ona dostępna w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie Rdzeniowego Zaniku Mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”.

Spinraza może być określona jako podobna interwencja, dotycząca rozpatrywanego wskazania, jednak mechanizm jej działania i skutki leczenia są odmienne od Zolgensmy. Zolgensma to terapia genowa, której jednorazowe podanie może skutkować potencjalnym długofalowym działaniem. W przypadku leku Spinraza, wymóg stałego stosowania wiąże się z potencjalnie utrzymującym się ryzykiem wywołania działań niepożądanych, których znaczenie jest szczególnie duże w sytuacji konieczności stosowania leczenia w perspektywie kilkudziesięciu lat. W obu przypadkach nie mamy pewności, że efekt działania leku będzie utrzymywał się stale.

3.3. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

W dniu 08.02.2021 roku Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydał pozytywną opinię o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2022”, który uwzględnia zmianę dotyczącą panelu badań przesiewowych noworodków, rozszerzając go o badanie w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA).

W treści projektu programu dodano następujący cel szczegółowy związany z badaniem przesiewowym w kierunku SMA: „Wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia (w tym monitoring) 30 chorób wrodzonych objętych badaniem przesiewowym przez prowadzenie badań przesiewowych w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) – skrócenie czasu od urodzenia dziecka do uzyskania pozytywnego wyniku genetycznego badania w kierunku SMA oraz czasu od urodzenia do rozpoczęcia leczenia w kierunku SMA”.

Objęcie noworodków badaniami przesiewowymi w kierunku SMA może spowodować, że w wyniku częstszej niż do tej pory diagnostyki, wzrośnie liczba osób z przedobjawowym SMA. Należy zaznaczyć, że w badaniu przesiewowym mogą zdarzyć się wyniki fałszywie dodatnie, co zgodnie z informacjami zawartymi w programie polityki zdrowotnej pn. „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2022” jest możliwe w mniej niż 1/5000 próbek i z tego powodu dla wszystkich próbek dających wynik pozytywny, przeprowadzona zostanie weryfikacja. Wyniki ukończonych badań rejestracyjnych produktu leczniczego Zolgensma, nie obejmowały pacjentów z przedobjawowym SMA. Badania obejmujące populację chorych przedobjawowych są w trakcie realizacji.

3.3.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r. w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q potwierdzonego badaniem genetycznym refundowane są następujące substancje czynne:

- W ramach refundacji aptecznej: brak
- W ramach chemioterapii: brak
- W ramach programu lekowego: „Leczenie Rdzeniowego Zaniku Mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”:
 - Spinraza (nusinersen).

Szczegółowy opis programu znajduje się w załączniku 11.4.

3.3.2. Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu

Zolgensma (onasemnogenu abeparwovek) – rodzice niektórych pacjentów prowadzą zbiórki pieniędzy na zakup leku, aby umożliwić leczenie obecnie nierefundowane w Polsce.

PODSUMOWANIE:

W Polsce refundacja farmakologicznej terapii rdzeniowego zaniku mięśni została wprowadzona w ramach programu lekowego „Leczenie Rdzeniowego Zaniku Mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1) lekiem Spinraza (nusinersen)”. Obecnie jest to jedyna metoda leczenia dostępna i refundowana w naszym kraju. Alternatywnym leczeniem może być zastosowanie leku Zolgensma, który na ten moment nie podlega finansowaniu ze środków publicznych.

3.4. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rdzeniowy zanik mięśni jest zróżnicowany pod względem ciężkości choroby ze względu na typ SMA oraz liczbę kopii genu SMN2. Osoby urodzone z ≤ 3 kopiami SMN2 w obecności biallelicznej delecji lub mutacji genu SMN1 mają wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiego fenotypu, który nieleczony powoduje znaczne ograniczenia funkcji motorycznych, w tym niezdolność do chodzenia, wysokie ryzyko oddechowych powikłań wymagających pewnego stopnia wspomaganie wentylacji, wysokie ryzyko powikłań ortopedycznych, takich jak często bolesne przykurcze i skolioza oraz skróconą oczekiwaną długość życia.

Największa niezaspokojona potrzeba zdrowotna występuje w najniższych typach SMA, ponieważ ciężkość choroby jest w ich przypadku największa, ale również największe są szanse na najlepszą odpowiedź kliniczną. SMA typ 0 i 1 znacząco skraca długość życia chorych i ma znaczny wpływ na jego jakość. Często doprowadza do przedwczesnego zgonu lub trwałej niepełnosprawności, a przebieg choroby jest szybki.

Wraz z wprowadzeniem do refundacji bardzo drogiej interwencji, dostępność do leczenia tej grupy chorych uległa radykalnej poprawie. W Polsce od 1 stycznia 2019 roku jest dostępna jedna opcja terapeutyczna finansowana ze środków publicznych tj. Spinraza (nusinersen). Nieodpłatne leczenie nusinersenem jest dostępne dla wszystkich chorych w Polsce (niezależnie od rodzaju SMA i stopnia zaawansowania tej choroby). Terapia ta jednak nie prowadzi do pełnego wyleczenia. Pacjent do końca życia musi przyjmować dawkę podtrzymującą leku. Potrzeba powtórnych nakładów lędzwiowych może być utrudniona, ponieważ u pacjentów z SMA może rozwinąć się skolioza,

przykurcze i często wymagają one operacji kręgosłupa w celu utrzymania przeżycia i funkcji oddechowych. Punkcja lędźwiowa może także wiązać się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych swoistych dla tego sposobu podania leku, w tym poważnych zakażeń OUN.

Nusinersen pod względem bezpieczeństwa wymaga monitorowania klinicznego, podobnie jak Zolgensma.

Chociaż opcja terapeutyczna jaką jest Spinraza, częściowo realizuje cel terapeutyczny w danym wskazaniu i charakteryzuje się zadowalającym profilem bezpieczeństwa, stanowiąc jeden ze standardów postępowania w danym wskazaniu zgodnie z aktualnymi wytycznymi postępowania, to nie wszyscy pacjenci odpowiadają na leczenie nusinersenem.

Zauważono również brak alternatywnej opcji leczenia pacjentów niekwalifikujących się do programu leczenia SMA z użyciem leku Spinraza.

Utracone lata życia (YLL), współczynnik na 100 tys.:

- Ogółem: 30,09 (95%CI: 25,24; 35,51)
- Kobiety: 27,61 (95%CI: 21,72; 34,84)
- Mężczyźni: 32,73 (95%CI: 25,64; 41,03)

DALY – lata życia skorygowane niepełnosprawnością, współczynnik na 100 tys.:

- Ogółem: 31,23 (95%CI: 26,31; 36,64)
- Kobiety: 28,78 (95%CI: 22,76; 36,02)
- Mężczyźni: 33,84 (95%CI: 26,64; 42,03)

4. Wielkość populacji docelowej

4.1. Szacowanie wielkości populacji

W Polsce rozpowszechnienie rdzeniowego zaniku mięśni nie jest dokładnie znane. W dostępnych źródłach szacuje się, że liczba pacjentów z SMA zawiera się w przedziale około 720 – 1 000 chorych. Co roku rodzi się około 45–55 dzieci, u których w pewnym momencie życia pojawi się rdzeniowy zanik mięśni, a 30–40 z nich będzie miało ostrą postać SMA. Rocznie chorobę rozpoznaje się u ok. 50 dzieci.^{12, 13}

SMA typu 1 jest najpowszechniejszą postacią choroby, stanowiącą od 45% do 69% wszystkich przypadków.^{14, 15}

Zgodnie ze statystykami NFZ, w 2019 roku w programie lekowym „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” substancją czynną nusinersen leczono 442 pacjentów. Leczenie obejmowało 14 dzieci poniżej 1 roku życia, 127 osób w wieku od 1 do 6 roku życia oraz 128 dzieci w wieku 7 – 17 lat¹⁶. Pozostała liczba pacjentów obejmowała osoby dorosłe.

Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Zolgensma obejmuje 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.

Biorąc pod uwagę wskazania rejestracyjne, zgodnie z charakterystyką typów SMA, populację docelową stanowią zatem pacjenci z SMA typu 1, część pacjentów z SMA typu 2, a także osoby chorujące na typ 3 choroby, posiadające do 3 kopii genu SMN2.

Główne badanie rejestracyjne obejmowało pacjentów z typem 1 SMA z 1 lub 2 kopiami genu SMN2 (zgodnie z raportem EMA, do żadnego badania nie włączono ani jednego pacjenta z 1 kopią tego genu, pomimo, iż kryteria włączenia dopuszczały taką możliwość) i w wieku poniżej 6 miesięcy. Dodatkowe badania rejestracyjne obejmowały: pacjentów z bialleliczną mutacją genu SMN1 i dwiema kopiami SMN2 w wieku 6 miesięcy i młodszych (AVXS-101-CL-101); pacjentów z SMA typu 1, którzy zakończyli udział w badaniu AVXS-101-CL-101 (badanie AVXS-101-LT-001); pacjentów z bialleliczną mutacją genu SMN1 z przedobjawowym SMA typu 1 i dwiema kopiami SMN2 lub przedobjawowym SMA typu 2 z 3 kopiami genu SMN2 w wieku poniżej 6 tygodni w chwili podania leku (badanie AVXS-101-CL-304; badanie w toku); pacjentów z SMA typu 1, z bialleliczną mutacją genu SMN1, z jedną lub dwiema kopiami SMN2 w wieku poniżej 6 miesięcy (badanie AVXS-101-CL-302).

Biorąc pod uwagę kryteria włączenia pacjentów do badań rejestracyjnych, należy zaznaczyć, że uzyskane wyniki odnoszą się przede wszystkim do pacjentów z SMA typu 1 z bialleliczną mutacją genu SMN1 i dwiema kopiami genu SMN2 w wieku poniżej 6 miesiąca życia. Tylko jedno z badań, dotychczas nieukończonych, uwzględniało pacjentów z bialleliczną mutacją genu SMN1 i przedobjawową postacią SMA typu 1 z dwiema kopiami SMN2 oraz przedobjawowym SMA typu 2 z trzema kopiami SMN2 w wieku poniżej 6 tygodnia życia w chwili podania leku.

Dostępne dowody naukowe, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Zolgensma, odnoszą się zatem głównie do pacjentów z SMA typu 1 i dwiema kopiami genu SMN2. Ze względu na możliwość rozwoju ciężkiego fenotypu u pacjentów z większą liczbą kopii genu SMN2, EMA uwzględniła we wskazaniach rejestracyjnych również pacjentów posiadających do 3 kopii tego genu, bez określenia typu choroby i jedynie na podstawie ekstrapolacji uzyskanych wyników na tę populację. Mając na uwadze kryteria klasyfikacji SMA, populacja docelowa powinna dotyczyć pacjentów z SMA typu 1, część pacjentów z SMA typu 2, a także niewielką część pacjentów z 3 typem choroby.

Nie odnaleziono aktualnych polskich danych na temat zapadalności i chorobowości pacjentów z wyszczególnieniem typów SMA oraz dodatkowym określeniem genotypów. Na podstawie dostępnych danych oszacowano zatem prawdopodobną liczbę populacji docelowej. Nie jest wiadome, czy leczenie obejmie tylko pacjentów nowo zdiagnozowanych, czy również pacjentów obecnie już leczonych preparatem Spinraza. Nie były

¹² <https://www.fsma.pl/rdzeniowy-zanik-miesni/>, [dostęp: 28.12.2020].

¹³ <https://www.fsma.pl/rdzeniowy-zanik-miesni/jak-czeste-jest-sma/>, [dostęp: 14.01.2021].

¹⁴ Jedrzejowska M., et al., Incidence of spinal muscular atrophy in Poland—more frequent than predicted? *Neuroepidemiology*, 2010; 34: 152-157.

¹⁵ Assessment report, Zolgensma International non-proprietary name: onasemnogene abeparovector, EMA, 26 March 2020, p.12.

¹⁶ <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2017-01&S.DateTo=2019-12&S.DrugProgram=&S.ActiveSubstance=nusinersen&S.AgeGroup=&S.Gender=>, [dostęp 19.01.2021].

przeprowadzone badania kliniczne na pacjentach przyjmujących początkowo Spinrazę, a później Zolgensmę, zatem nie wiadomo, czy kwalifikacja do leczenia genowego pacjentów wcześniej leczonych nusinersenem byłaby możliwa, a jeśli tak to na jakich zasadach. W badaniu LT-00, po uprzednim podaniu pacjentom leku Zolgensma (podczas badania AVXS-101-CL-101) włączono do leczenia nusinersen. Leczenie nusinersenem rozpoczęto na prośbę rodziców, aby sprawdzić, czy dzieci mogą osiągnąć dodatkowe korzyści z terapii skojarzonej. Biorąc pod uwagę wyszczególnione niepewności, należy mieć na uwadze, że przedstawione oszacowania mogą stanowić jedynie orientacyjną informację na temat wielkości populacji docelowej.

Wielkość populacji docelowej została oszacowana na podstawie zapadalności na SMA z uwzględnieniem pacjentów objętych leczeniem nusinersenem, zgodnie z dostępnymi danymi NFZ. W oszacowaniu przyjęto odsetki poszczególnych typów SMA według wyników badania dotyczącego zapadalności na tę chorobę w populacji polskiej: typ 1 – 69% przypadków; typ 2 – 12% przypadków; typ 3 – 19% przypadków.¹⁷ Podane udziały procentowe nie uwzględniają pacjentów z typem 0 i 4, co należy traktować jako dodatkowe ograniczenie oszacowania.

Liczba nowych przypadków rocznie wynosi 50, w tym poszczególne typy SMA:

- SMA typu 1: ok. 35;
- SMA typu 2: ok. 6;
- SMA typu 3: ok. 10.

Liczba pacjentów obecnie leczonych nusinersenem w wieku 0 – 6 lat (statystyki NFZ za rok 2019) wynosi 141.

Przyjęty zakres wieku 0 – 6 lat dla pacjentów, którzy mogliby zostać objęci leczeniem wynika z klasyfikacji typów SMA ze względu na wiek pojawienia się objawów oraz zaleceń wytycznych, które wskazują, że leczenie preparatem Zolgensma pacjentów o wadze powyżej 13,5 kg jest uzasadnione jedynie w szczególnych przypadkach. Zgodnie z siatkami centylowymi WHO, waga 13,5 kg znajduje się w normie dla dziecka (waga dla danego wieku znajdująca się między 3. i 97. centylem na siatce) w wieku maksymalnie 53 miesiące w przypadku chłopców oraz 56 miesięcy w przypadku dziewczynek (minimalna waga dla maksymalnego wieku – 3. centyl).¹⁸ Dostępne dane NFZ nie pozwalają na wydzielenie przybliżonej liczby pacjentów o wadze nieprzekraczającej 13,5 kg ze sprawozdanej grupy wiekowej 0 – 6 lat.

Z uwagi na to, iż lek jest przyjmowany jednorazowo, pacjenci którym podano Zolgensma w pierwszym roku, nie wchodzi do populacji w następnych latach.

Szacowana populacja wynosi:

Liczba osób leczonych rocznie: maksymalnie 50 (liczba wszystkich nowych przypadków rocznie, bez względu na typ choroby). Biorąc pod uwagę populację zgodną z głównym badaniem rejestracyjnym (typ 1 SMA) – ok. 35 przypadków.

Szacowana populacja w pierwszym roku: maksymalnie 191 pacjentów (wariant zakładający wszystkie nowe przypadki bez względu na typ choroby oraz wszystkich pacjentów obecnie leczonych nusinersenem w wieku 0 – 6 lat). Ze względu na przyjęte założenia, wskazania rejestracyjne, a przede wszystkim populację z badań rejestracyjnych, należy oczekiwać znacznie mniejszej liczby pacjentów.

Szacowana populacja w drugim roku i kolejnych latach: maksymalnie 50 (liczba wszystkich nowych przypadków rocznie, bez względu na typ choroby; lek podawany jednorazowo – pacjenci, którzy przyjęli lek w danym roku nie przechodzą do kolejnego).

Z uwagi na to, że „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2022”, został rozszerzony o badanie w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) liczba osób leczonych rocznie może ulec zmianie. Objęcie noworodków badaniami przesiewowymi w kierunku SMA może spowodować, że w wyniku częstszej niż do tej pory diagnostyki, wzrośnie liczba szacowanej populacji kwalifikowanej do leczenia.

4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Zapadalność: ok. 50 przypadków rocznie dla wszystkich typów SMA w tym:

- SMA typu 1: ok. 35;
- SMA typu 2: ok. 6;

¹⁷ Jedrzejowska M., et al., Incidence of spinal muscular atrophy in Poland—more frequent than predicted? *Neuroepidemiology*, 2010; 34: 152-157.

¹⁸ <https://www.centyl.pl/> [dostęp: 11.02.2021]

-
- SMA typu 3: ok. 10.

Chorobowość: w skali kraju aktualnie ok. 720 – 1 000 pacjentów.

Liczba pacjentów obecnie leczonych nusinersenem w wieku 0 – 6 lat (statystyki NFZ za rok 2019) wynosi 141.

Ze względu na duże niepewności związane z określeniem kryteriów kwalifikacji do leczenia ocenianym lekiem, należy zaznaczyć, że podane oszacowania mogą odbiegać od rzeczywistej wielkości potencjalnej populacji docelowej.

5. Jakość dowodów naukowych

5.1. Opis badań rejestracyjnych leku

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wyłączenia	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
AVXS-101-CL-303, (NCT03306277)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306277?term=NCT03306277&draw=2&rank=1	Avexis, Inc.	badanie jednoramienne	Badanie III fazy oceniające zastosowanie podawanej dożylnie pojedynczej dawki terapeutycznej ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) onasemnogenu abeparwoneku: <ul style="list-style-type: none"> • nierandomizowane; • wieloośrodkowe; • open-label; • jednoramienne. 	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund w 18 miesiącu życia; • event-free survival, tj. przeżycie lub brak konieczności stałej wentylacji w 14 miesiącu życia. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zdolność do rozwoju (pacjent nie otrzymuje odżywiania za pomocą mechanicznego wsparcia lub innej metody nie doustnej; zdolność tolerowania rzadkich płynów, co wykazano 	Z 22 pacjentów włączonych do badania, trzech pacjentów przerwało udział w badaniu, przy czym u dwóch wystąpiło zdarzenie (zgon lub stała wentylacja).	<u>Główne kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z SMA typu 1, spełniający następujące kryteria: diagnoza SMA na podstawie badań genetycznych – bialleliczna mutacja SMN1 (delecja lub mutacje punktowe) oraz 1 lub 2 kopie genu SMN2 (włączając znaną mutację modyfikatora genu SMN2 (c.859G>C)); • pierwszych trzech zrekrutowanych uczestników musi spełniać kryteria populacji ITT (<i>Intent-To-Treat</i>); • wiek pacjentów < 6 miesięcy (<180dni) w momencie podania leku; • wykonana ocena zdolności polykania, przed podaniem leku. 	Podanie pojedynczej dawki terapeutycznej ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) onasemnogenu abeparwoneku	22 pacjentów	18 miesięcy, (14 miesięcy – punkt czasowy dla przeżycia wolnego od zdarzeń tj. zgon lub stała wentylacja)

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wyłączenia	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
					<p>w formalnym teście połykania; pacjent utrzymuje wagę);</p> <ul style="list-style-type: none"> niezależność od wspomaganie wentylacji (brak codziennego wspomaganie/ używania respiratora w wieku 18 miesięcy, z wyłączeniem ostrej, odwracalnej choroby i wentylacji okołoperacyjnej, poprzez ocenę rzeczywistych danych dotyczących użytkowania zarejestrowanych z urządzenia (urządzenie Phillips Trilogy BiPAP)). 		<p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza, planowana lub spodziewana operacja/zabieg naprawy skoliozy w okresie oceny badania; niekorzystny wyn k pulsoksymetrii (wysycenie tlenem podczas badania przesiewowego <96%), natomiast gdy pacjent jest w stanie czuwania lub śpi bez dodatkowego tlenu lub wspomaganie oddychania lub na wysokości > 1000 m, wysycenie tlenem <92%; <p>*Nasylenie pulsoksymetryczne może spaść do <96% po badaniu przesiewowym, pod warunkiem, że saturacja nie zmniejszy się o ≥ 4 punkty procentowe</p> <ul style="list-style-type: none"> tracheostomia lub konieczność nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji średnio ≥6 godzin dziennie przez 7 dni przed wizytą przesiewową; uczestnicy z objawami aspiracji/niezdolności do tolerowania niezagęszczonych 			

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wyłączenia	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
AVXS-101-CL-101, (NCT02122952)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02122952?term=NCT02122952&draw=2&rank=1	Avexis, Inc.	badanie jednoramienne	<p>Badanie I fazy u pacjentów z SMA typu 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nierandomizowane; • open-label; • badanie jednoramienne; • jednoosobowe. <p>Badanie obejmowało 2 kohorty dawkowania sekwencyjnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kohorta 1 (mała dawka): $6,7 \times 10^{13}$ vg/kg (3 pacjentów); • kohorta 2: $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg (12 pacjentów). 	<p><u>I etap (zgodnie z EPAR)</u></p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wymaganie pomocy oddechowej przez ≥ 16 godzin na dobę (w tym dwupoziomowe dodatkowe ciśnienie w drogach oddechowych [BiPAP]) w sposób ciągły przez ≥ 2 tygodnie przy braku ostrego odwracalnego stanu choroby, z wyłączeniem wentylacji okolooperacyjnej; • wystąpienie zgonu; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku testu zaburzeń nerwowo-mięśniowych (CHOP-INTEND) w stosunku do wartości wyjściowej (ocena co miesiąc 	<p><u>Liczba pacjentów</u> : 15</p> <p>Kohorta 1: n=3</p> <p>Kohorta 2: n=12</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie SMA z bialleliczną mutacją genu SMN1 (delecja lub mutacja punktowa) z dwoma kopiami genu SMN2 i wykluczeniem modyfikacji c.859G>C w eksonie 7; • pacjenci w wieku 6 miesięcy i młodszy; z początkiem choroby do 6 miesięcy życia; • hipotonia w ocenie klinicznej z opóźnieniem zdolności motorycznych, słabą kontrolą głowy, postawą okrągłego ramienia i nadmierną ruchliwością stawów. <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z mianami przeciwciał anty-AAV9 > 1:50, jak określono w teście immunologicznym wiązania ELISA; • pacjent z objawami 	<p>Podanie dawki onasemnogenu abeparwonek</p> <ul style="list-style-type: none"> • kohorta 1 (mała dawka): $6,7 \times 10^{13}$ vg/kg (3 pacjentów); • kohorta 2: $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg (12 pacjentów). 	15 pacjentów	2 lata

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wyłączenia	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
					<p>w pierwszym roku i kwartalnie w drugim roku);</p> <ul style="list-style-type: none"> osiągnięcie poprawy kamieni miłowych dotyczących etapów rozwojowych w zakresie funkcji motorycznych zostało określone przez zewnętrznego recenzenta. <p><i>II etap (zgodnie z clinicaltrials.gov)</i></p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> określenie bezpieczeństwa na podstawie wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, definiowanej jako wystąpienie jakiegokolwiek nieprzewidzianego zdarzenia niepożądanego w stopniu III lub wyższym, związanego z przyjmowaniem leku, 		<p>aspiracji wywołanej z testu polykana i niechętny do stosowania metody alternatywnej do karmienia doustnego.</p>			

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/ wyłączenia	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
					<p>objawiającego się klinicznie i wymagającego leczenia (ramy czasowe: 2 – letnia obserwacja).</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wymaganie pomocy oddechowej przez ≥ 16 godzin na dobę w sposób ciągły przez ≥ 2 tygodnie przy braku ostrego odwracalnego stanu choroby, z wyłączeniem wentylacji okołoperacyjnej (ramy czasowe: 24 miesiące po podaniu leku); wystąpienie zgonu (ramy czasowe: 24 miesiące po podaniu leku); określenie stopnia zaburzeń nerwowo-mięśniowych dla niemowląt, zgodnie z testem CHOP-INTEND (badanie stanu wyjściowego 					

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wyłączenia	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
					<p>i 24 miesiące po podaniu leku).</p> <p><u>Pozostałe :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena poprawy funkcji motorycznych dotyczących etapów rozwojowych, w szczególności osiągnięcia zdolności samodzielnego siedzenia przez co najmniej 30 sekund, (ocenione przez fizjoterapeutę i potwierdzone przez niezależnego recenzenta wideo). 					
AVXS-101-LT-001 (NCT03421977)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03421977?term=NCT03421977&draw=2&rank=1	Novartis Pharmaceuticals	Badanie obserwacyjne	Długoterminowe, obserwacyjne, kontrolne badanie dotyczące bezpieczeństwa pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym AVXS-101-CL-101 genowej terapii zastępczej onasemnogene	<p><u>Pierwszorządowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> długoterminowe bezpieczeństwo (obserwacja przez 15 lat) ocena częstości występowania SAE (<i>Serious Adverse Events</i>) i zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu. 	<p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>13 (3 z kohorty 1 i 10 z kohorty 2 badania AVXS-101-CL-101)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjent, który otrzymał onasemnogene abeparvovec w badaniu klinicznym AVXS-101-CL-101, genowej terapii zastępczej w SMA typu 1; rodzic/opiekun prawny pacjenta wyrazi świadomą zgodę, będzie przestrzegać procedur badania 	<p>Ciągle monitorowana niebezpieczeństwa przez okres do 15 lat</p> <p>Pacjenci będą wracać co roku na kontrolne wizyty studyjne przez pięć lat, a następnie będą się kontaktować</p>	13 pacjentów	15 lat

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wyłączenia	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
				abeparvovec-xioi, w leczeniu SMA typu 1; Czas trwania: przewidziany na 15 lat, badanie nadal trwa.			i harmonogramu wizyt. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> brak zgody opiekuna na uczestniczenie pacjenta w długoterminowym badaniu uzupełniającym dotyczącym bezpieczeństwa. 	telefonicznie co roku przez dziesięć lat. Dodatkowo wymagane będzie przesłanie dokumentacji pacjenta od lokalnego lekarza podstawowej opieki zdrowotnej i/lub neurologa w połączeniu z corocznymi wizytami badawczymi i kontaktami telefonicznymi do wglądu badacza.		
AVXS-101-CL-304 (NCT03505099)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505099?term=NCT03505099&draw=2&rank=1	Avexis, Inc.	badanie jednoramienne	Badanie III fazy, oceniające zastosowanie pojedynczej dawki dożyłnej AVXS-101 (1,1 × 10 ¹⁴ vg/kg). <ul style="list-style-type: none"> jednoramienne; wieloośrodkowe; open-label. Czas trwania: w trakcie (nadal trwa).	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> siedzenie bez podparcia przez 30 sekund (do 18 miesiąca) – kohorta 1; zdolność do stania bez podparcia przez co najmniej 3 sekundy (do 24 miesiąca) – kohorta 2; *zniesiony do zdolności do 	<u>Liczba pacjentów</u> <ul style="list-style-type: none"> kohorta 1: n=14 – 2 kopie genu SMN2; kohorta 2: n=15 – 3 kopie genu SMN2; kohorta 3: n=1 – 4 kopie genu SMN2. 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≤ 6 tygodni w momencie podania leku; zdolność połykania rozcieńczonych płynów, wykazana przez formalny test połykania przyłóżkowy; złożony potencjał czynnościowy mięśni (PAMC) ≥ 2 mV na początku badania, zostanie przeprowadzony scentralizowany 	Zastosowanie pojedynczej dawki dożyłnej AVXS-101 (1,1 × 10 ¹⁴ vg/kg).	30 pacjentów	2 lata

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wyłączenia	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
					<p>poprawy funkcji motorycznych, niezgodna z historią naturalną SMA (do 36 miesięcy) tj. osiągnięcie wyniku w podtestach Bayley V.3 Gross i Fine Motor w zakresie 1,5 odchylenia standardowego o chronologicznego standardu odniesienia – kohorta 3.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p>a) dla kohorty 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie i niewymagane stałej wentylacji przy braku ostrej choroby i w okresie okołoperacyjnym (14 miesięcy); • utrzymanie masy ciała na poziomie trzeciego percentyla lub powyżej bez konieczności wspomagania żywienia innymi metodami niż żywienie 		<p>przegląd danych PAMC;</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ciążowy 35-42 tygodnie. • Przedobjawowe SMA typu 1 z bialleliczną delecją genu SMN1 i następującymi cechami: <ul style="list-style-type: none"> o 2 kopie genu SMN2; • Przedobjawowe SMA typu 2 z bialleliczną delecją genu SMN1 i następującymi cechami: <ul style="list-style-type: none"> o 3 kopie genu SMN2; <p>(od września 2018 zawieszony nabór przedobjawowych pacjentów z 4 kopiami genu SMN2);</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • masa ciała na wizycie przesiewowej <2 kg; • hipoksemia (wysycenie tlenem <96% w stanie czuwania lub snu bez dodatkowego tlenu lub wspomaganie oddychania) oceniona podczas wizyty przesiewowej; • wszelkie objawy kliniczne podczas 			

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/ wyłączenia	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
					<p>doustne/mechaniczne podczas dowolnej wizyty (do 18 miesięcy);</p> <p>b) dla kohorty 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdolność do samodzielnego chodzenia (możliwość wykonania co najmniej pięciu kroków, wykazując koordynację i równowagę) podczas dowolnej wizyty (do 24 miesięcy). 		<p>wizyty przesiewowej lub bezpośrednio przed podaniem, które silnie sugerują SMA (np. fasykulacja języka, hipotonia, arefleksja);</p> <ul style="list-style-type: none"> • tracheostomia lub bieżące zastosowanie profilaktyczne/wymóg nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji w dowolnym momencie i przez dowolny czas przed badaniem przesiewowym lub w trakcie okresu przesiewowego; • pacjenci z objawami aspiracji/niezdolności do tolerowania niezagęszczonych płynów na podstawie formalnego testu połknięcia wykonanego w ramach badań przesiewowych lub pacjenci odżywiani w inny sposób niż doustnie; • leczenie SMA badanym lub dostępnym na rynku produktem, w tym 			

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/ wyłączenia	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
							<p>nusinersenem, (obejmuje to wszelkie historie terapii genowej, w tym uprzednie leczenie antysensownymi oligonukleotydami i lub przeszczep komórek);</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, których waga do wieku jest poniżej trzeciego percentyla w oparciu o standardy wzrostu dzieci Światowej Organizacji Zdrowia (WHO); • występowanie poważnych chorób niezwiązanych z drogami oddechowymi, wymagających leczenia systemowego i/lub hospitalizacji w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym; • zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające pomocy medycznej, interwencji medycznej lub zwiększenia opieki wspomagającej w jakikolwiek 			

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/ wyłączenia	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
							<p>sposób w ciągu 4 tygodni przed podaniem dawki;</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejszy, planowany lub spodziewany poważny zabieg chirurgiczny, w tym chirurgiczna korekcja skoliozy w okresie oceny badania; jednoczesne stosowanie któregośkolwiek z następujących leków: leki stosowane w leczeniu miopatii lub neuropatii, leki stosowane w leczeniu cukrzycy lub trwające leczenie immunosupresyjne, plazmafereza, leki immunomodulujące, takie jak adalimumab, terapia immunosupresyjna w ciągu 4 tygodni przed terapią zastępczą (np. kortykosteroidy), cyklosporyna, takrolimus, metotreksat, cyklofosfamid, immunoglobulina dożylna, rytuksymab); 			

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wyłączenia	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
							<ul style="list-style-type: none"> miano przeciwciał anty AAV9 > 1:50 określone w teście immunologicznym wiązania enzymów (ELISA). 			
AVXS-101-CL-302 (NCT03461289)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461289?term=NCT03461289&draw=2&rank=1	Avexis, Inc.	badanie jednoramienne	Badanie III fazy z jedną grupą, oceniające zastosowanie podawanej dożylnie pojedynczej dawki terapeutycznej ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) onasemnogenu abeparwoweku: <ul style="list-style-type: none"> open-label; wieloośrodkowe; badanie jednoramienne; Czas trwania: 2,5 roku.	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> siedzenie bez podparcia przez co najmniej 10 sekund (do 18 miesiąca życia). <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie (do 14 miesiąca życia); * dotyczą pacjentów z SMA typu 1, którzy są homozygotyczni i ujemni pod względem SMN1 ekson 7 i mają 2 kopie SMN2 bez modyfikatora genetycznego SMN2. 	Z 33 pacjentów włączonych do badania jeden pacjent zmarł. Natomiast jeden pacjent nie był włączony do populacji ITT, ponieważ w momencie rozpoczęcia leczenia przekroczył wiek 180 dni.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z SMA typu 1 z bialleliczną mutacją SMN1 (mutacje delecyjne lub punktowe) z jedną lub dwiema kopiami SMN2 (w tym znaną mutacją modyfikującą genu SMN2 (c.859G>C)); wiek <6 miesięcy (<180 dni) w momencie podania leku; zdolność polykania rozcieńczonych płynów, wykazana przez formalny test polykania w celu natychmiastowej oceny. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza, planowana lub spodziewana operacja/zabieg naprawczy skoliozy przed 18. miesiącem życia; stosowanie inwazyjnego wspomaganie 	Zastosowanie podawanej dożylnie pojedynczej dawki terapeutycznej ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) onasemnogenu abeparwoweku.	33 pacjentów	2,5 roku

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/ wyłączenia	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
							<p>wentylacji (tracheotomia z dodatnim ciśnieniem) lub pulsoksymetria <95% saturacji podczas badania przesiewowego;</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie lub wymóg nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji przez 12 lub więcej godzin dziennie w ciągu dwóch tygodni przed podaniem; • pacjent z objawami aspiracji wyn kających z testu polykania lub którego waga do wieku spadła poniżej 3 centyla w oparciu o standardy wzrostu dzieci Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i nie chce stosować metody alternatywnej do karmienia doustnego; • udział w niedawnym badaniu klinicznym dotyczącym leczenia SMA (z wyjątkiem obserwacyjnych badań kohortowych lub badań 			

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/ wyłączenia	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
							nieinterwencyjny h) lub otrzymanie badanego lub dostępnego na rynku związku, produktu lub terapii podawanej z zamiarem leczenia SMA (np. nusinersen, kwas walproinowy) w dowolnym czasie przed rozpoczęciem tego badania.			

Źródło: Opracowanie własne, na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=&term=Zolgensma&cntry=&state=&city=&dist=>, [dostęp: 11.01.2021].

5.2. Aktualnie prowadzone badania zarejestrowane dla ocenianego leku

Tabela 7. Wyniki wyszukiwania badań oceniających Zolgensma w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

Nr identyfikacyjny	Źródło	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04174157	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04174157?term=NCT04174157&draw=2&rank=1	Prospektywny, długoterminowy rejestr pacjentów z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (SMA).	Metodyka: <ul style="list-style-type: none"> • badanie obserwacyjne [rejestr pacjentów]; • badanie prospektywne. Cel: utworzenie rejestru pacjentów z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (SMA).	Data rozpoczęcia: 25.09.2018 Data zakończenia: 30.06.2038 Sponsor: AveXis, Inc. United BioSource, LLC Liczba uczestników: 500 Status: rekrutujący
NCT04042025	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04042025?term=NCT04042025&draw=2&rank=1	Długoterminowe badanie kontrolne 4 fazy, pacjentów z badań klinicznych, którzy otrzymali AVXS-101.	Metodyka: <ul style="list-style-type: none"> • badanie kliniczne fazy 4; • badanie obserwacyjne; • open label. Cel: ciągle monitorowanie bezpieczeństwa, skuteczności i trwałości odpowiedzi na leczenie onasemnogene abeparvovec-xioi.	Data rozpoczęcia: 10.02.2020 Data zakończenia: 29.12.2035 Sponsor: Novartis Pharmaceuticals Liczba uczestników: 308 Status: Rejestracja na zaproszenie (pacjenci kwalifikowani po badaniach macierzystych).
NCT03381729	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03381729?term=NCT03381729&draw=2&rank=1	Otwarte badanie 1 fazy, porównujące dawki AVXS-101 dla pacjentów siedzących, ale nie poruszających się, cierpiących na rdzeniowy zanik mięśni.	Metodyka: <ul style="list-style-type: none"> • badanie kliniczne 1 fazy; • nierandomizowane; • open label. Cel: Celem tego badania jest ocena bezpieczeństwa i tolerancji dooponowego podania onasemnogenu abeparvovec-xioi u niemowląt i dzieci z rdzeniowym zanikiem mięśni z trzema kopiami SMN2 i delecją SMN1.	Data rozpoczęcia: 14.12.2017 Data zakończenia: 01.06.2021 Sponsor: Novartis Pharmaceuticals Liczba uczestników: 51 Status: Zawieszone
NCT03837184	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03837184?term=NCT03837184&draw=2&rank=1	Badanie kliniczne zastosowania jednorazowej dawki genu AVXS-101 we wlewie dożylnym u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni typu 1 z 1 lub 2 kopiami SMN2.	Metodyka: <ul style="list-style-type: none"> • badanie kliniczne 3 fazy; • jednoramienne; • open label. Cel: ocena skuteczności onasemnogenu abeparvovec-xioi poprzez określenie odsetka uczestników z objawowym SMA typu 1, którzy osiągają zdolność siedzenia bez pomocy, przez co najmniej 10 sekund w wieku 18 miesięcy.	Data rozpoczęcia: 15.05.2019 Data zakończenia: 22.06.2021 Sponsor: Novartis Pharmaceuticals, PRA Health Sciences Liczba uczestników: 2 Status: Aktywny, nierekrutujący

Źródło: Opracowanie własne, na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=&term=Zolgensma&cntry=&state=&city=&dist=>, [dostęp: 03.02.2021].

W Tabeli 7 nie uwzględniono dwóch aktualnie trwających badań AVXS-101-LT-001 i AVXS-101-CL-304, ponieważ zostały one opisane w Tabeli 6, dotyczącej badań rejestracyjnych dla leku Zolgensma, ze względu na ujęcie ich w raporcie EMA, jako dodatkowych badań rejestracyjnych.

5.3. Opis komparatora

W badaniach nie zastosowano komparatora.

Wyniki badań klinicznych nad ocenianym produktem leczniczym porównano do wyników dla kohorty historycznej z badania PNCR (ang. *The Paediatric Neuromuscular Clinical Research*), w której nie zastosowano aktywnego leczenia i obserwowano naturalny przebieg choroby. Kohorta składała się z 23 pacjentów z początkiem choroby ≤ 6 miesiąca życia z białeleliczną delecją w genie SMN1 i dwiema kopiami genu SMN2, dla których dostępne były dane na temat rekrutacji (retrospektywne i prospektywne) w bazie PNCR, zawierającej wyniki badania 337 pacjentów z jakąkolwiek postacią SMA, poddanych obserwacji w trzech dużych ośrodkach. Baza danych PCNR zawiera również dane dotyczące pacjentów z 3 kopiami SMN2, które nie zostały uwzględnione w kohorcie historii naturalnej PCNR, ale zostały wykorzystane do porównania w badaniu CL-304. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu PNCR były wiek w chwili zgonu i wiek w momencie wystąpienia zdarzenia zdefiniowanego jako zgon lub konieczność nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji co najmniej 16 godzin/dobę przez co najmniej 14 dni bez ostrej odwracalnej choroby lub wentylacji okołoperacyjnej (jako surogat zgonu). W badaniu uzyskano także wyniki testu CHOP-INTEND oraz wyniki dotyczące osiągnięcia kamieni milowych rozwoju ruchowego.

Wyniki obserwacji naturalnego przebiegu choroby w porównawczej kohorcie historycznej z badania NeuroNext, obejmującej 16 pacjentów z SMA typu 1 z białeleliczną delecją w genie SMN1 i dwiema kopiami genu SMN2 zostały wykorzystane jako dodatkowa kohorta kontrolna do analiz eksploracyjnych w badaniu CL-101. Badanie NeuroNext było podłużnym, wieloośrodkowym, prospektywnym badaniem naturalnego przebiegu choroby, do którego włączono 26 niemowląt z SMA w wieku poniżej 6 miesiąca życia, trwającym 21 miesięcy i przeprowadzonym w 14 ośrodkach w ramach sieci NeuroNext Network. W badaniu oceniono funkcje motoryczne niemowląt mierzone metodą CHOP-INTEND, uzyskano także wyniki pomiaru złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśni. Punkt końcowy definiujący przeżycie w badaniu CL-101 nie zostało uchwycone w badaniu NeuroNext; przeżycie w programie NeuroNext zdefiniowano jako przeżycie bez tracheostomii.

Odwolanie się do pacjentów z historii naturalnej, może wykazywać zawyżony efekt terapeutyczny leku, ponieważ badani pacjenci z SMA typ 1 bez zastosowanego leczenia żyją krótko, przeważnie do ok. 2 lat.

Porównanie z przebiegiem naturalnym choroby można uznać za niewystarczające z powodu dostępności alternatywnej technologii stosowanej w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni tj. nusinersen (Spinraza), która jest obecnie lekiem refundowanym w Polsce. Obok produktu leczniczego Zolgensma stanowi ona jedyną zarejestrowaną w ocenianym wskazaniu substancję leczniczą. W związku z powyższym, lek ten powinien stanowić komparator dla ocenianej technologii.

Ze względu na istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz brak badań bezpośrednio porównujących technologię alternatywną i ocenianą, należałoby przeprowadzić porównanie pośrednie, od którego odstąpiono ze względu na przyjętą metodologię szybkiej oceny w ramach niniejszego opracowania.

Jednak w związku z brakiem dowodów na długotrwałe utrzymywanie się skuteczności klinicznej (które jest kluczowe w analizowanej sytuacji) dla obu ocenianych technologii, wiarygodność takich analiz byłaby niska. Może stanowić uzasadnienie do odstąpienia od tego typu porównań w ramach jednej analizy. Możliwe mogłoby być jedynie porównanie wyników dwóch przeprowadzonych niezależnie analiz z uwzględnieniem wpływu heterogeniczności na niepewność oszacowań.

5.4. Punkty końcowe

Punkty końcowe w głównym badaniu AVXS-101-CL-303, odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Event-free survival, tj. przeżycie lub brak konieczności stałej wentylacji w 14 miesiącu życia.
- Jakości życia: Brak.
- Bezpieczeństwa: Brak
- Wyleczenia: Brak.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund w 18 miesiącu życia.
 - Niezależność od wspomaganie wentylacji (brak codziennego wspomaganie/używania respiratora w wieku 18 miesięcy).

- o Zdolność do rozwoju (pacjent nie otrzymuje odżywiania za pomocą mechanicznego wsparcia lub innej metody nie doustnej; zdolność tolerowania rzadkich płynów, co wykazano w formalnym teście połknięcia; pacjent utrzymuje wagę).

Punkty końcowe w pozostałych badaniach rejestracyjnych, odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - o Przeżycie (AVXS-101-CL-302).
 - o Przeżycie i niewymaganie stałej wentylacji (AVXS-101-CL-304).
 - o Wystąpienie zgonu (AVXS-101-CL-101).
- Jakości życia: Brak.
- Bezpieczeństwa:
 - o Wystąpienie jakiegokolwiek nieprzewidzianego zdarzenia niepożądanego w stopniu III lub wyższym, związanego z przyjmowaniem leku, które objawia się objawami klinicznymi i wymaga leczenia (AVXS-101-CL-101).
 - o Ocena częstości występowania SAE (Serious Adverse Events) i zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AVXS-101-LT-001).
- Wyleczenia: Brak.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - o Siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund (AVXS-101-CL-101; AVXS-101-CL-304).
 - o Wymaganie pomocy oddechowej przez ≥ 16 godzin na dobę (AVXS-101-CL-101).
 - o Zdolność do stania bez podparcia przez co najmniej 3 sekundy (AVXS-101-CL-304).
 - o Zmiana wyniku testu zaburzeń nerwowo-mięśniowych (CHOP-INTEND) w stosunku do wartości wyjściowej (AVXS-101-CL-101).
 - o Osiągnięcie poprawy kamieni milowych, dotyczących etapów rozwojowych w zakresie funkcji motorycznych (AVXS-101-CL-101).
 - o Zdolność do samodzielnego chodzenia (min. 5 kroków) (AVXS-101-CL-304).
 - o Utrzymanie masy ciała na poziomie trzeciego percentyla lub powyżej bez konieczności wspomagania żywienia (AVXS-101-CL-304).
 - o Siedzenie bez podparcia przez co najmniej 10 sekund (AVXS-101-CL-302).

5.5. Ocena jakości badania

Przeprowadzono ocenę jakości badania CL-303, jako badania głównego oraz badania CL-101, z wykorzystaniem skali NICE, służącej do oceny badań jednoramiennych.

Tabela 8. Ocena jakości badania CL-303 na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych

Pytanie	CL-303
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Nie
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Nie
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	5/8

Źródło: Opracowanie własne.

Na podstawie skali NICE, badanie CL-303 uzyskało 5 na 8 możliwych punktów.

Tabela 9. Ocena jakości badania CL-101 na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych

Pytanie	CL-101
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Nie
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Tak
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8

Źródło: Opracowanie własne.

Na podstawie skali NICE, badanie CL-101 uzyskało 7 na 8 możliwych punktów.

5.5.1. Ocena innych elementów jakości badania

- Finansowanie badań na dyspozycję podmiotu zlecającego.

5.5.2. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Krótki czas obserwacji w stosunku do oczekiwanego przeżycia w przypadku wyleczenia. Nie określono czasu utrzymywania się efektu klinicznego.
- Brak komparatora. Porównanie z naturalnym przebiegiem choroby.
- Część wyników badań pochodzi z badań 1 fazy.
- Mała liczebność próby.
- Brak zaślepienia.

5.5.3. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Brak komparatora. Porównanie z naturalnym przebiegiem choroby.
- Krótki czas obserwacji (konieczność przyjęcia założeń niezbędnych do ekstrapolacji).
- We wskazaniu rejestracyjnym szersza populacja niż w badaniu klinicznym.

5.6. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Wszystkie badania były jednoramienne, niezaślepienie i nierandomizowane. Efekt zdrowotny był porównywany do przebiegu choroby w kohorcie historycznej, co również może być pewnym ograniczeniem. Badania takie mają mniejsze znaczenie dla rzetelności wniosków wyciąganych na podstawie danych uzyskanych z badania i płynących z tego implikacji dla praktyki klinicznej.

Kryteria kwalifikacji w głównym badaniu rejestracyjnym (AVXS-101-CL-303) dotyczące cech genotypowych i wieku obejmowały pacjentów z SMA typu 1 z biallelicznymi mutacjami genu SMN1 i jedną lub dwiema kopiami SMN2 (włączając mutację modyfikatora genu (c.859G>C), w wieku poniżej 6 miesięcy oraz mających zdolność polykowania.

Główne kryteria kwalifikacji dotyczące cech genotypowych i wieku pacjentów w dodatkowych badaniach rejestracyjnych obejmowały:

- AVXS-101-CL-101: pacjentów z biallelicznymi mutacjami genu SMN1 i dwiema kopiami SMN2 (z wykluczeniem modyfikacji c.859G>C w eksonie 7), w wieku 6 miesięcy i młodszych;
- AVXS-101-LT-001: pacjentów z SMA typu 1, którzy zakończyli udział w badaniu AVXS-101-CL-101;

- AVXS-101-CL-304: pacjentów z bialleliczną mutacją genu SMN1 z przedobjawowym SMA typu 1 i dwiema kopiami SMN2 lub przedobjawowym SMA typu 2 z 3 kopiami genu SMN2 (od września 2018 zawieszony nabór pacjentów z 4 kopiami genu SMN2) w wieku poniżej 6 tygodniu w chwili podania leku;
- AVXS-101-CL-302: pacjentów z SMA typu 1, z bialleliczną mutacją genu SMN1, z jedną lub dwiema kopiami SMN2 (w tym znaną mutacją modyfikującą genu SMN2 (c.859G> C)), w wieku <6 miesięcy.

Główne kryteria wykluczenia w dodatkowych badaniach rejestracyjnych obejmowały:

- AVXS-101-CL-101: pacjentów z mianami przeciwciał anty-AAV9 >1:50 lub z objawami aspiracji wynikającymi z testu połykania;
- AVXS-101-LT-001: nieukończenie przez pacjenta udziału w badaniu AVXS-101-CL-101 lub brak zgody opiekuna na uczestniczenie pacjenta w długoterminowym badaniu uzupełniającym dotyczącym bezpieczeństwa;
- AVXS-101-CL-304: pacjentów z masą ciała na wizycie przesiewowej <2 kg; pacjentów u których występuje hipoksemia (wysycenie tlenem <96%), fasykulacja języka, hipotonia, arefleksja; pacjentów z tracheostomią albo stosujących nieinwazyjne wspomaganie wentylacji; pacjentów z objawami aspiracji/niezdolności do tolerowania niezagęszczonych płynów; pacjentów już leczonych AVXS-101 albo nusinersenem; pacjentów po przeszczepie komórek; pacjentów, których waga do wieku jest poniżej trzeciego percentyla; pacjentów z przebyłym zakażeniem górnych lub dolnych dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed podaniem dawki; pacjentów po poważnym zabiegu chirurgicznym, w tym chirurgicznej korekcji skoliozy albo planujących taki zabieg w okresie oceny badania; pacjentów jednocześnie stosujących określone leki (m.in. kortykosteroidy, cyklosporynę, takrolimus, metotreksat, cyklofosfamid, immunoglobulinę dożylną, rytuksymab, leki immunomodulujące albo preparaty związane z leczeniem miopatii, neuropatii, cukrzycy; podczas trwającego leczenia immunosupresyjnego, plazmaferezy itp.); pacjentów z mianem przeciwciał anty AAV9 >1:50;
- AVXS-101-CL-302: pacjentów z wcześniejszą lub planowaną operacją skoliozy przed 18. miesiącem życia; pacjentów stosujących inwazyjne wspomaganie wentylacji (tracheotomia z dodatnim ciśnieniem lub pulsoksymetria <95% saturacji); pacjentów stosujących nieinwazyjne wspomaganie wentylacji przez 12 lub więcej godzin dziennie w ciągu dwóch tygodni przed podaniem dawki; pacjentów z objawami aspiracji wynikającymi z testu połykania lub których waga do wieku spadła poniżej 3 centyla; pacjentów biorących udział w niedawnym badaniu klinicznym dotyczącym leczenia SMA (z wyjątkiem badań obserwacyjnych lub nieinterwencyjnych) albo, którzy otrzymali badany lek lub inny dostępny na rynku związek z zamiarem leczenia SMA (np. nusinersen, kwas walproinowy) w dowolnym czasie przed rozpoczęciem tego badania.

Liczba pacjentów włączonych do badań była niewielka, przez co może być utrudnione wnioskowanie statystyczne.

- AVXS-101-CL-303: 22 pacjentów;
- AVXS-101-CL-101: 15 pacjentów;
- AVXS-101-LT-001: 13 pacjentów;
- AVXS-101-CL-304: 30 pacjentów;
- AVXS-101-CL-302: 33 pacjentów.

Badania rejestracyjne opierały się na następujących punktach końcowych:

Punkty końcowe w głównym badaniu AVXS-101-CL-303, odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Event-free survival, tj. przeżycie lub brak konieczności stałej wentylacji w 14 miesiącu życia.
- Jakości życia: Brak.
- Bezpieczeństwa: Brak
- Wyleczenia: Brak.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund w 18 miesiącu życia.
 - Niezależność od wspomaganie wentylacji (brak codziennego wspomaganie/używania respiratora w wieku 18 miesięcy).

-
- o Zdolność do rozwoju (pacjent nie otrzymuje odżywiania za pomocą mechanicznego wsparcia lub innej metody nie doustnej; zdolność tolerowania rzadkich płynów, co wykazano w formalnym teście połknięcia; pacjent utrzymuje wagę).

Punkty końcowe w pozostałych badaniach rejestracyjnych, odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - o Przeżycie (AVXS-101-CL-302).
 - o Przeżycie i niewymaganie stałej wentylacji (AVXS-101-CL-304).
 - o Wystąpienie zgonu (AVXS-101-CL-101).
- Jakości życia: Brak.
- Bezpieczeństwa:
 - o Wystąpienie jakiegokolwiek nieprzewidzianego zdarzenia niepożądanego w stopniu III lub wyższym, związanego z przyjmowaniem leku, które objawia się objawami klinicznymi i wymaga leczenia (AVXS-101-CL-101).
 - o Ocena częstości występowania SAE (Serious Adverse Events) i zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AVXS-101-LT-001).
- Wyleczenia: Brak.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - o Siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund (AVXS-101-CL-101; AVXS-101-CL-304).
 - o Wymaganie pomocy oddechowej przez ≥ 16 godzin na dobę (AVXS-101-CL-101).
 - o Zdolność do stania bez podparcia przez co najmniej 3 sekundy (AVXS-101-CL-304).
 - o Zmiana wyniku testu zaburzeń nerwowo-mięśniowych (CHOP-INTEND) w stosunku do wartości wyjściowej (AVXS-101-CL-101).
 - o Osiągnięcie poprawy kamieni milowych, dotyczących etapów rozwojowych w zakresie funkcji motorycznych (AVXS-101-CL-101).
 - o Zdolność do samodzielnego chodzenia (min. 5 kroków) (AVXS-101-CL-304).
 - o Utrzymanie masy ciała na poziomie trzeciego percentyla lub powyżej bez konieczności wspomagania żywienia (AVXS-101-CL-304).
 - o Siedzenie bez podparcia przez co najmniej 10 sekund (AVXS-101-CL-302).

Badania nie koncentrowały się na jakości życia pacjentów, chociaż określone w nich punkty końcowe wpływają pośrednio na jakość życia.

Nie wszystkie badania zostały ukończone, część z nich nadal trwa (AVXS-101-CL-304 i AVXS-101-LT-001), albo niedawno się zakończyły (AVXS-101-CL-302), co nie pozwala na przedstawienie dokładnych wyników z części badań.

Każde z badań miało krótki czas obserwacji w stosunku do oczekiwanego przeżycia w przypadku wyleczenia. Istnieje możliwość, że osiągnięty efekt związany z badanymi punktami końcowymi byłby mniejszy, jeżeli badanie trwałoby dłużej.

Zastosowana terapia genowa powinna prowadzić do całkowitego wyleczenia, jednak nie zostało to potwierdzone w żadnym badaniu. Należy zaznaczyć, że najwyższą skuteczność zastępczej terapii genowej można byłoby osiągnąć przy zastosowaniu leku u pacjentów przedobjawowych, u których nie doszło do poważnych skutków choroby. Jedno z badań obejmowało takich pacjentów, jednak ze względu na niedawne zakończenie badania i krótki okres obserwacji, wyciągnięcie dokładnych wniosków nie jest możliwe. Zgodnie z założeniem, efekt działania leku powinien utrzymać się dożywotnio, lecz nie jest to pewne dopóki nie zostanie poznana rzeczywista długość życia pacjentów biorących udział w badaniach.

Porównywanie skuteczności działania leku do kohorty historycznej może zawyżać efekt leczenia. Na niekorzyść obiektywnej oceny leku wpływa to, że badania nie uwzględniały jako komparatora innych sposobów leczenia jak np. zastosowanie nusinersenu, co mogłoby się wiązać ze zmniejszeniem efektu ocenianego leku.

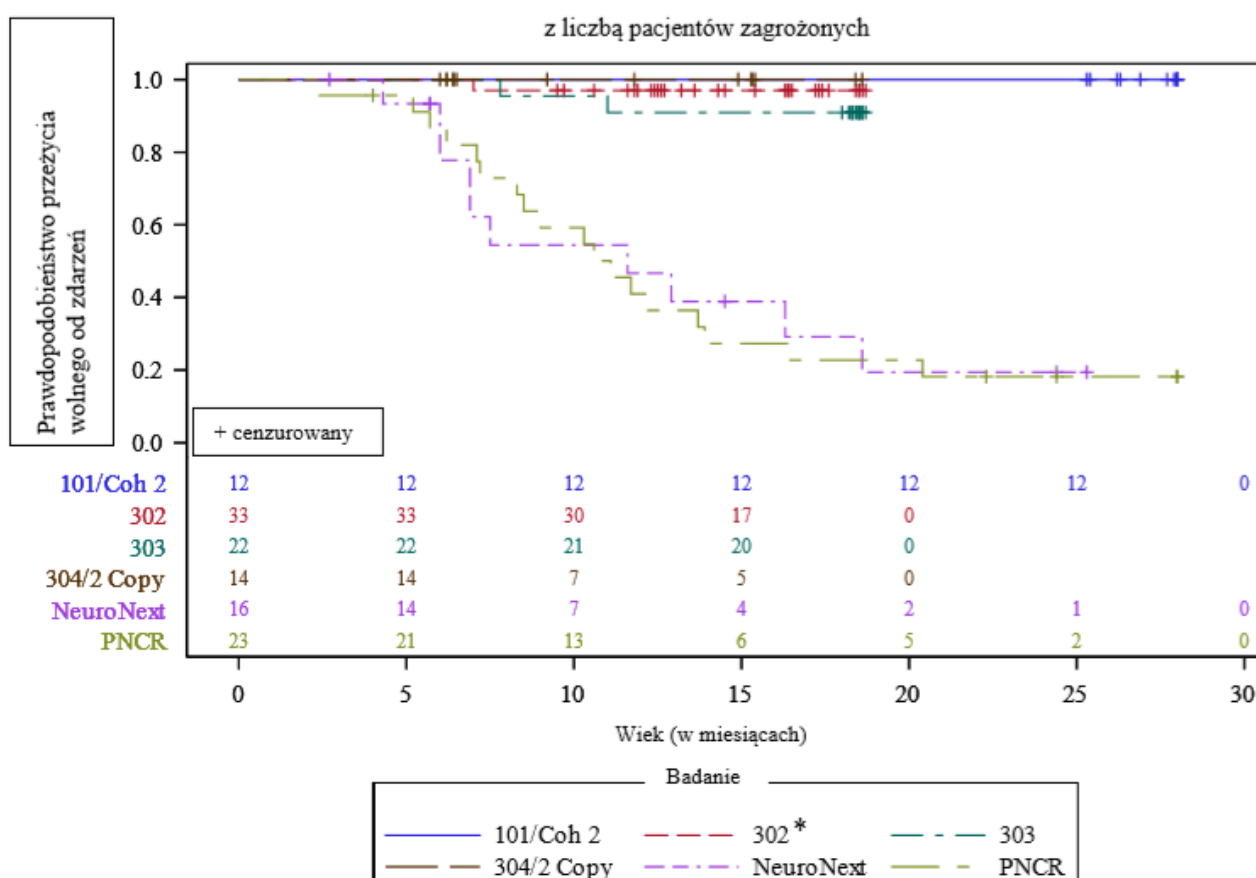
Wymienione ograniczenia mogą świadczyć o niskiej jakości badań, co w pewnym stopniu może wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

6. Ocena siły interwencji

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Rysunek 2 przedstawia wyniki badań klinicznych (AVXS-101-CL-101, AVXS-101-CL-302, AVXS-101-CL-303, AVXS-101-CL-304), dotyczące zmiany prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od zdarzeń (zgonu lub konieczności stałej wentylacji) wśród pacjentów, którym podano dożylnie onasemnogen abeparwonek, a także wyniki badań obserwacyjnych kohorty historycznej (PNCR, NeuroNext).

Rysunek 2. Czas (dni) do zgonu lub stałej wentylacji - dane łączne z badań z zastosowaniem dożylnie podawanego onasemnogenu abeparwonek (CL-101,CL-302,CL-303,CL-304 - kohorta z dwoma kopiami genu)



* PNCR = ang. *Pediatric Neuromuscular Clinical Research*)

* NeuroNext = naturalna kohorta historyczna Sieci doskonałości badań klinicznych z zakresu neuronauki (ang. Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials)

* AVXS-101-CL-302 jest trwającym wieloośrodkowym otwartym badaniem fazy III z jedną grupą oceniającym zastosowanie pojedynczej dawki AVXS-101 (genowa terapia zastępcza) u pacjentów z SMA typu 1 z 1 lub 2 kopiami genu SMN2 podobnym do badania AVXS-101-CL-303.

* Średni wiek pacjentów w badaniu w dniu zamknięcia bazy danych 31 grudnia 2019 r. wynosił 10,62 miesiący (zakres 1,8 do 15,4 miesiący).
Źródło: ChPL Zolgensma

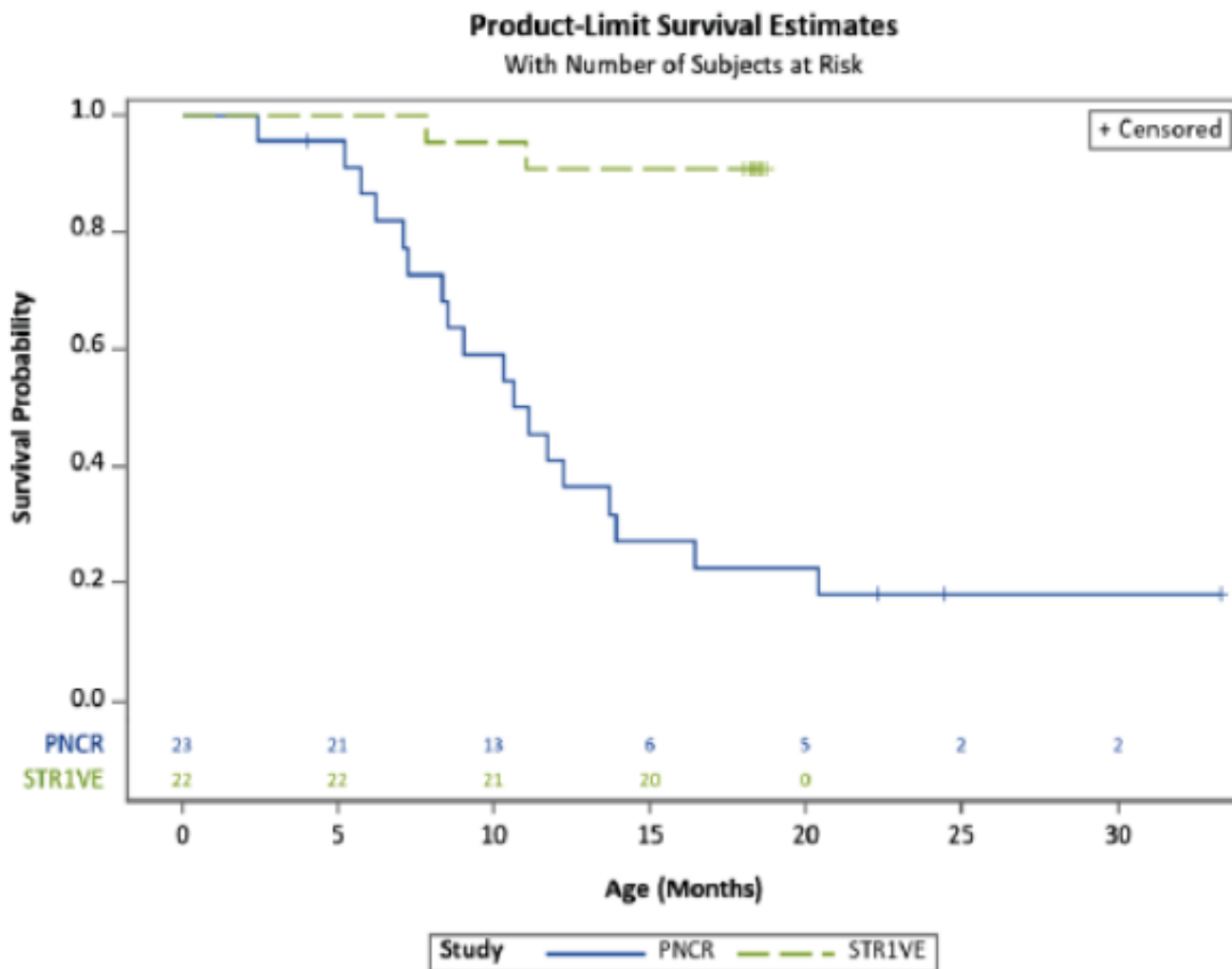
Analiza krzywych przeżycia do czasu wystąpienia zdarzenia, zdefiniowanego jak zgon lub konieczność stałej wentylacji, wskazuje, że zastosowanie ocenianego leku związane jest z większym prawdopodobieństwem przeżycia wolnego od zdarzeń w kolejnych miesiącach życia w porównaniu do kohorty historycznej. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń wśród uczestników badań klinicznych utrzymywało się na znacznie wyższym poziomie i nie zmieniało się istotnie w czasie obserwacji. Wyniki badań mogą wskazywać na wyższą skuteczność ocenianego leku w porównaniu do wyników obserwacji kohorty historycznej.

Badanie AVXS-101-CL-303

Analiza przeżycia

W analizowanym badaniu 20 z 22 pacjentów (90,9%) osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy tj. przeżycie wolne od zdarzeń (zdarzenie definiowane jako zgon lub konieczność zastosowania stałej wentylacji) (95% CI: 79,7%, 100,0%)¹⁹ w wieku 14 miesięcy. W grupie kohorty historycznej z badania PNCR, w wieku 13,6 miesiąca żyło lub nie wymagało stałej wentylacji 25% pacjentów. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń w badaniu AVXS-101-CL-303 w porównaniu do kohorty historycznej z badania PNCR przedstawia Rysunek 3.

Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń w badaniu AVXS-101-CL-303 oraz kohorty historycznej z badania PNCR



Źródło: Assessment report, Zolgensma International non-proprietary name: onasemnogene abeparvovec, EMA, 26 March 2020, s. 72.

Dane dotyczące przeżycia zostały dodatkowo poparte wynikami dla drugorzędowego punktu końcowego (niezależność od stałej wentylacji), które wskazują, że w 18 miesiącu życia 81,8% pacjentów (18/22 pacjentów) nie wymagało stałej wentylacji.

Analiza jakości życia

W badaniu nie oceniano wpływu terapii na jakość życia pacjentów.

¹⁹ ChPL Zolgensma, s.11.

Analiza zastępczych punktów końcowych

Kamienie milowe w rozwoju ruchowym

Osiągnięte kluczowe etapy rozwoju u pacjentów w badaniu CL-303 potwierdzone nagraniem wideo zostały podsumowane w Tabeli 10. Trzech pacjentów nie osiągnęło żadnego kluczowego etapu rozwoju ruchowego (13,6%), a u sześciu pacjentów (27,2%) maksymalny osiągnięty kluczowy etap rozwoju przed ostatnią wizytą w badaniu w wieku 18 miesięcy obejmował kontrolę głowy.

Tabela 10. Kluczowe etapy rozwoju osiągnięte przez pacjentów w badaniu AVXS-110-CL-303

Kluczowy etap udokumentowany nagraniem wideo	Liczba pacjentów, którzy osiągnęli etap kluczowy [n/N (%)]	Mediana wieku do osiągnięcia kluczowego (miesiące)	95% przedział ufności
Kontrola głowy	17/20* (85)	6,8	(4,77; 7,17)
Przewrót z pleców na boki	13/22 (59)	11,5	(7,77; 14,53)
Siedzenie bez podparcia przez 30 sekund (Bayley)	14/22 (64)	12,5	(10,17; 15,20)
Siedzenie bez podparcia przez co najmniej 10 sekund (WHO)	14/22 (64)	13,9	(11,00; 16,17)

* W przypadku 2 pacjentów kontrola głowy była potwierdzona przez lekarza w czasie badania podczas wizyty początkowej (kwalifikacyjnej).

Źródło: ChPL Zolgensma

Jeden pacjent (4,5%) mógł chodzić z pomocą w wieku 12,9 miesięcy. W oparciu o historię naturalną choroby, nie oczekiwano, aby pacjenci, którzy spełniali kryteria włączenia do badania mogli osiągnąć zdolność do siedzenia bez podparcia.

Równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim było samodzielne siedzenie przez co najmniej 30 sekund w wieku 18 miesięcy, osiągnęło 13 z 22 pacjentów (59%; $p < 0,0001$). W przypadku 14 pacjentów, którzy osiągnęli kluczowy etap samodzielnego siedzenia przez co najmniej 30 sekund, mediana wieku wynosiła 12,5 miesiąca (zakres od 9,2 do 18,6 miesięcy). Jeden pacjent osiągnął kluczowy etap samodzielnego siedzenia przez 30 sekund w wieku 16 miesięcy, jednak etap ten nie został potwierdzony podczas wizyty w 18 miesiącu.

W kohorcie historycznej z badania PNCR żaden z pacjentów nie osiągnął zdolności siedzenia bez podparcia przez ≥ 10 sekund.

Wyniki testu CHOP – INTEND

Test CHOP – INTEND (ang. *CHILDREN'S HOSPITAL of PHILADELPHIA INFANT TEST OF NEUROMUSCULAR DISORDERS*) jest czułym testem służącym ocenie zdolności motorycznych, zaprojektowanym i zatwierdzonym specjalnie dla osób o ciężkim nasileniu SMA, odzwierciedlającym stopień nasilenia choroby. Pacjenci są oceniani na podstawie 16 pozycji (w tym zdolności zgięcia i wyprostu stawów, spontanicznych ruchów i kontroli głowy) w zakresie punktów od 1 do 4.

Wyniki CHOP-INTEND w wieku 18 miesięcy (wizyta końcowa badania) były dostępne dla 16/22 pacjentów. Jeden pacjent zmarł, a dwóch przerwało leczenie przed wizytą w wieku 18 miesięcy, podczas gdy trzech pacjentów nie miało badań CHOP-INTEND zgodnie z protokołem, ze względu na wcześniejsze trzy kolejne wyniki w skali CHOP-INTEND ≥ 58 . Średni wynik całkowity wyniósł 51,2 (SD = 5,67), a średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 19,3 (SD = 9,13). Podczas badania wszyscy pacjenci wykazywali wzrost wyniku CHOP-INTEND w stosunku do wartości wyjściowej. Średni wzrost (poprawa) od wartości początkowej do miesiąca 1, miesiąca 3, miesiąca 6 i miesiąca 12 po podaniu produktu Zolgensma wyniósł odpowiednio 6,9 (SD = 5,35), 11,7 (SD = 6,40), 14,6 (SD = 7,04) i 16,4 (SD = 8,04) punktów. Dwudziestu jeden pacjentów (95,5%) uzyskało wynik w skali CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 (63,6%) uzyskało wynik ≥ 50 , a 5 pacjentów (22,7%) uzyskało wynik ≥ 60 w dowolnym momencie badania.

Ponadto odnotowano wzrost CHOP INTEND w stosunku do wartości wyjściowej w 3 miesiącu badania u wszystkich pacjentów średnio o 11,7 ($\pm 6,40$) punktów. W 6 miesiącu badania u 20 pacjentów średnio o 14,6 ($\pm 7,04$) punktów oraz w 12 miesiącu badania u 16 pacjentów średnio o 16,4 ($\pm 8,04$) punktów.

Żaden pacjent z kohorty historycznej w badaniu PNCR nie osiągnął wyniku testu CHOP INTEND > 40 podczas lub po wizycie w 6 miesiącu obserwacji (z jednym przejściowym wyjątkiem).

Nieinwazyjne i inwazyjne wspomaganie wentylacji oraz wspomaganie żywienia

18 z 22 pacjentów (81,8%) nie wymagało wspomaganie wentylacji (na podstawie danych Trilogy BiPAP) w wieku 18 miesięcy (drugorzędowy punkt końcowy, $p < 0,0001$). 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.

15 z 22 pacjentów (68,1%) w żadnym momencie badania nie otrzymało wspomaganie żywienia poza jamą ustną. Siedmiu pacjentów (31,8%) otrzymało w pewnym momencie badania wspomaganie żywienia innego niż doustne. Wśród nich czterech pacjentów otrzymywało przerywane lub przejściowe wspomaganie odżywiania podczas badania i nie otrzymywało wspomaganie żywienia innego niż doustne na koniec badania. W sumie 19 z 22 pacjentów (86,3%) było karmionych bez wsparcia mechanicznego pod koniec badania (lub przedwczesnym zakończeniem udziału). 2 pacjentów miało założoną rurkę gastrostomijną i otrzymywało wsparcie żywieniowe pod koniec badania lub wycofywało się z badania. 1 pacjent przerwał przedwcześnie badanie, a w momencie wycofania udziału otrzymywał wsparcie żywieniowe.

Zdolność do rozwoju w wieku 18 miesięcy była drugim drugorzędowym punktem końcowym definiowanym jako zdolność do tolerowania rzadkich płynów, brak odżywiania poprzez wsparcie mechaniczne i utrzymywanie masy ciała zgodnie z wiekiem. 9 z 22 pacjentów utrzymywało zdolność do rozwoju bez potrzeby gastrostomii lub innego mechanicznego albo niedoustnego wsparcia żywieniowego w wieku 18 miesięcy (40,9%).

Badanie AVXS-101-CL-101

Analiza przeżycia

Wszystkich 15 pacjentów (100%) przeżyło bez konieczności stałej wentylacji w 13,6 miesiącu życia. W tym samym wieku przeżyło lub nie wymagało stałej wentylacji 25% badanych z kohorty historycznej w badaniu PNCR. Pod koniec badania (24 miesiące po podaniu dawki), wszyscy leczeni byli wolni od zdarzeń (tj. konieczność stałej wentylacji lub wystąpienie zgonu), w porównaniu do mniej niż 8% pacjentów w grupie o naturalnym przebiegu choroby.

Analiza jakości życia

W badaniu nie oceniano wpływu terapii na jakość życia pacjentów.

Analiza zastępczych punktów końcowych

Zmiana wyniku testu CHOP-INTEND w odniesieniu do wartości wyjściowej

Wszyscy pacjenci (100%) uzyskali poprawę o co najmniej 4 punkty w stosunku do wartości wyjściowej. W 1 i 3 miesiącu u pacjentów z kohorty 2 średni wzrost w stosunku do wartości wyjściowej wynosił odpowiednio 9,8 i 15,4 (n = 12, w obu przypadkach p <0,001), podczas gdy u pacjentów w kohorcie 1 średni wzrost o 0,3 w 1 miesiącu i spadek o 0,3 punktu w 3 miesiącu (n = 3, w obu przypadkach p ≥0,817). Średni wzrost w stosunku do wartości wyjściowej wyniósł 25,4 w kohorcie 2.

W analizie FAS (ang. *full analysis set*) średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w kohorcie 2 była statystycznie istotna w okresie od miesiąca 1 do miesiąca 19 (wszystkie p <0,001).

Wyniki dla pacjentów w kohorcie 2 rosły szybko po podaniu preparatu Zolgensma, były większe niż wyniki obserwowane w kohorcie 1 i utrzymywały się w czasie.

Porównując dwie kohorty, ogólna różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 23,22 (95% CI, 20,36 – 26,07, p <0,001) na korzyść kohorty 2. Poprawa w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów z kohorty 2 była znacznie większa w porównaniu z kohortą w okresie od 1 miesiąca do 19 miesiąca (wszystkie p ≤0,026).

11/12 pacjentów z kohorty 2 osiągnęło wynik w skali CHOP-INTEND ≥40, 10/11 pacjentów uzyskało wynik ≥50, a 3/11 pacjentów uzyskało wynik ≥60 podczas badania (dla wszystkich wartości w jednostronnym teście p <0,001 vs zero w kohorcie z naturalnym przebiegiem choroby).

Kamienie milowe w rozwoju ruchowym

Tabela 11 przedstawia osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju ruchowym przez pacjentów z kohorty 2 (n=12) w różnych punktach czasowych. Żaden pacjent z kohorty 1 nie osiągnął kamieni milowych rozwoju ruchowego.

Tabela 11. Osiągnięcia kamieni milowych rozwoju ruchowego przez pacjentów z kohorty 2 w trzech punktach czasowych

Kamienie milowe rozwoju ruchowego	13,6 miesiąc życia	20 miesiąc życia	24 miesiąc obserwacji po podaniu leku
Przewrót z boku na bok	9	9	9
Utrzymywanie głowy prosto bez podparcia przez ≥ 3 sekundy	11	11	11
Siedzenie z podparciem	11	-	11
Siedzenie bez podparcia przez ≥ 5 sekund	9	11	11
Siedzenie bez podparcia przez ≥ 10 sekund	7	10	10
Siedzenie bez podparcia przez ≥ 15 sekund	6	-	9
Siedzenie bez podparcia przez ≥ 30 sekund	5	9	9
Stanie z pomocą	2	-	2
Samodzielne stanie	2	2	2
Chodzenie z pomocą	2	-	2
Samodzielne chodzenie	2	2	2

Źródło: Opracowanie własne na podstawie, Assessment report, Zolgensma International non-proprietary name: onasemnogene abeparovvec, EMA, 26 March 2020 s. 84

9/12 (75%) pacjentów w 24 miesiącu po otrzymaniu leku było zdolnych do siedzenia bez podparcia przez przynajmniej 30 sekund. Dane te dodatkowo uzupełniają wyniki dla wyjaśniającego punktu końcowego, porównujące uzyskane wyniki do przebiegu naturalnego choroby z badania PNCR, w którym żaden badany nie osiągnął kamieni milowych rozwoju ruchowego [95% CI (42,8% - 94,5%) $p < 0,001$].

4 z 10 pacjentów otrzymało jednoczesne leczenie nusinersenem w pewnym momencie badania długoterminowego. W związku z tym, określenie skuteczności i osiągnięcie kluczowych etapów przez wszystkich pacjentów nie można przypisywać wyłącznie leczeniu preparatem onasemnogen abeparowek. Ponadto kluczowy etap jakim jest stanie z pomocą był nowym etapem osiągniętym u dwóch pacjentów, którzy nie otrzymywali nusinersenu²⁰.

Stan układu oddechowego i stanu odżywienia w kohorcie 2

Spśród 12 pacjentów w kohorcie 2, dziesięciu nie wymagało wentylacji nieinwazyjnej na początku badania w porównaniu z 7 pacjentami, którzy byli niezależni od wspomaganego wentylacji podczas ostatniej wizyty kontrolnej. Na początku 7 pacjentów nie wymagało żywienia dojelitowego. Później jeden wymagał umieszczenia rurki gastrostomijnej po zastępczej terapii genowej, prawdopodobnie w związku z operacją skoliozy. Z 5 pacjentów, którzy otrzymywali żywienie dojelitowe przed terapią zastępczą, podczas ostatniej wizyty kontrolnej, 11 z 12 pacjentów osiągnęło lub zachowało zdolność do samodzielnego połykania, a 4 musiało być karmionym doustnie²¹.

W przedstawionym badaniu zastosowanie ocenianego leku skutkowało dłuższym przeżyciem, lepszym osiągnięciem kamieni milowych rozwoju motorycznego i lepszą funkcją motoryczną niż w kohortach historycznych.

AVXS-101-CL-304

W związku z dalszym trwaniem badania nie ma możliwości określenia wszystkich wyników dotyczących skuteczności klinicznej i praktycznej.

Analiza przeżycia

Na dzień zaprzestania zbierania danych dotyczących skuteczności (31 grudnia 2019 r.) pacjenci w kohorcie 1 byli objęci badaniem średnio przez 10,5 miesiąca (zakres: 5,1-18 miesięcy). Natomiast pacjenci w kohorcie 2 byli objęci badaniem przez średnio 8,74 miesiąca (zakres: 2-13,9 miesiąca). Wszyscy leczeni żyli i nie mieli stałej wentylacji w momencie odcięcia danych.

²⁰ ChPL Zolgensma s. 13-14.

²¹ Mendell J.R. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy, The New England Journal of Medicine, November 2, 2017, vol. 377, no. 18, s. 1716-1717.

Analiza jakości życia

W badaniu nie oceniano wpływu terapii na jakość życia pacjentów.

Analiza zastępczych punktów końcowych

Kamienie milowe rozwoju ruchowego

Osiągnięte przez pacjentów kamienie milowe rozwoju w kohorcie 1 i 2 (stan na dzień 31.12.2019) przedstawiają tabele poniżej.²²

Tabela 12. Osiągnięte kamienie milowe rozwoju (populacja ITT) w kohorcie 1 (2 kopie SMN2) na dzień 31 grudnia 2019 r.

Osiągnięty przez pacjenta kamień milowy	n/N
Utrzymuje wyprostowaną głowę przez co najmniej 3 sekundy bez podparcia*	14/14
Obraca się z tyłu na prawą i lewą stronę	8/14
Siedzi samodzielnie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund	8/14
Podtrzymuje własny ciężar przez co najmniej 2 sekundy	5/14
Spaceruje z asystą	5/14
Spaceruje samodzielnie**	4/14

* 2 pacjentów posiadało tę zdolność już w badaniu przesiewowym,

** pacjenci, którzy osiągnęli ten kamień milowy, osiągnęli również poprzednie etapy.

Źródło: Assessment report, Zolgensma International non-proprietary name: onasemnogene abeparvovec, EMA, 26 March 2020, p. 92.

Tabela 13. Osiągnięte kamienie milowe rozwoju (populacja ITT) w kohorcie 2 (3 kopie SMN2) na dzień 31 grudnia 2019 r.

Osiągnięty przez pacjenta kamień milowy	n/N
Utrzymuje wyprostowaną głowę przez co najmniej 3 sekundy bez podparcia*	15/15
Obraca się z tyłu na prawą i lewą stronę	9/15
Siedzi samodzielnie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund	10/15
Stoi ze wsparciem	9/15
Pociąga, aby wstać	4/15
Spaceruje z asystą	7/15
Spaceruje samodzielnie**	3/15

* 5 pacjentów posiadało tę zdolność już w badaniu przesiewowym,

** pacjenci, którzy osiągnęli ten kamień milowy, osiągnęli również poprzednie etapy.

Źródło: Assessment report, Zolgensma International non-proprietary name: onasemnogene abeparvovec, EMA, 26 March 2020, p. 92.

AVXS-101-CL-302

Analiza przeżycia

W badaniu leczono 33 pacjentów z 30 planowanych. Jeden pacjent zmarł z powodu TEAE (ang. *Treatment Emergent Adverse Events*). Pozostałych 32 pacjentów (93,6%) przeżyło bez konieczności stałej wentylacji z czego tylko 18 pacjentów (56,3%) było w wieku ≥ 14 miesięcy, a 4 (12,5%) było w wieku ≥ 18 miesięcy.

Analiza jakości życia

W badaniu nie oceniano wpływu terapii na jakość życia pacjentów.

Analiza zastępczych punktów końcowych

Kamienie milowe rozwoju ruchowego

Na dzień odcięcia danych (31 grudnia 2019 r.) 6/32 pacjentów (18,8%) spełniało kryteria, dotyczące siedzenia bez podparcia przez ponad 10 sekund w jakimkolwiek punkcie czasowym do 18 miesiąca życia, a 8/32 (25,0%) pacjentów osiągnęło siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund.

Wyniki testu CHOP – INTEND

²² Assessment report, Zolgensma International non-proprietary name: onasemnogene abeparvovec, EMA, 26 March 2020, p. 92.

Średni wyjściowy wynik w skali CHOP-INTEND wyniósł 27,5 punktów (14 – 55) z medianą 27,5. Zatem wyjściowe wyniki w skali CHOP-INTEND u pacjentów w badaniu CL-302 były niższe w porównaniu z pacjentami z badania CL-303.

Średnie zwiększenie wyników od wartości wyjściowej do miesiąca 1 (n = 31), miesiąca 3 (n = 29) i miesiąca 6 (n = 27) po podaniu wynosiło odpowiednio 5,9 punktów (5 – 48), 10,1 punktów (6 – 32) i 13,3 punktów (6 – 54)

Na dzień zakończenia zbierania danych w dniu 31 grudnia 2019 r. 21 pacjentów (63,6%) uzyskało wynik \geq 40 punktów, 12 pacjentów (36,4%) uzyskało wynik \geq 50 punktów, a 1 pacjent uzyskał wynik \geq 60 punktów.

W szóstym miesiącu średnia poprawa wyniku CHOP-INTEND w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 13,3 punktu.²³

AVXS-101-LT-001

Podczas rocznej wizyty udokumentowano, że nusinersen był stosowany przez 7 z 13 włączonych do badania pacjentów (53,8%). Tak więc 3 z 3 pacjentów (100%) włączonych do kohorty 1 leczonych małą dawką Zolgensma rozpoczęło leczenie nusinersenem. Ponadto czterech z 10 pacjentów (40,0%), którzy otrzymali wyższą dawkę w kohorcie 2 i którzy zostali włączeni do badania LT-001, również rozpoczęło leczenie nusinersenem. To spowodowało, że nusinersen został włączony do leczenia wszystkich pacjentów. Należy zauważyć, że leczenie nusinersenem rozpoczęło na prośbę rodziców, aby sprawdzić, czy dzieci mogą osiągnąć dodatkowe korzyści z terapii skojarzonej.

Analiza przeżycia

Wszystkich 13 (100%) pacjentów, którzy zostali włączeni do badania LT-001 przeżyło (żyło bez stałej wentylacji) do dnia 31 grudnia 2019 roku. Wszyscy z 10 pacjentów z kohorty 2 otrzymujących wyższą dawkę (100% włączonych do badania LT-001) pozostało wolnych od stałej wentylacji. Dwóch z 3 pacjentów (66,7%) w kohorcie 1 o niższej dawce pozostaje bez stałej wentylacji. Pięciu z 10 włączonych pacjentów z kohorty 2 (50,0%) nie wymaga wspomaganie oddychania, a jeden pacjent z kohorty 2 (33,3%) wymaga wspomaganie oddychania tylko w przypadku choroby. Zatem 6 z 10 włączonych do badania pacjentów z kohorty 2 otrzymujących wyższą dawkę (60,0%) nie wymaga regularnego, codziennego wspomaganie oddychania.

Analiza jakości życia

W badaniu nie oceniano wpływu terapii na jakość życia pacjentów.

Analiza zastępczych punktów końcowych

Dwóch pacjentów osiągnęło motoryczne kamienie milowe tj. stanie z pomocą innej osoby. Obaj pacjenci odbyli po roku wizytę kontrolną i do tego czasu żaden z nich nie stosował nusinersenu.²⁴

PODSUMOWANIE

Wyniki badań rejestracyjnych onasemnogenu abeparwovek wskazują, że lek jest skuteczny w zakresie poprawy przeżycia/braku konieczności stałego wspomaganie wentylacji, poprawy wyników testu CHOP – INTEND określającego nasilenie choroby oraz poprawy w osiąganiu kamieni milowych rozwoju ruchowego w porównaniu do wyników kohorty historycznej z naturalnym przebiegiem choroby. Badania nie uwzględniały jako komparatora innych sposobów leczenia jak np. zastosowanie nusinersenu. Nie daje to możliwości bezpośredniego porównania skuteczności leku Zolgensma do terapii lekiem Spinraza (nusinersenem), będącego aktualnie stosowanym i refundowanym w Polsce alternatywnym sposobem leczenia farmakologicznego w ocenianym wskazaniu.

Jak wynika z analizowanych badań, większość pacjentów osiągnęło punkt końcowy zdefiniowany jako przeżycie wolne od zdarzeń (przeżycie bez konieczności zastosowania stałej wentylacji) do ok. 14 miesiąca życia. Dwóch pacjentów zmarło z powodu TEAE (zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia).

Większość pacjentów biorących udział w badaniach osiągnęła poprawę funkcji motorycznych. Równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy w głównym badaniu rejestracyjnym, jakim było samodzielne siedzenie przez co najmniej 30 sekund w 18 miesiącu życia osiągnęła ponad połowa pacjentów. Pacjenci po zastosowaniu leku osiągnęli motoryczne kamienie milowe, których zdobycie nie byłoby w ogóle możliwe w przypadku braku leczenia.

²³ Ibidem, p. 137.

²⁴ Assessment report, Zolgensma International non-proprietary name: onasemnogene abeparvovec, EMA, 26 March 2020, p. 89.

We wszystkich badaniach zanotowano wzrost wyników w skali CHOP INTEND w stosunku do wartości początkowych.

W trwającym badaniu obserwacyjnym (LT-001) badającym długotrwałe bezpieczeństwo zastosowanej terapii niektórzy pacjenci osiągnęli nowe etapy kluczowe, w tym siedzenie z podparciem, stanie z pomocą i samodzielne chodzenie. Na prośbę opiekunów pacjentów do terapii włączono leczenie nusinersenem, w związku z czym badanie to nie ocenia wyłącznie działania onasemnogenu abeparwówek, lecz leczenie skojarzone preparatami Zolgensma i Spinraza.

Informacje te nakazują zachowanie dystansu wobec początkowych entuzjastycznych doniesień i wskazują na brak zaufania do efektów leczenia zarówno lekarzy jak i rodziców dzieci poddanych terapii.

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Działania niepożądane ChPL ²⁵

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym po podaniu onasemnogenu abeparwówek było przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (12,4%) i wymioty (8,2%).

Działania niepożądane występujące po podaniu onasemnogenu abeparwówek u wszystkich pacjentów leczonych wlewami dożylnymi, które posiadały związek przyczynowy z leczeniem przedstawiono w Tabeli 14. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość występowania określono w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 14. Działania niepożądane według MedDRA oraz częstości występowania

Działania niepożądane według MedDRA/grup układowo-narządowych/zalecanej terminologii i częstość występowania	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	małopłytkowość
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	gorączka
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferaz
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia troponiny I

Źródło: ChPL Zolgensma

Po podaniu leku Zolgensma mogą wystąpić również ciężkie działania niepożądane (u mniej niż 1 na 10 pacjentów):

- zasinienie lub krwawienie trwające dłużej niż zazwyczaj w przypadku, gdy dziecko doznało urazu - mogą to być objawy małej liczby płytek krwi;
- bladoszary lub bladoniebieski kolor skóry, trudności w oddychaniu (np. szybki oddech, duszność), opuchnięcie kończyn lub brzucha - mogą to być objawy możliwej choroby serca.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zwiększoną aktywność aminotransferaz większą niż 2 x górna granica normy zgłoszono u 12% pacjentów leczonych zalecaną dawką i uznano za związaną z badanym lekiem. U dwóch pacjentów wartości AST i ALT przewyższały > 20-krotnie górną granicę normy (jeden z tych pacjentów miał infekcję wirusową). U tych pacjentów nie występowały objawy kliniczne, nie wykazano u nich cech żółtaczk, nie wystąpiło u nich klinicznie istotne

²⁵ ChPL Zolgensma, s. 36.

zwiększenie stężenia bilirubiny ani nie spełniali oni kryteriów reguły Hy's Law. Zwiększone wartości aminotransferaz w surowicy krwi ustąpiły po zastosowaniu leczenia prednizolonem i pacjenci powrócili do zdrowia bez następstw klinicznych.

Poza badaniami klinicznymi, odnotowano przypadek ostrego i ciężkiego uszkodzenia wątroby po zastosowaniu onasemnogenu abeparwówek u pacjenta, który kontynuował leczenie nusinersenem i który miał zwiększone wartości AST i ALT powyżej trzykrotności górnej granicy normy przed leczeniem onasemnogenem abeparwówek. U tego pacjenta objawy ustąpiły po zastosowaniu dodatkowej terapii steroidami.

Przemijająca małopłytkowość

W różnych punktach czasowych po podaniu dawki obserwowano przemijające zmniejszenie średniej liczby płytek krwi w porównaniu do wartości początkowych (4,1%), która wracała do normalnego poziomu w ciągu dwóch tygodni. Zmniejszenie liczby płytek krwi było bardziej nasilone w pierwszym tygodniu leczenia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiły objawy kliniczne związane ze zmniejszoną liczbą płytek krwi.

Zwiększone stężenie troponiny I

Po wlewie onasemnogenu abeparwówek obserwowano zwiększenie stężenia sercowej troponiny I do 0,2 µg/l (3,1%). W programie badań klinicznych nie obserwowano żadnego klinicznie widocznego wpływu na serce po podaniu onasemnogenu abeparwówek.

Immunogenność

W badaniach klinicznych mierzono miana przeciwciał przeciw AAV9 przed terapią genową i po takiej terapii. U wszystkich pacjentów, którzy otrzymali onasemnogen abeparwówek wartości miana przeciwciał przeciw AAV9 przed leczeniem wynosiły 1:50 lub były mniejsze. Średnie zwiększenie miana przeciwciał przeciw AAV9 w porównaniu z wartościami początkowymi obserwowano u wszystkich pacjentów we wszystkich punktach czasowych z wyjątkiem jednego dla poziomu miana przeciwciał przeciw peptydom AAV9, co odzwierciedla prawidłową odpowiedź na obcy antygen wirusowy. U niektórych pacjentów występowały miana przeciwciał przeciw AAV9 przekraczające granicę oznaczalności, jednak u większości z tych pacjentów nie wystąpiły potencjalnie klinicznie istotne działania niepożądane. Z tego względu nie określono związku pomiędzy wysokimi mianami przeciwciał przeciw AAV9 i możliwością występowania działań niepożądanych lub wpływem na parametry skuteczności²⁶.

Zdarzenia niepożądane z badań klinicznych:

Najczęściej zgłaszanymi (≥10,0%) działaniami niepożądanymi spowodowanymi leczeniem tj. TEAE (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*) w badaniach CL-101, CL-303, CL-304 i CL-302 były gorączka (47 pacjentów, 48,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (36 pacjentów, 37,1%), wymioty (24 pacjentów, 24,7%), zaparcia (22 pacjentów, 22,7%), kaszel (20 pacjentów, 20,6%), refluks żołądkowo-przełykowy (17 pacjentów, 17,5%), biegunka, (15 pacjentów, 15,5%), zapalenie płuc (15 pacjentów, 15,5%), wysypka (14 pacjentów, 14,4%), wzrost aktywności aminotransferaz (12 pacjentów, 12,4%), przekrwienie błony śluzowej nosa i skolioza (11 pacjentów, 11,3%) oraz zapalenie żołądka i jelit (10 pacjentów, 10,3%).

Przy proponowanej dawce terapeutycznej we wszystkich badaniach (punkt odcięcia danych na dzień 31 grudnia 2019 r.) 45 pacjentów (46,4%) miało co najmniej 1 SAE (*Serious Adverse Events*), a 39 pacjentów (40,2%) miało co najmniej 1 TEAE o nasileniu 3. stopnia lub wyższym. Dwóch pacjentów (2%), z czego jeden w badaniu CL- 303 i jeden w badaniu CL-302 miało TEAE stopnia 5 (śmiertelny). Zapalenie płuc i zakażenie górnych dróg oddechowych, syncytialne zapalenie oskrzelików wywołane wirusem oddechowym były poważnymi zdarzeniami TEAE zgłaszanymi przez ponad 5% pacjentów (odpowiednio 13,4% i 6,2%).²⁷

Badanie AVXS-101-CL-101

Na dzień 7 sierpnia 2017 r. zaobserwowano łącznie 56 poważnych zdarzeń niepożądanych występujących u 13 pacjentów w obu kohortach. Spośród tych zdarzeń badacze ustalili, że 2 z nich były związane z niewydolnością wątroby stopnia 4. wg. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Określone zostały na podstawie wartości laboratoryjnych stężenia aminotransferazy, która 3-krotnie przekraczała górną granicę normy (GGN) bez wystąpienia innych objawów klinicznych. Jeden pacjent w kohorcie 1 miał zwiększony poziom aminotransferazy w surowicy (31-krotność górnej granicy normy dla aminotransferazy alaninowej [AlAT] i 14-krotność górnej granicy aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) bez innych zaburzeń czynności wątroby (tj. bilirubiny całkowitej i pośredniej oraz fosfatazy alkalicznej) oraz bez objawów klinicznych.

Opisane powyżej nieprawidłowości poziomu stężenia aminotransferaz leczono prednizolonem. Jeden pacjent w kohorcie 2 również wymagał dodatkowego podania prednizolonu w celu osłabienia podwyższonych poziomów ALT i AspAT w surowicy (35-krotność górnej granicy normy dla AlAT i 37- krotności dla AspAT).

²⁶ CHPL Zolgensma, s. 9-10.

²⁷ Assessment report, Zolgensma International non-proprietary name: onasemnogene abeparovoc, EMA, 26 March 2020, p. 105 - 106.

Spośród 241 nie określanych jako ciężkie zdarzeń niepożądanych, 3 uznano za związane z leczeniem onasemnogenem abeparwówek. Obejmowały one bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferazy w surowicy u 2 pacjentów (ALAT i AspAT, poniżej 10-krotności górnej granicy normy), które ustąpiły bez dodatkowego leczenia prednizolonem. W badaniach czynności wątroby nie wykazano innych nieprawidłowości. Spośród 15 pacjentów 14 miało choroby układu oddechowego, które u dzieci z SMA1 często prowadzą do zgonu lub konieczności wykonania tracheostomii²⁸.

Wszyscy pacjenci włączeni do badania mieli miano przeciwciał AAV9 niższe lub równe 1:50 przed leczeniem onasemnogenem abeparwówek, a następnie stwierdzono u nich oczekiwany wzrost mian przeciwciał przeciw AAV9 do co najmniej 1:102 400 i do co najwyżej 1:819 200²⁹.

U żadnego pacjenta leczonego onasemnogenem abeparwówek nie wystąpiła odpowiedź immunologiczna na transgen³⁰.

PODSUMOWANIE:

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 10,0\%$) działaniami niepożądanymi spowodowanymi leczeniem tj. TEAE (ang. Treatment Emergent Adverse Event) w badaniach CL-101, CL-303, CL-304 i CL-302 były gorączka (48,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (37,1%), wymioty (24,7%), zaparcia (22,7%), kaszel (20,6%), refluks żołądkowo-przełykowy (17,5%), biegunka, (15,5%), zapalenie płuc (15,5%), wysypka (14,4%), wzrost aktywności aminotransferaz (12,4%), przekrwienie błony śluzowej nosa i skolioza (11,3%) oraz zapalenie żołądka i jelit (10,3%). Część z występujących działań niepożądanych była zredukowana przez zastosowanie leczenia skojarzonego prednizolonem.

W kontekście objawów SMA i przebiegu choroby, najczęściej występujące działania niepożądane nie mają dużego wpływu na znaczne obniżenie jakości życia pacjentów. Są związane z pewnym dyskomfortem pacjenta, lecz po zastosowaniu leczenia immunomodulującego powinny ustąpić.

Istotne są jednak działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii z powodu zgonu lub stałej wentylacji pacjenta. Zgodnie z naturalnym przebiegiem SMA typu 1, nieleczona choroba doprowadzi chorego do zgonu w wieku poniżej 2 roku życia.

W głównym badaniu (CL-303), trzech pacjentów przerwało udział w badaniu, przy czym u dwóch wystąpiło zdarzenie w postaci zgonu lub konieczności zastosowania stałej wentylacji. W innym badaniu (CL-302) wystąpił zgon u jednego pacjenta.

Biorąc pod uwagę dane ze wszystkich wymienionych badań, prawie połowa pacjentów (46,4%) miała co najmniej 1 SAE (Serious Adverse Events). U ok. 40% pacjentów wystąpiło co najmniej 1 TEAE (Treatment Emergent Adverse Event) o nasileniu 3. stopnia lub wyższym. Dwóch pacjentów (2%), jeden w badaniu CL-303 i jeden w badaniu CL-302 miało TEAE stopnia 5 (śmiertelny). Zgon był najpoważniejszym zanotowanym działaniem niepożądanym. Lek może wykazywać się pewnym stopniem toksyczności, skoro wystąpiły przypadki śmierci, po jego zastosowaniu.

U ponad 5% wszystkich pacjentów wystąpiły poważne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem tj. zapalenie płuc i zakażenie górnych dróg oddechowych. U żadnego pacjenta leczonego onasemnogenem abeparwówek nie wystąpiła odpowiedź immunologiczna na transgen.

W ocenie bezpieczeństwa stosowania leku Zolgensma przedstawiono opis działań niepożądanych wynikających z przeprowadzonych badań rejestracyjnych. Badania obejmują wyłącznie krótkoterminowe działania niepożądane. Długoterminowe działania niepożądane nie są na tę chwilę znane. Obecnie prowadzone jest badanie obserwacyjne (LT-001) badające długotrwałe bezpieczeństwo zastosowanej terapii, w związku z czym długofalowe skutki zastosowania leku będą dopiero poznane w przyszłości.

Niewielka liczebność próby w opisanych badaniach rejestracyjnych uniemożliwia testowanie hipotez dotyczących parametrów bezpieczeństwa, w związku z czym, szczególnie dla rzadko występujących zdarzeń niepożądanych, moc testów jest zbyt niska, aby wykazać istotność statystyczną różnic. Z tego powodu dopuszcza się możliwość pominięcia znaczenia działań niepożądanych w modelowaniu i ryzyko możliwego błędu.

²⁸ Mendell J.R. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy, The New England Journal of Medicine, November 2, 2017, vol. 377, no. 18, s. 1717-1718.

²⁹ CHPL Zolgensma, s. 10.

³⁰ Ibidem.

6.3. Podsumowanie siły interwencji

Siła interwencji ściśle zależy od wieku pacjentów i typu SMA. W głównym badaniu rejestracyjnym (CL-303) zastosowana interwencja była badana w populacji pacjentów wcześniej leczonych z 1 typem SMA. W ich przypadku siła interwencji jest największa, ponieważ w wyniku zastosowanej terapii mogą oni zyskać najwięcej lat życia w lepszym zdrowiu, co powoduje również wzrost jakości ich życia. Badane punkty końcowe mają pośredni wpływ na poprawę jakości życia pacjentów, ponieważ wykazują m.in. osiąganie przez pacjentów motorycznych kamieni milowych, które nie byłoby możliwe bez zastosowanego leczenia. Najistotniejsze z punktu widzenia siły interwencji było jednak przeżycie pacjentów, którego czas wydłużył się w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby.

Zgodnie z danymi z badań rejestracyjnych w badaniu CL-303 i CL-302 nie osiągnięto maksymalnej wartości całkowitego przeżycia pacjentów. W głównym badaniu CL-303 trzech pacjentów przerwało udział w badaniu, przy czym u dwóch wystąpiło zdarzenie w postaci zgonu lub konieczności zastosowania stałej wentylacji. 90,9% (95% CI: 79,7%, 100,0%) pacjentów przeżyło bez konieczności zastosowania stałej wentylacji w wieku 14 miesięcy. W grupie kohorty historycznej z badania PNCR, w wieku 13,6 miesiąca żyło lub nie wymagało stałej wentylacji 25% pacjentów. W badaniu CL-302 jeden pacjent zmarł z powodu TEAE (ang. *Treatment Emergent Adverse Events*). Pozostałych 93,6% pacjentów przeżyło bez konieczności stałej wentylacji z czego 56,3% było w wieku ≥ 14 miesięcy, a 12,5% było w wieku ≥ 18 miesięcy. W pozostałych badaniach wszyscy pacjenci włączeni do badania żyli. W badaniu CL-101 100% pacjentów przeżyło bez konieczności stałej wentylacji w 13,6 miesiącu życia. Pod koniec badania (24 miesiące po podaniu dawki), wszyscy leczeni byli wolni od zdarzeń (tj. konieczność stałej wentylacji lub wystąpienie zgonu). W badaniu CL-304 i LT-001 na dzień odcięcia danych (31 grudnia 2019 r.) wszyscy leczeni żyli i nie mieli stałej wentylacji.

Wyniki badań rejestracyjnych onasemnogenu abeparwówek wskazują, że lek jest skuteczny w zakresie poprawy przeżycia/braku konieczności stałego wspomaganie wentylacji, poprawy wyników testu CHOP – INTEND określającego nasilenie choroby oraz poprawy w osiąganiu kamieni milowych rozwoju ruchowego w porównaniu do wyników kohorty historycznej z naturalnym przebiegiem choroby.

Większość pacjentów biorących udział w badaniach osiągnęła poprawę funkcji motorycznych. Pacjenci po zastosowaniu leku osiągnęli motoryczne kamienie milowe, których zdobycie nie byłoby w ogóle możliwe w przypadku braku leczenia. We wszystkich badaniach zanotowano wzrost wyników w skali CHOP INTEND w stosunku do wartości początkowych.

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 10,0\%$) działaniami niepożądanymi spowodowanymi leczeniem tj. TEAE (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*) w badaniach CL-101, CL-303, CL-304 i CL-302 były gorączka (48,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (37,1%), wymioty (24,7%), zaparcia (22,7%), kaszel (20,6%), refluks żołądkowo-przełykowy (17,5%), biegunka, (15,5%), zapalenie płuc (15,5%), wysypka (14,4%), wzrost aktywności aminotransferaz (12,4%), przekrwienie błony śluzowej nosa i skolioza (11,3%) oraz zapalenie żołądka i jelit (10,3%).

Biorąc pod uwagę bardzo ciężki przebieg ocenianego wskazania, prowadzącego do zgonu w wieku poniżej 2 r.ż (typ 1 SMA), stosunek odnoszonych korzyści ze stosowania produktu leczniczego Zolgensma wydają się przeważać nad ryzykiem związanym z wystąpieniem działań niepożądanych. Należy jednak podkreślić, że przeprowadzone badania obejmowały stosunkowo krótki okres obserwacji. Długoterminowe działania niepożądane nie są na tę chwilę znane. Obecnie prowadzone jest badanie obserwacyjne (LT-001) badające długotrwałe bezpieczeństwo zastosowanej terapii, w związku z czym długofalowe skutki zastosowania leku, zarówno dotyczące skuteczności jak i bezpieczeństwa, będą możliwe do określenia w przyszłości.

Biorąc pod uwagę dane ze wszystkich wymienionych badań prawie połowa pacjentów (46,4%) miała co najmniej 1 SAE (Serious Adverse Events). U ok. 40% pacjentów wystąpiło co najmniej 1 TEAE (Treatment Emergent Adverse Event) o nasileniu 3. stopnia lub wyższym. Dwóch pacjentów (2%), jeden w badaniu CL-303 i jeden w badaniu CL-302 miało TEAE stopnia 5 (śmiertelny). Zgon był najpoważniejszym zanotowanym działaniem niepożądanym.

7. Ocena ekonomiczna interwencji

7.1. Dane wejściowe do modelu i założenia

7.1.1. Analiza kliniczna

Zgodnie z analizą wyników badań rejestracyjnych, przyjęto następujące założenia do oceny ekonomicznej:

- na podstawie analizy danych z głównego badania rejestracyjnego AVXS-101-CL-303, przyjęto model uwzględniający wyleczenie pacjentów. Odsetek wyleczonych pacjentów, zgodnie z wynikami badania wyniósł 91% - według pierwszorzędnego punktu końcowego z badania, w 14 miesiącu życia podany odsetek pacjentów był wolny od zdarzeń zdefiniowanych jako zgon lub konieczność stałej wentylacji;
- oszacowań dokonano dla horyzontu dożywotniego;
- jako wiek wystąpienia choroby przyjęto 3,7 miesięcy, będący średnią wieku pacjentów, zgodnie z charakterystyką demograficzną z badania, przedstawioną w EPAR dla produktu leczniczego Zolgensma;
- zgodnie z charakterystyką demograficzną z badania, przedstawioną w EPAR dla produktu leczniczego Zolgensma, rozkład płci wynosił 54,5% kobiet oraz 45,5% mężczyzn. Ze względu na brak analogicznych danych dla kohorty historycznej, z którą porównywano badany lek oraz biorąc pod uwagę niewielkie różnice w proporcjach płci w populacji badanej i generalnej, dla kohorty historycznej z naturalnym przebiegiem choroby przyjęto rozkład płci dla populacji generalnej (1:1);
- założono, że jakość życia w trakcie leczenia (ocenianą technologią i komparatorem) jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (ICER=ICUR). Nie uwzględniono spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych i objawów choroby (np. obniżenie jakości życia w związku ze świadomością trwania nieuleczalnej choroby);
- dla ułatwienia interpretacji wyników, zaprezentowano je w postaci wykresów uwzględniających ekstrapolacje;
- założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.

Założenia do UN i estymacji w horyzoncie dożywotnim:

- do oceny utraconych lat życia związanych z chorobą oraz estymacji w horyzoncie dożywotnim uwzględniono krzywe przeżycia dla populacji generalnej (dane z GUS) oraz krzywą dla leku uwzględniającą stały odsetek przeżyć (wyleczeń) na poziomie 91%, korygowany odsetkiem przeżyć w populacji generalnej w kolejnych latach życia, a także estymowaną rozkładem Weibulla krzywą przeżycia dla komparatora;
- szacowanie pól pod krzywymi metodą sumy pól prostokątów ma mniejszą precyzję niż całkowanie;
- pola pod krzywymi odpowiadają LY w horyzoncie dożywotnim i pozwalają oszacować jaka część utraconych lat życia może zostać „odzyskana” przy zastosowaniu nowej opcji postępowania oraz ile wynoszą straty zdrowotne związane z chorobą.

Dane wejściowe do modelu z głównego badania rejestracyjnego przedstawia Tabela 15.

Tabela 15. Dane wejściowe do modelu z badania rejestracyjnego AVXS-101-CL-303 oraz badania PNCR (kohorta historyczna)

	Zolgensma	Przebieg naturalny
Odsetek:		
Kobiet	54,5%	50%
Mężczyzn	45,5%	50%
Czas terapii	14 mies.	13,6 mies.
Średnia wieku w badaniu	3,7 mies.	-
Oszacowany wiek wyleczenia	14 mies.	-
Odsetek wyleczonych (95% CI)	91% (79,7; 100)	25%

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Assessment report, Zolgensma International non-proprietary name: onasemnogene abeparvovec, EMA, 26 March 2020

7.1.2. Analiza ekonomiczna

Poza założeniami przyjętymi w analizie klinicznej, w analizie ekonomicznej uwzględniono dodatkowo następujące punkty:

- zgodnie z ChPL założono, że lek będzie przyjmowany jednorazowo;
- zgodnie z dawkowaniem leku koszt terapii również jest ponoszony jednorazowo;
- na koszt interwencji składał się koszt produktu leczniczego Zolgensma z [redacted]. [redacted] w modelu nie uwzględniono kosztu prednizolonu, wymaganego do podania w terapii immunomodulującej przed i po zastosowaniu ocenianej technologii (koszt leku nie wpływa na wyniki oceny ekonomicznej);
- w związku z brakiem informacji na temat ceny leku w zależności od ilości zużytej substancji, odpowiedniej dla danej wagi pacjenta (fiolki z substancją są przygotowywane indywidualnie dla każdego pacjenta), założono, że koszt interwencji jest taki sam dla każdego przypadku;
- założono, że grupa kontrolna nie otrzymuje leczenia, a więc koszt komparatora jest równy 0 PLN, co może mieć wpływ na niedoszacowanie kosztów komparatora;
- w modelowaniu nie uwzględniono kosztów terapii BSC, która mogła być stosowana podczas obserwacji kohorty historycznej z naturalnym przebiegiem choroby – przyjęto, że nie ma ona wpływu na różnicę w kosztach i wynik modelowania;
- nie uwzględniano kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. [redacted], koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną;
- w związku z przyjętym założeniem ICER=ICUR, wskaźniki ICER są obliczane na podstawie wyników oszacowanych inkrementalnych efektów zdrowotnych z części klinicznej;
- w ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii;
- w modelu nie uwzględniono dyskontowania.

W celu ułatwienia interpretacji wyników analizy dodatkowo obliczono:

- wskaźnik efektywności, uwzględniający wysokość ustawowego progu opłacalności kosztowej (3 PKB/QALYG). Wartości powyżej 1 LYG identyfikują interwencje efektywne kosztowo, im mniejsza wartość, tym gorsza efektywność;

7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Koszt terapii został oszacowany zgodnie z danymi dostępnymi w [redacted]. Terapia ocenianą technologią wymaga dodatkowo podania prednizolonu (24 godziny przed podaniem leku, 30 dni po podaniu włączając dzień przyjęcia terapii oraz przez kolejne 28 dni; w przypadku pacjentów z nieprawidłowościami w wynikach badań czynności wątroby kontynuacja leczenia do poprawy). [redacted] leku oraz niski koszt prednizolonu, odstąpiono od oszacowania kosztów jego podania – koszt nie wpływa na wyniki analizy i wnioskowanie.

Dawkowanie leku jest uzależnione od masy ciała pacjenta. Zgodnie z ChPL, całkowita liczba fiolek i ich łączna objętość zawarte w każdym gotowym opakowaniu będą dostosowane do potrzeb dawkowania poszczególnych pacjentów. Nie odnaleziono informacji na temat zależności ceny leku od zawartości opakowania w związku z czym przyjęto, że koszt terapii jest taki sam niezależnie od masy ciała pacjenta.

Tabela 16 przedstawia koszty terapii produktem leczniczym Zolgensma.

Tabela 16. Koszty terapii

Substancja	Preparat	Dawka średnia (min;max)	Jednorazowy koszt terapii	Roczny koszt terapii
Oceniana technologia	Zolgensma	1,1× 10 ¹⁴ vg/kg (min. 3,3 × 10 ¹⁴ vg; max 2,31 × 10 ¹⁵ vg)	[redacted] PLN	n.d.

Substancja	Preparat	Dawka średnia (min;max)	Jednorazowy koszt terapii	Roczny koszt terapii
Lek skojarzony	Prednizolon	1 mg/kg mc. na dobę	Odstąpiono od oszacowania, ze względu na znany koszt w porównaniu do ocenianej technologii	
Komparator	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych z [redacted]
Kurs walut: 1 EUR = 4,4809 PLN (na dzień 10.02.2021)

7.3. Wyniki modelu farmakoekonomicznego

7.3.1. Analiza kliniczna

Ze uwagi na mechanizm działania leku, do oceny skuteczności przyjęto założenie, że po zastosowaniu terapii pacjenci są całkowicie wyleczeni, co pozwala im na powrót do ryzyka wystąpienia choroby tak jak dla populacji generalnej (dane GUS dla kobiet i mężczyzn). Ze względu na wyleczenie choroby, przyjęto horyzont dożywności jako podstawowy i nie oceniano wyników w horyzoncie badania.

Nie uwzględniono wpływu leczenia na jakość życia (zarówno w trakcie jak i po terapii). Biorąc pod uwagę bardzo ciężki przebieg choroby, prowadzący do zgonu poniżej 2 r.ż. ewentualny spadek jakości życia związany z przyjęciem leku powinien być kompensowany znaczną poprawą związaną z wyleczeniem choroby.

Dodatkowo założono, że 75% osób z nieleczzonej grupy kontrolnej, do której porównywano stosowanie leku umiera/wymaga stałej wentylacji do 13,6 miesiąca życia. Utracone lata życia szacowane są na podstawie danych dla populacji generalnej.

Oszacowano przewidywane lata życia (LY) dla populacji stosującej lek i przebiegu naturalnego w horyzoncie dożywności. Obliczono wskaźnik utraconych lat życia związanych z chorobą dla pacjentów stosujących lek oraz dla przebiegu naturalnego w stosunku do populacji generalnej. Wskaźnik ten ilustruje jaką część problemu mogłaby być rozwiązana przy zastosowaniu nowej opcji postępowania.

Wyniki analizy przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

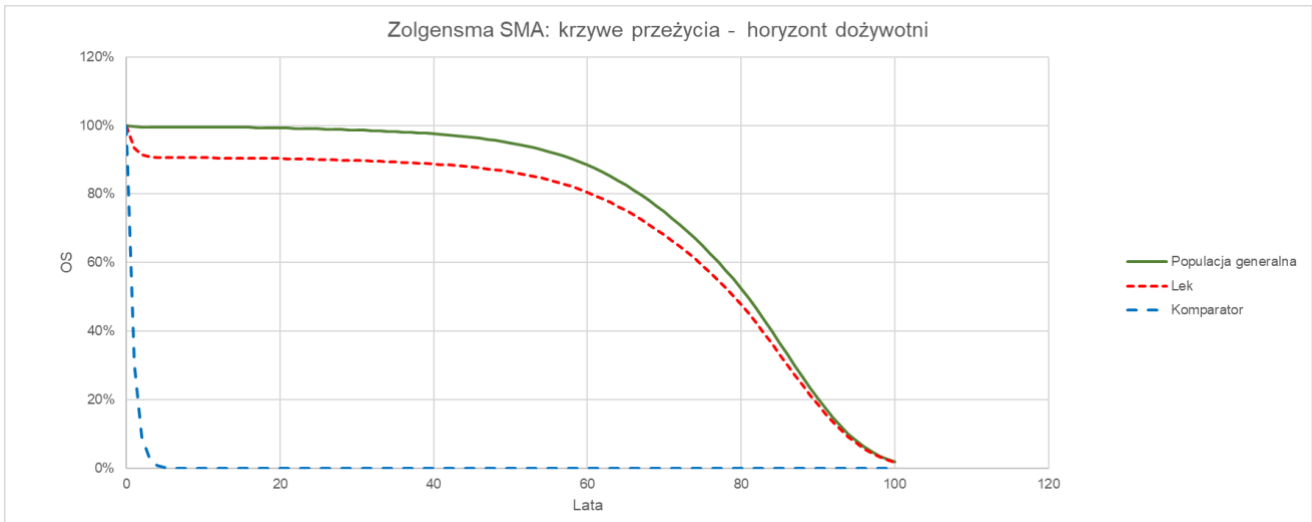
Parametr	Populacja generalna	Lek	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	78,23	71,30	1,44
Utracone lata życia związane z chorobą	n.d.	6,93	76,79
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	n.d.	69,86	n.d.
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	n.d.	89%	n.d.

Źródło: Opracowanie własne.

Tabela 18. Zyskane lata życia w horyzoncie dożywności

Horyzont dożywności			
LY	Lek	Przebieg naturalny	LYG
Średni	71,30	1,44	69,86

Źródło: Opracowanie własne.



Wykres 1. Krzywe przeżycia w horyzoncie dożywotnim dla SMA leczonego produktem leczniczym Zolgensma

Omówienie wyników analizy klinicznej

Niezaspokojoną potrzebę zdrowotną (UN) oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 76,79 lat w przypadku naturalnego przebiegu choroby.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia wyniósł: 69,86 lat.

Oszacowano, że dzięki zastosowaniu ocenianej interwencji pacjent zyska ok. 89% przewidywanej dla populacji generalnej długości życia.

Założenia do oszacowania powyższych wyników były bardzo optymistyczne, w związku z czym mogą być one przeszacowane.

7.3.2. Analiza ekonomiczna

Oszacowanie kosztów terapii – wg metodologii wspólnej dla wszystkich ocenianych technologii.

Założono, że lek będzie przyjmowany jednorazowo, wobec czego koszty terapii jednorazowej są takie same jak koszty terapii rocznej. Założono, że grupa kontrolna nie otrzymuje leczenia, a więc koszt komparatora równa się 0 zł, co może mieć wpływ na niedoszacowanie kosztów komparatora (pacjenci poddani obserwacji w kohorcie historycznej z naturalnym przebiegiem choroby w badaniu PNCR mogli otrzymywać BSC).

Nie uwzględniano kosztów dodatkowych takich jak np. koszty hospitalizacji. Koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co wywiera niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.

Na podstawie oszacowanego rocznego kosztu terapii i czasu stosowania oszacowano koszty terapii dla interwencji i komparatora.

W związku z przyjętymi założeniami ICER=ICUR, wskaźniki ICER są obliczane na podstawie wyników oszacowanych inkrementalnych kosztów i efektów (z części klinicznej).

W celu ułatwienia interpretacji dodatkowo obliczono:

- wskaźnik efektywności, uwzględniający wysokość ustawowego progu refundacyjnego (3PKB/QALYG). Wartości powyżej 1LYG identyfikują interwencje efektywne kosztowo, im mniejsza wartość tym gorsza efektywność;

Wyniki analizy przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 19. Koszty terapii produktem leczniczym Zolgensma

Typ terapii	Jednorazowa/cykl		Ciągła
		x	
Czas terapii [lata]	0		n.d.
Koszt terapii [roczny]	Lek		Komparator
	minimalny	██████████ PLN	0 PLN
	średni	██████████ PLN	0 PLN
	maksymalny	██████████ PLN	0 PLN
	próg ³¹	155 514 PLN	n.d.

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 20. Różnice kosztów terapii produktem leczniczym Zolgensma

Koszty terapii - horyzont dożywni – SMA			
Koszt terapii	Lek	Komparator	Różnica kosztów
minimalny	██████████ PLN	0 PLN	██████████ PLN
średni	██████████ PLN	0 PLN	██████████ PLN
maksymalny	██████████ PLN	0 PLN	██████████ PLN

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 21. Wyniki ICER i korzyść zdrowotna dla SMA leczonego produktem leczniczym Zolgensma

KOSZT	Oczekiwany/średni LYG		LYG	Średni koszt		korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
	ICER	ICER/próg		ICER	ICER/próg		
Horyzont dożywni			Horyzont badania				
minimalny koszt	██████████	██████████					
oczekiwany koszt	██████████	██████████	oczekiwane LYG	██████████	██████████	██████████	ND
maksymalny koszt	██████████	██████████					

Źródło: opracowanie własne.

Omówienie wyników analizy ekonomicznej

Oszacowany koszt ocenianej interwencji oparty jest na cenie detalicznej leku (jednorazowego podania) podanej w ██████████, wyrażonej w EUR, przeliczonej na PLN po kursie z dnia 10.02.2021 (1,00 EUR= 4,48 PLN), niezależnej od masy ciała pacjenta.

Oszacowany ICER wyniósł: ██████████ PLN/LYG. Wartość ta ██████████ progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (155 514 PLN/QALY) i stanowi ██████████ wartości tego progu.

PODSUMOWANIE:

Inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia oszacowany został na 69,86 lat.

Wartość ICER została oszacowana na poziomie ██████████ PLN/LYG

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Przeprowadzono wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

³¹ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 opublikowane w dniu 30 października 2020 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2020 r., poz.1009), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 w Polsce określona została na kwotę 51 838 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> oraz walijska i irlandzka Agencja.
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W dniu 20.01.2020 r. przeprowadzono również systematyczne wyszukiwanie analiz ekonomicznych w bazie Medline via Pubmed z wykorzystaniem kwerendy przedstawionej poniżej.

- National Library of Medicine- baza PubMed – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Zapytanie	Liczba trafień
(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (Zolgensma)	7

Większość odnalezionych publikacji nie spełniła kryterium włączenia do niniejszego raportu.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 analiz dotyczących ocenianej technologii medycznej.

W większości nie przedstawiono wyników analizy skuteczności klinicznej ani efektywności kosztowej oraz nie przedstawiono ICUR, QALY.

Wskazano jedynie koszty zakupu jednorazowej dawki leku tj. ponad 2 mln USD (2,125 miliona dolarów).

W dwóch publikacjach powołano się na koszty leczenia Zolgensma, których wartość została ogłoszona na 2,1 miliona USD lub w przypadku zastosowania instrumentu podziału ryzyka koszt został rozłożony w czasie przez 5 lat i wyniósł 425 000 USD rocznie, co czyni go najdroższym lekiem na świecie na obecnym rynku. Jednak w porównaniu ze Spinrazą, jedyną inną zatwierdzoną terapią rdzeniowego zaniku mięśni, która wymaga regularnych wlewności do kręgosłupa w porównaniu z jednorazowym leczeniem, 5-letnie koszty Zolgensmy są niższe, biorąc pod uwagę, że Spinraza kosztuje 750 000 USD w pierwszym roku, a następnie 375 000 USD rocznie^{32,33}.

Tylko jedna publikacja *Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients*, spełniała kryteria włączenia do oceny ekonomicznej interwencji. Została opisana w Tabeli 22.

W wyniku przeszukiwania stron agencji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla ocenianej technologii. Odnaleziono informacje o aktualnie prowadzonych ocenach ekonomicznych w niektórych krajach.

Dodatkowo, w ramach przeszukiwania przeglądarki Google, zostały znalezione dwie publikacje dotyczące oceny efektywności kosztowej leku Zolgensma. Jedna z nich była tożsama z odnalezioną w wyniku systematycznego wyszukiwania i została włączona do oceny. Szczegółowe informacje zostały zamieszczone w tabeli poniżej.

Tabela 22. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
TLV, 2020	-	-	W trakcie oceny ekonomicznej.
Scottish Medicines Consortium (SMC), 2020	-	-	W trakcie oceny ekonomicznej.

³² Keeler A., Flotte T., *Recombinant Adeno-Associated Virus Gene Therapy in Light of Luxturna (and Zolgensma and Glybera): Where Are We, and How Did We Get Here?*, Annu Rev Virol., 2019 Sep 29; 6(1): 601–621.

³³ Mahajan R., *Onasemnogene Abeparvocec for Spinal Muscular Atrophy: The Costlier Drug Ever*, Int J Appl Basic Med Res., 2019 Jul-Sep; 9(3): 127–128.

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Beneluxa Initiative (Holandia, Belgia i Irlandia) 2020	-	-	W trakcie oceny ekonomicznej.
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), 2020	-	-	W trakcie oceny ekonomicznej.
Ontario, 2020	-	-	W trakcie oceny ekonomicznej.
CADTH, 2020	-	-	W trakcie oceny ekonomicznej.
The Effectiveness and Value of Treatments for Spinal Muscular Atrophy <i>A Summary from the Institute for Clinical and Economic Review's New England Comparative Effectiveness Public Advisory Council</i> 2019*	<p>Systematyczny przegląd literatury oraz analiza efektywności kosztowej produktów Sprinraza i Zolgensma przeprowadzona w Instytucie ICER.</p> <p>Badania dot. preparatu Zolgensma:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dane z małego (12 pacjentów) otwartego, 2- kohortowego badania klinicznego (CL-101) i jego badania rozszerzonego (START) w SMA typu I. Badanie jednoramienne (STR1VE) niemowląt z SMA typu I. Nie zgłoszono żadnych danych z badań nad Zolgensma w przedobjawowym SMA lub SMA typu II i III. Wczesne dane okresowe z badania porównawczego I fazy (STRONG) preparatu Zolgensma u pacjentów z SMA typu II. Badanie III fazy jednoramienne (SPR1NT): ocena pacjentów bez objawów z 2 lub 3 kopiami SMN2. <p>Modele były zależne od 3 punktów końcowych: osiągniętych kamieni milowych funkcji motorycznych, potrzeby stałej wentylacji i czasu do śmierci. Wszystkie modele miały tę samą strukturę i zawierały 2 główne komponenty: model krótkoterminowy zgodny z danymi z badań klinicznych i długoterminowy model ekstrapolacji.</p> <p>W przypadku Zolgensma przyjęto koszt jednorazowego podania równy 2mln USD.</p>	Zolgensma vs. BSC (ang. <i>Best Supportive Care</i>)	<p>Wszystkie badania dostępne w czasie tego przeglądu wykazały wydłużenie czasu przeżycia i poprawę funkcji motorycznych w porównaniu z historycznymi kohortami lub pozorowanymi wstrzyknięciami preparatu Zolgensma (SMA typu I).</p> <p>W przypadku modelu SMA typu I inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej w porównaniu z BSC wyniósł około 243 000 USD na QALY, natomiast ICER wyniósł 182 000 USD/LY dla Zolgensma.</p> <p>Zolgensma ICUR: 243 000 USD/ QALY Zolgensma ICER: 182 000 USD/LY Zolgensma LY: 18,17 BSC LY: 2,40 Zolgensma QALY: 12,23 BSC QALY: 0,46 Zolgensma: Koszty leczenia: 2 000 000 USD Koszty niezwiązane z leczeniem: 1 657 000 USD Koszty całkowite: 3 657 000 USD BSC: Koszty leczenia: 0 USD Koszty niezwiązane z leczeniem: 789 000 USD Koszty całkowite: 789 000 USD</p>
Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients, 2019**	Do oszacowania inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR), zastosowano model Markowa porównujący lek z nusinersenem w perspektywie dożywotniej.	AVXS-101 vs. nusinersen	Przewidywane przeżycie (niezdyskontowane) w całym okresie życia przewidywanym przez model wyniosło 37,20 lat życia dla AVXS-101 i 9,68 dla nusinersenu.

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
	<p>Przeżycie, koszty opieki zdrowotnej i QALY oszacowano na podstawie danych historii naturalnej pacjentów z SMA, którzy osiągnęli kamienie milowe motoryczne (siedzenie/chodzenie).</p> <p>Wagi użyteczności zdrowotnej otrzymano z próby CHERISH.</p> <p>Zastosowano analizę użyteczności kosztów w celu porównania względnych kosztów i skutków AVXS-101 (Zolgensma ©, AveXis, Inc.) w porównaniu z nusinersenem w leczeniu SMA1 z perspektywy komercyjnego ubezpieczyciela w USA.</p>		<p>QALY (odpowiednio zdyskontowane) wynosiło dla AVXS-101: 15,65 i dla nusinersenu 5,29.</p> <p>Przy potencjalnym przedziale cenowym AVXS-101 (2,5-5,0 mln USD/leczenie) średni koszt na pacjenta w ciągu całego życia wyniósł 4,2–6,6 mln USD dla AVXS-101, natomiast dla nusinersenu 6,3 mln USD.</p> <p>Kiedy cena AVXS-101 została ustalona na 4 mln USD lub mniej, AVXS-101 był mniej kosztowny i bardziej skuteczny w porównaniu z nusinersenem, na co wskazują ujemne wartości inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR) porównujące AVXS-101 z nusinersenem.</p> <p>Zakres ICUR wynosił (- 203 072 USD) do 31 379 USD za QALY uzyskany dla AVXS- 101 w porównaniu z nusinersenem, co wskazuje, że AVXS-101 był opłacalny przy cenach ≤ 5 mln USD.</p> <p>Przy cenie 5 mln USD za AVXS-101, ICER dla AVXS-101 w porównaniu z nusinersenem wyniósł 31 379 USD za QALY (tj. całkowity koszt AVXS-101 był większy, a skuteczność wyższa niż nusinersen).</p> <p>Korzystając z przedziału cenowego od 2,5 mln USD do 5 mln USD, AVXS-101 był opłacalny, gdy gotowość do zapłacenia progu wynosiła 150 000 lub 500 000 USD za QALY, niezależnie od kosztu AVXS-101.</p> <p>ICUR: od - 203 072 USD/QALY do 31 379 USD/QALY – w zależności od przyjętej ceny leku, z założonego przedziału cenowego.</p>

* Pearson D. Steven, The Effectiveness and Value of Treatments for Spinal Muscular Atrophy A Summary from the Institute for Clinical and Economic Review's New England Comparative Effectiveness Public Advisory Council;

** Malone Daniel C., Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients, JOURNAL OF MARKET ACCESS & HEALTH POLICY, 2019, VOL. 7.

Źródło: Opracowanie własne.

PODSUMOWANIE:

W przypadku większości krajów ocena ekonomiczna terapii produktem Zolgensma nie została jeszcze zakończona.

W publikacji The Effectiveness and Value of Treatments for Spinal Muscular Atrophy A Summary from the Institute for Clinical and Economic Review's New England Comparative Effectiveness Public Advisory Council z 2019 roku przedstawiającej analizę efektywności kosztów terapii SMA typu 1 produktem leczniczym Zolgensma w porównaniu do BSC, oszacowane QALY wyniosło 12,23, a zyskane lata życia 18,17; oszacowany ICUR wyniósł około 243 000 USD na QALY, natomiast ICER 182 000 USD/LY. W publikacji zaznaczono, iż biorąc pod uwagę różnice w wyjściowej charakterystyce między badaniami skuteczności leków Zolgensma i Spinraza w SMA typu 1, należy unikać bezpośrednich porównań względnej skuteczności między nimi. W związku z tym w publikacji opisano również wyniki analizy efektywności kosztowej dla leku Spinraza w porównaniu do BSC. Oszacowane QALY wyniosło 3,24, natomiast zyskane lata życia 7,64. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów w porównaniu do BSC wyniósł około 1,1 mln USD na QALY (ICUR: 1 112 000 USD/ QALY), natomiast ICER wyniósł 590 000 USD/LY.

W analizie Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients z 2019 roku, do oszacowania inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR), zastosowano model Markowa porównujący AVXS-101 z nusinersenem w perspektywie dożywciovej z zastosowaniem modelu Markowa. Współczynnik QALY oszacowano na 15,65, a zyskane lata życia wynosiły 37,20, natomiast oszacowany ICUR wyniósł od - 203 072 USD/QALY do 31 379 USD/QALY w zależności od przyjętej ceny leku, z założonego przedziału cenowego.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez Fundację SMA, poza Stanami Zjednoczonymi lek Zolgensma jest objęty refundacją przez system publicznej opieki zdrowotnej w następujących krajach:

- Austria (z limitem rocznym i ograniczeniami);
- Brazylia (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi);
- Czechy (z ograniczeniami);
- Francja (z ograniczeniami);
- Izrael (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi);
- Japonia;
- Katar (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, ale tylko dla obywateli Kataru);
- Niemcy (z ograniczeniami);
- Słowacja (z ograniczeniami);
- Szwajcaria (z ograniczeniami, na zasadzie wczesnego dostępu);
- Włochy (z ograniczeniami).³⁴

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Czechy – <https://www.vzp.cz/>

Wyniki przeszukiwania stron agencji HTA, w zakresie rekomendacji refundacyjnych przedstawiono w Tabeli 23.

Tabela 23. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Scottish Medicines Consortium (SMC) 2020	Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) 5q z mutacją bialleliczną w genie przeżycia neuronu ruchowego 1 (SMN1) i rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, lub SMA 5q z mutacją bialleliczną w genie SMN1 i do trzech kopii genu SMN2.	W trakcie weryfikacji. Przewidywany termin publikacji: I kwartał 2021 r. (08.03.2021 r.)
HAS 2020	Rdzeniowy zanik mięśni 5q (bialleliczna mutacja genu SMN1), z rozpoznaniem klinicznym SMA typu I i II lub przedobjawowym oraz posiadających do 3 kopii genu SMN2.	Opinia na korzyść refundacji. Zaobserwowano postęp terapeutyczny taki jak w przypadku leku SPINRAZA (nusinersen), w leczeniu objawowych pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q (bialleliczna mutacja genu SMN1) z rozpoznaniem klinicznym SMA typu I, a także u pacjentów przedobjawowych z 1 do 2 kopii genu SMN2. Brak postępów w leczeniu objawowych pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q (bialleliczna mutacja

³⁴ <https://www.fsma.pl/leki/zolgensma/>, [dostęp: 15.02.2021].

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>genu SMN1) z rozpoznaniem klinicznym SMA typu II oraz przedobjawowych z trzema kopiami genu SMN2. ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) jest lekiem pierwszego rzutu, podobnie jak SPINRAZA (nusinersen), do stosowania u objawowych pacjentów z SMA typu I lub u pacjentów przedobjawowych z maksymalnie 3 kopiami genu SMN2. W przypadku objawowych pacjentów z SMA typu II, Komitet uważa ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) za opcję leczenia, ale SPINRAZA (nusinersen) powinna mieć pierwszeństwo przed uzyskaniem danych dotyczących tych pacjentów.</p> <p>Komisja zwraca również uwagę, że do tej pory nie ma dostępnych żadnych danych dotyczących ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) w przypadku pacjentów z rozpoznaniem klinicznym SMA typu II, w odróżnieniu od leku SPINRAZA (nusinersen), pacjentów z SMA typu I z 1 lub 3 kopiami genu SMN2, pacjentów o masie ciała powyżej 13,5 kg, pacjentów leczonych po ukończeniu 6. miesiąca życia, oraz pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni lekiem SPINRAZA (nusinersen).</p> <p>Komisja zaleca, aby u pacjentów leczonych preparatem ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec):</p> <ul style="list-style-type: none"> • decyzja o leczeniu podejmowana była indywidualnie dla każdego pacjenta podczas interdyscyplinarnych spotkań konsultacyjnych w ośrodkach referencyjnych i kompetencyjnych ds. chorób nerwowo-mięśniowych sektora FILNEMUS; • stosowanie tego leku było zarezerwowane dla lekarzy szpitalnych specjalizujących się w SMA; • wdrożono ściśle monitorowanie czynności wątroby ze względu na biologiczne uszkodzenie wątroby obserwowane w badaniach klinicznych oraz ciężkie przypadki klinicznego zapalenia wątroby opisane w literaturze i przez ekspertów; • nastąpiło monitorowanie czynności nerek u wszystkich pacjentów (stężenie kreatyniny w surowicy i moczu) oraz hemolizy (oznaczenia schizocytów, haptoglobiny i LDH) w przypadku udokumentowanej trombocytopenii, z uwzględnieniem zgłoszonych przypadków mikroangiopatii zakrzepowej (TAM); • po podaniu ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) nastąpiła hospitalizacja w USCP (pediatrycznym oddziale ciągłego monitorowania) przez co najmniej 24 godziny.
	Rdzeniowy zanik mięśni 5q (mutacja bialleliczna genu SMN1) z rozpoznaniem klinicznym SMA typu III.	<p>Opinia niekorzystna dla refundacji.</p> <p>Wobec braku danych i biorąc pod uwagę mniejszą potrzebę medyczną i skuteczność nie podlegającą ekstrapolacji, ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) nie ma miejsca w strategii terapeutycznej pacjentów z SMA typu III.</p>
Beneluxa Initiative (Holandia, Belgia i Irlandia)	Rdzeniowy zanik mięśni 5q (SMA) z mutacją bialleliczną w genie SMN1 i rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1; lub dla pacjentów z SMA 5q z mutacją bialleliczną w genie SMN1 i do 3 kopii genu SMN2.	<p>W trakcie weryfikacji.</p> <p>Zawieszona ocena z powodu uzupełniania dokumentacji przez producenta (mniej więcej do II połowy lutego 2021).</p> <p>Przewidywany termin wydania rekomendacji dla Ministra Opieki Medycznej przez Zorginstituut w sprawie refundacji leku: maj/czerwiec 2021.</p>
TLV	Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) typu 1	<p>W trakcie weryfikacji.</p> <p>Trwa bieżąca ocena ekonomiczna.</p>
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2020	Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) związany z 5q13 z bialleliczną delecją genu SMN1 i rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1 lub do trzech kopii genu SMN2.	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss tymczasowo zawieszona wydanie decyzji w sprawie określenia wymiaru świadczeń dotyczących Onasemnogen Abeparvovec.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Sprzedaż gotowego leku Zolgensma z substancją czynną Onasemnogen-Abeparvovec, objętego ustawowym ubezpieczeniem zdrowotnym po cenach aptecznych wraz z podatkiem obrotowym, w ciągu ostatnich dwunastu miesięcy kalendarzowych przekroczyła limit obrotu w wysokości 50 mln euro dla leków sierocych, co skutkuje zawieszeniem tymczasowym wydania decyzji, do czasu oceny korzyści przez IQWiG na podstawie dokumentacji dostarczonej przez firmę farmaceutyczną, mającej wykazać dodatkową korzyść w porównaniu z odpowiednią terapią porównywaną. Wszczęcie procedury uzupełniającej oceny świadczeń.
Ontario 2020	Do leczenia dzieci w wieku poniżej 2 lat z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) z mutacjami biallelicznymi w genie przeżycia neuronu ruchowego 1 (SMN1).	W trakcie weryfikacji. Trwają badania przesiewowe - Ministerstwo sprawdza przedłożone materiały przez producenta, aby upewnić się, że wszystkie wymogi regulacyjne i polityczne zostały spełnione, w celu kontynuacji przeglądu leku. Przesłane niekompletne informacje - producent nie spełnił wymagań niezbędnych do kontynuowania przeglądu.
CADTH 2020	Do leczenia dzieci w wieku poniżej 2 lat z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) z mutacjami biallelicznymi w genie przeżycia neuronu ruchowego 1 (SMN1).	W trakcie weryfikacji. Postępowanie w sprawie refundacji jest w toku.
VZP 2020	W leczeniu dzieci w wieku poniżej 2 lat z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) z mutacją bialleliczną w genie przeżycia neuronu ruchowego 1 (SMN1), niezależnie od ich rodzaju, objawów i wcześniejszego leczenia.	Všeobecná Zdravotní Pojišťovna (VZP) umożliwi leczenie wszystkich dzieci z SMA wskazanych do leczenia lekiem Zolgensma. VZP prowadziło negocjacje z Novartis dotyczące zwrotu kosztów leczenia rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) u dzieci. 16 grudnia 2020 r. VZP zawarło umowę dotyczącą specjalnych warunków zwrotu kosztów Zolgensma i uzgadniającą znaczną zniżkę ceny leku. Obecnie VZP opłaca już leczenie czterech pacjentów pediatrycznych, a dzięki tej umowie VZP będzie mogło zapewnić opiekę medyczną kolejnym 13 pacjentom, którym lekarze obecnie ją rekomendują. Konkretna kwota uzgodnionego rabatu jest objęta tajemnicą handlową.

Źródło: Opracowanie własne, na podstawie wymienionych powyżej stron agencji oraz instytucji działających w ochronie zdrowia [dostęp:17.02.2021].

PODSUMOWANIE:

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że:

- *We Francji (HAS) pozytywnie opiniuje się refundację leku Zolgensma wśród pacjentów z rozpoznaniem klinicznym SMA typu I i II lub pacjentów przedobjawowych oraz posiadających do 3 kopii genu SMN2. Natomiast opinię niekorzystną dla refundacji wydano dla pacjentów z rozpoznaniem klinicznym SMA typu III.*
- *W Niemczech (G-BA) tymczasowo zawieszono wydanie decyzji w sprawie określenia wymiaru świadczeń dotyczących Onasemnogen Abeparvovec. Została tam wszczęta procedura uzupełniająca ocenę świadczenia.*
- *W Szkocji, krajach Beneluksu, Szwecji, Ontario i Kanadzie trwa weryfikacja – nie podjęto jeszcze decyzji związanej z refundacją.*

7.6. Dyskusja analiz farmakoekonomicznych

W publikacji The Effectiveness and Value of Treatments for Spinal Muscular Atrophy A Summary from the Institute for Clinical and Economic Review's New England Comparative Effectiveness Public Advisory Council z 2019 roku przedstawiającej analizę efektywności kosztów terapii SMA typu 1 produktem leczniczym Zolgensma w porównaniu do BSC, oszacowane QALY wyniosło 12,23, a zyskane lata życia 18,17; oszacowany ICUR wyniósł około 243 000 USD na QALY, natomiast ICER 182 000 USD/LY. Wartości wskaźników zostały oszacowane na podstawie całkowitego kosztu leczenia wynoszącego 3 657 000 USD, na który składały się koszty związane

z leczeniem (2 000 000 USD) i koszty niezwiązane z leczeniem (1 657 000 USD). W analizie scenariusza, zakładającym pominięcie kosztów niezwiązanych z leczeniem całkowite koszty leczenia Zolgensma wyniosły około 2 mln USD. Doprowadziło to do zmiany kosztu uzyskania QALY i LY. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej w tym scenariuszu wyniósł 170 000 USD/QALY, natomiast inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej wyniósł 127 000 USD/LY.^{35 36}

W analizie Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients z 2019 roku, do oszacowania inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR), zastosowano model Markowa porównujący AVXS-101 z nusinersenem w perspektywie dożywotniej z zastosowaniem modelu Markowa. Współczynnik QALY oszacowano na 15,65, a zyskane lata życia wyniosły 37,20, natomiast oszacowany ICUR wynosił od - 203 072 USD/QALY do 31 379 USD/QALY w zależności od przyjętej ceny leku, z założonego przedziału cenowego (od 2,5 do 5,0 mln USD/leczenie). Średni koszt na pacjenta w ciągu całego życia wyniósł 4,2–6,6 mln USD dla AVXS-101. Ujemne wartości inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR) występowały przy założeniu, że koszt leku wyniesie mniej niż 4 mln USD, natomiast ICUR równy 31 379 USD/QALY występował przy założeniu, że cena wynosi 5 mln USD.³⁷

W modelu opracowanym przez Agencję oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia wyniósł: 69,86 LYG. Oszacowany ICER wyniósł: ████████ PLN/LYG. Wartość ta jest ████████ progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (155 514 PLN/QALY), stanowi ████████ wartości tego progu. Wyliczenia opierały się na przyjętym średnim koszcie leczenia preparatem Zolgensma, wynoszącym ████████ PLN.

Wartości ICER odnalezione w przytoczonych analizach są ████████ od wartości obliczonej w modelu. Wpływ na to mają różnice w oszacowaniu inkrementalnego efektu zdrowotnego w postaci zyskanych lat życia oraz przyjęta do obliczeń różna wysokość kosztów leczenia. W przytoczonych zagranicznych analizach pacjenci zyskali 18,17 LY (Ellis) lub 37,20 LY (Malone), natomiast w opracowanym modelu zyskali średnio 69,86 lat życia. Jest to prawie czterokrotna (Ellis) lub dwukrotna (Malone) różnica dalszego trwania życia. W modelu przyjęto optymistyczne założenie, że zastosowanie leku prowadzi do wyleczenia, a wyleczenie pozwala pacjentom na powrót do ryzyka wystąpienia choroby takiego jak dla populacji generalnej, stąd może wynikać różnica. Koszty w przedstawionych analizach uwzględniały również koszty niezwiązane z leczeniem (Ellis) lub mieściły się w założonym, dość szerokim przedziale cenowym (Malone), natomiast w modelu została przyjęta cena na podstawie danych z ████████ ████████, wyrażona w EUR, przeliczona na PLN, po kursie z dnia 10.02.2021.

W analizach zwrócono uwagę długość życia skorygowaną o jego jakość (QALY), z uwagi na to wyodrębniono osobno ICUR i ICER. W opracowanym modelu nie uwzględniono korekty związanej z jakością życia i przyjęto założenie, że ICUR=ICER.

Analizy porównujące zastosowanie ocenianego sposobu leczenia do BSC (Ellis) lub do niezastosowania żadnego leczenia (opracowany model) wskazywały na to, że zastosowanie ocenianej technologii jest ████████ ████████. W przypadku analizy opisującej zastosowanie AVXS-101 w porównaniu do nusinersenu (Malone), terapia onasemnogene abeparvocec była mniej kosztowna i bardziej skuteczna, jeżeli jej cena była niższa niż 4 mln USD. W tej chwili informacja dotycząca ceny leku Zolgensma jest podana do wiadomości publicznej i wynosi ok. 2 mln USD.

³⁵ Ellis Alexandra et al., *Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value Final Evidence Report*, April 3 2019, Institute for Clinical and Economic Review, 2019, p. 69-74.

³⁶ Pearson D. Steven, *The Effectiveness and Value of Treatments for Spinal Muscular Atrophy A Summary from the Institute for Clinical and Economic Review's New England Comparative Effectiveness Public Advisory Council*;

³⁷ Malone Daniel C., *Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients*, JOURNAL OF MARKET ACCESS & HEALTH POLICY, 2019, VOL. 7.

8. Ocena niepewności wnioskowania

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- W opisie jednego z badań rejestracyjnych (LT-001) wskazano, że pacjenci biorący wcześniej udział w badaniu CL-101 po przyjęciu leku Zolgensma byli leczeni także nusinersenem. W związku z tym, można wnioskować o niespełnieniu oczekiwań w zakresie skuteczności ocenianego leku. Dodatkowo należy wskazać, że długoterminowe efekty związane z leczeniem nie będą dotyczyć jedynie ocenianego leku, a jego połączenia z terapią nusinersenem.
- Krótki czas obserwacji w stosunku do oczekiwanego przeżycia w przypadku wyleczenia. Nie określono czasu utrzymywania się efektu klinicznego.
- Brak komparatora. Porównanie z naturalnym przebiegiem choroby.
- Finansowanie badań na koszt podmiotu zlecającego.
- Część wyników badań pochodzi z badań 1 fazy (CL-101).
- Mała liczebność próby.
- Brak zaślepienia.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Nie analizowano możliwości przeprowadzania leczenia w warunkach polskich.

8.3. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- W modelu przyjęto cenę detaliczną leku (jednorazowego podania) zgodnie z [redacted] wyrażoną w EUR, niezależną od masy ciała pacjenta.
- Ze względu na niewspółmiernie niski koszt leczenia immunomodulującego, stosowanego jako leczenie skojarzone z lekiem Zolgensma przed podaniem wlewu i po jego podaniu, w modelu nie uwzględniono kosztu kortykosteroidu prednizolon.
- Ze względu na brak danych w badaniach rejestracyjnych oceniających jakość życia pacjentów po zastosowanym leczeniu produktem Zolgensma oraz brak czasu na wykorzystanie danych dotyczących działań niepożądanych, założono, że $LYG=QALYG$, tzn. leczenie przywraca pełną jakość życia. W związku z powyższym zastosowany model przeszacowuje efekt.
- Utrzymywanie się efektu działania leku jest dożywotnie – bardzo optymistyczne.
- Komparatorem jest brak aktywnego leczenia.
- Wątpliwości przy rozszerzaniu wskazań na typ 2 i 3 SMA, ponieważ brak jest dowodów dotyczących skuteczności leku w wyższych typach SMA ze względu na różnice w kosztach i efektywności, w związku z czym nie ma możliwości oszacowania efektywności kosztowej w pozostałych typach SMA.

8.4. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Ze względu na wiek populacji ekstrapolacja obejmuje bardzo duży obszar w porównaniu do wyników pochodzących z obserwacji klinicznych.

Dane dotyczą Polski na podstawie GUS. Przeżycia dotyczą stanu obecnego i nie uwzględniają prognoz dotyczących możliwego dalszego przedłużania życia w perspektywie dożywotniej.

Założenia uzyskiwania pełnego powrotu do zdrowia wydają się bardzo optymistyczne, a dodatkowe uwzględnienie trendów populacyjnych jeszcze bardziej powiększyłoby tę niepewność.

8.5. **Niepewność dodatkowych danych**

Brak

9. Wnioski

9.1. Jakość materiału dowodowego

Zidentyfikowano pięć badań klinicznych (AVXS-101-CL-303; AVXS-101-CL-101; AVXS-101-LT-001; AVXS-101-CL-304; AVXS-101-CL-302) dla produktu leczniczego Zolgensma, które oceniały skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pojedynczej dawki onasemnogen abeparwówek. Nie wszystkie badania zostały ukończone, część z nich nadal trwa (AVXS-101-CL-304 i AVXS-101-LT-001), albo niedawno się zakończyły (AVXS-101-CL-302), co nie pozwoliło na przedstawienie dokładnych wyników z części badań.

Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Zolgensma obejmuje 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. Zgodnie z charakterystyką typów SMA, populację docelową mogą stanowić zatem pacjenci z SMA typu 1 oraz typu 2, a także osoby chorujące na typ 3 choroby, posiadające do 3 kopii genu SMN2. Wskazanie rejestracyjne obejmuje szerszą populację, niż populację uwzględnioną w badaniach rejestracyjnych.

Kryteria kwalifikacji w głównym badaniu rejestracyjnym (AVXS-101-CL-303) dotyczące cech genotypowych i wieku obejmowały pacjentów z SMA typu 1 z biallelicznymi mutacjami genu SMN1 i jedną lub dwiema kopiami SMN2 (włączając mutację modyfikatora genu (c.859G>C), w wieku poniżej 6 miesięcy oraz mających zdolność połykania. Główne kryteria kwalifikacji w dodatkowych badaniach rejestracyjnych obejmowały pacjentów z biallelicznymi mutacjami genu SMN1 i dwiema kopiami SMN2 (z wykluczeniem modyfikacji c.859G>C w eksonie 7), w wieku 6 miesięcy i młodszych (AVXS-101-CL-101); pacjentów z SMA typu 1, którzy zakończyli udział w badaniu AVXS-101-CL-101 (AVXS-101-LT-001); pacjentów z bialleliczną mutacją genu SMN1 z przedobjawowym SMA typu 1 i dwiema kopiami SMN2 lub przedobjawowym SMA typu 2 z 3 kopiami genu SMN2 (od września 2018 zawieszony nabór pacjentów z 4 kopiami genu SMN2) w wieku poniżej 6 tygodniu w chwili podania leku (AVXS-101-CL-304); pacjentów z SMA typu 1, z bialleliczną mutacją genu SMN1, z jedną lub dwiema kopiami SMN2 (w tym znaną mutacją modyfikującą genu SMN2 (c.859G> C)), w wieku <6 miesięcy (AVXS-101-CL-302).

Liczba pacjentów włączonych do badań była niewielka, przez co może być utrudnione wnioskowanie statystyczne, a przez to niższa jakość wyników badań. Populacja badana obejmowała 22 pacjentów (AVXS-101-CL-303); 15 pacjentów (AVXS-101-CL-101); 13 pacjentów (AVXS-101-LT-001); 30 pacjentów (AVXS-101-CL-304); 33 pacjentów (AVXS-101-CL-302).

Punkty końcowe w badaniach rejestracyjnych, odnosiły się do:

- Śmiertelności:
 - Event-free survival, tj. przeżycie lub brak konieczności stałej wentylacji w 14 miesiącu życia (AVXS-101-CL-303).
 - Przeżycie (AVXS-101-CL-302).
 - Przeżycie i niewymaganie stałej wentylacji (AVXS-101-CL-304).
 - Wystąpienie zgonu (AVXS-101-CL-101).
- Bezpieczeństwa:
 - Wystąpienie jakiegokolwiek nieprzewidzianego zdarzenia niepożądanego w stopniu III lub wyższym, związanego z przyjmowaniem leku, które objawia się objawami klinicznymi i wymaga leczenia (AVXS-101-CL-101).
 - Ocena częstości występowania SAE (Serious Adverse Events) i zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AVXS-101-LT-001).
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund w 18 miesiącu życia (AVXS-101-CL-303).
 - Niezależność od wspomaganie wentylacji (brak codziennego wspomaganie/używania respiratora w wieku 18 miesięcy (AVXS-101-CL-303).
 - Zdolność do rozwoju (pacjent nie otrzymuje odżywiania za pomocą mechanicznego wsparcia lub innej metody nie doustnej; zdolność tolerowania rzadkich płynów, co wykazano w formalnym teście połykania; pacjent utrzymuje wagę) (AVXS-101-CL-303).
 - Siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund (AVXS-101-CL-101; AVXS-101-CL-304).

-
- o Wymaganie pomocy oddechowej przez ≥ 16 godzin na dobę (AVXS-101-CL-101).
 - o Zdolność do stania bez podparcia przez co najmniej 3 sekundy (AVXS-101-CL-304).
 - o Zmiana wyniku testu zaburzeń nerwowo-mięśniowych (CHOP-INTEND) w stosunku do wartości wyjściowej (AVXS-101-CL-101).
 - o Osiągnięcie poprawy kamieni milowych, dotyczących etapów rozwojowych w zakresie funkcji motorycznych (AVXS-101-CL-101).
 - o Zdolność do samodzielnego chodzenia (min. 5 kroków) (AVXS-101-CL-304).
 - o Utrzymanie masy ciała na poziomie trzeciego percentyla lub powyżej bez konieczności wspomagania żywienia (AVXS-101-CL-304).
 - o Siedzenie bez podparcia przez co najmniej 10 sekund (AVXS-101-CL-302).

W badaniach rejestracyjnych, punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, związane z przeżyciem pacjentów, w zależności od badania traktowane były jako pierwszorzędowe lub drugorzędowe punkty końcowe. W głównym badaniu (AVXS-101-CL-303) występowały dwa pierwszorzędowe punkty końcowe tj. przeżycie bez konieczności stałej wentylacji (ang. *event-free survival*) oraz siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund. W badaniu AVXS-101-CL-101 pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: wystąpienie zgonu oraz wymaganie pomocy oddechowej przez ≥ 16 godzin na dobę. W badaniu AVXS-101-LT-001 pierwszorzędowy punkt końcowy odnosił się do bezpieczeństwa i dotyczył oceny częstości występowania SAE (Serious Adverse Events) i zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu. W pozostałych badaniach AVXS-101-CL-304 i AVXS-101-CL-302 wspólnym pierwszorzędowym punktem końcowym było siedzenie bez podparcia (przez 10 lub 30 sekund, w zależności od badania), natomiast przeżycie (w badaniu CL-304 „przeżycie i niewymaganie stałej wentylacji”) było określane jako drugorzędowym punkt końcowy.

Przeprowadzono ocenę jakości badania CL-303, jako badania głównego oraz badania CL-101, z wykorzystaniem skali NICE, służącej do oceny badań jednoramiennych. Na podstawie skali NICE, badanie CL-303 uzyskało 5 na 8 możliwych punktów, natomiast badanie CL-101 uzyskało 7 na 8 możliwych punktów.

9.2. Siła interwencji

Siła interwencji ściśle zależy od wieku pacjentów i typu SMA. W głównym badaniu rejestracyjnym (CL-303) zastosowana interwencja była badana w populacji pacjentów wcześniej leczonych z 1 typem SMA. W ich przypadku siła interwencji jest największa, ponieważ w wyniku zastosowanej terapii mogą oni zyskać najwięcej lat życia w lepszym zdrowiu, co powoduje również wzrost jakości ich życia. Badane punkty końcowe mają pośredni wpływ na poprawę jakości życia pacjentów, ponieważ wykazują m.in. osiąganie przez pacjentów motorycznych kamieni milowych, które nie byłoby możliwe bez zastosowanego leczenia. Najistotniejsze z punktu widzenia siły interwencji było jednak przeżycie pacjentów, którego czas wydłużył się w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby.

Zgodnie z danymi z badań rejestracyjnych w badaniu CL-303 i CL-302 nie osiągnięto maksymalnej wartości całkowitego przeżycia pacjentów. W głównym badaniu CL-303 trzech pacjentów przerwało udział w badaniu, przy czym u dwóch wystąpiło zdarzenie w postaci zgonu lub konieczności zastosowania stałej wentylacji. 90,9% (95% CI: 79,7%, 100,0%) pacjentów przeżyło bez konieczności zastosowania stałej wentylacji w wieku 14 miesięcy. W grupie kohorty historycznej z badania PNCR, w wieku 13,6 miesiąca żyło lub nie wymagało stałej wentylacji 25% pacjentów. W badaniu CL-302 jeden pacjent zmarł z powodu TEAE (ang. *Treatment Emergent Adverse Events*). Pozostałych 93,6% pacjentów przeżyło bez konieczności stałej wentylacji z czego 56,3% było w wieku ≥ 14 miesięcy, a 12,5% było w wieku ≥ 18 miesięcy.

Wyniki badań rejestracyjnych onasemnogenu abeparwówek wskazują, że lek jest skuteczny w zakresie poprawy przeżycia/braku konieczności stałego wspomagania wentylacji, poprawy wyników testu CHOP – INTEND określającego nasilenie choroby oraz poprawy w osiąganiu kamieni milowych rozwoju ruchowego w porównaniu do wyników kohorty historycznej z naturalnym przebiegiem choroby.

Większość pacjentów biorących udział w badaniach osiągnęła poprawę funkcji motorycznych. Pacjenci po zastosowaniu leku osiągnęli motoryczne kamienie milowe, których zdobycie nie byłoby w ogóle możliwe w przypadku braku leczenia. We wszystkich badaniach zanotowano wzrost wyników w skali CHOP INTEND w stosunku do wartości początkowych.

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 10,0\%$) działaniami niepożądanymi spowodowanymi leczeniem tj. TEAE (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*) w badaniach CL-101, CL-303, CL-304 i CL-302 były gorączka (48,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (37,1%), wymioty (24,7%), zaparcia (22,7%), kaszel (20,6%), refluks żołądkowo-przełykowy (17,5%), biegunka, (15,5%), zapalenie płuc (15,5%), wysypka (14,4%), wzrost aktywności

aminotransferaz (12,4%), przekrwienie błony śluzowej nosa i skolioza (11,3%) oraz zapalenie żołądka i jelit (10,3%).

Badania obejmują wyłącznie krótkoterminowe działania niepożądane. Długoterminowe działania niepożądane nie są na tę chwilę znane. Obecnie prowadzone jest badanie obserwacyjne (LT-001) badające długotrwałe bezpieczeństwo zastosowanej terapii, w związku z czym długofalowe skutki zastosowania leku będą dopiero poznane w przyszłości.

Biorąc pod uwagę dane ze wszystkich wymienionych badań prawie połowa pacjentów (46,4%) miała co najmniej 1 SAE (Serious Adverse Events). U ok. 40% pacjentów wystąpiło co najmniej 1 TEAE (Treatment Emergent Adverse Event) o nasileniu 3. stopnia lub wyższym. Dwóch pacjentów (2%), jeden w badaniu CL-303 i jeden w badaniu CL-302 miało TEAE stopnia 5 (śmiertelny). Zgon był najpoważniejszym zanotowanym działaniem niepożądanym.

9.3. Analiza farmakoeconomiczna

W modelu opracowanym przez Agencję oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia wyniósł: 69,86 LYG. Oszacowany ICER wyniósł: ██████████ PLN/LYG. Wartość ta jest ██████████ progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (155 514 PLN/QALY), stanowi ██████████ wartości tego progu. Wyliczenia opierały się na przyjętym średnim koszcie leczenia preparatem Zolgensma, wynoszącym ██████████ PLN.

Wartości ICER odnalezione w odnalezionych analizach są ██████████ od wartości obliczonej w modelu. Wpływ na to mają różnice w oszacowaniu inkrementalnego efektu zdrowotnego w postaci zyskanych lat życia oraz przyjęta do obliczeń różna wysokość kosztów leczenia. W przytoczonych zagranicznych analizach pacjenci zyskali 18,17 LY (Ellis) lub 37,20 LY (Malone), natomiast w opracowanym modelu zyskali średnio 69,86 lat życia. Jest to prawie czterokrotna (Ellis) lub dwukrotna (Malone) różnica dalszego trwania życia. W modelu przyjęto optymistyczne założenie, że zastosowanie leku prowadzi do wyleczenia, a wyleczenie pozwala pacjentom na powrót do ryzyka wystąpienia choroby takiego jak dla populacji generalnej, stąd może wynikać różnica. Koszty w przedstawionych analizach uwzględniały również koszty niezwiązane z leczeniem (Ellis) lub mieściły się w założonym, dość szerokim przedziale cenowym (Malone), natomiast w modelu została przyjęta cena na podstawie danych z ██████████ ██████████, wyrażona w EUR, przeliczona na PLN, po kursie z dnia 10.02.2021.

W analizach zwrócono uwagę długość życia skorygowaną o jego jakość (QALY), z uwagi na to wyodrębniono osobno ICUR i ICER. W opracowanym modelu nie uwzględniono korekty związanej z jakością życia i przyjęto założenie, że ICUR=ICER.

Analizy porównujące zastosowanie ocenianego sposobu leczenia do BSC (Ellis) lub do niezastosowania żadnego leczenia (opracowany model) wskazywały na to, że zastosowanie ocenianej technologii jest ██████████ ██████████. W przypadku analizy opisującej zastosowanie AVXS-101 w porównaniu do nusinersenu (Malone), terapia onasemnogene abeparvovec była mniej kosztowna i bardziej skuteczna, jeżeli jej cena była niższa niż 4 mln USD. W tej chwili informacja dotycząca ceny leku Zolgensma jest podana do wiadomości publicznej i wynosi ok. 2 mln USD.

Należy mieć na uwadze również niepewności założeń i konstrukcji modelu farmakoeconomicznego opisane w podrozdziale 8.3 oraz 8.4.

9.4. Niepewności wnioskowania

Liczba pacjentów włączonych do badań była niewielka, przez co może być utrudnione wnioskowanie statystyczne.

Każde z badań miało krótki czas obserwacji w stosunku do oczekiwanego przeżycia w przypadku wyleczenia. Istnieje możliwość, że osiągnięty efekt związany z badanymi punktami końcowymi byłby mniejszy, jeżeli badanie trwałoby dłużej. Nie określono czasu utrzymywania się efektu klinicznego. Założenia uzyskiwania pełnego powrotu do zdrowia wydają się bardzo optymistyczne, a dodatkowe uwzględnienie trendów populacyjnych jeszcze bardziej powiększyłoby tę niepewność. Ze względu na wiek populacji ekstrapolacja obejmuje bardzo duży obszar w porównaniu do wyników pochodzących z obserwacji klinicznych.

Wyniki badań klinicznych nad ocenianym produktem leczniczym porównano do wyników dla kohorty historycznej w której nie zastosowano aktywnego leczenia i obserwowano naturalny przebieg choroby. Porównywanie skuteczności działania leku do kohorty historycznej może wykazywać zawyżony efekt terapeutyczny leku, ponieważ badani pacjenci z SMA typ 1 bez zastosowanego leczenia żyją krótko, przeważnie do ok. 2 lat.

Porównanie z przebiegiem naturalnym choroby można uznać za niewystarczające z powodu dostępności alternatywnej technologii stosowanej w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni tj. nusinersen (Spinraza).

Ukończone badania obejmowały głównie pacjentów z SMA typu 1 z biallelicznymi mutacjami genu SMN1 i dwiema kopiami SMN2, w wieku poniżej 6 miesięcy. Występują wątpliwości przy rozszerzaniu wskazań na typ 2 i 3 SMA, ponieważ brak jest dowodów dotyczących skuteczności leku w wyższych typach SMA.

10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Al-Zaidy 2019** Al-Zaidy Samiah, Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy, *Pediatric Pulmonology*, February 2019, vol. 54, p. 179–185.
- Lowes 2019** Lowes P.Linda, Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy, *Pediatric Neurology* vol. 98, September 2019, p. 39-45.
- Mendell 2017** Mendell J.R. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy, *The New England Journal of Medicine*, November 2, 2017, vol. 377, no. 18, s. 1713-1722.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- Beneluxa Initiative 2020** <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/bewegingsapparaat/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-zolgensma-bij-sma> [dostęp: 28.12.2020].
- CADTH 2020** <https://www.cadth.ca/onasemnogene-abeparvovec> [dostęp: 28.12.2020].
- Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2020** <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/561/#dossier> [dostęp: 28.12.2020].
- Finkel 2018** Finkel R. i in., *Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics*, *Neuromuscular Disorders*, Volume 28, Issue 3, March 2018, p. 197-207.
- HAS 2020** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224937/fr/zolgensma [dostęp: 28.12.2020].
- ICER 2019** Ellis Alexandra at al., *Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value Final Evidence Report*, April 3 2019, Institute for Clinical and Economic Review, 2019, p. 69-74.
- Kirschner 2020** Kirschner J., i in., *European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy*, *Eur J Paediatr Neurol*, 2020 Sep; 28, p. 38-43.
- Malone 2019** Malone Daniel C., Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients, *JOURNAL OF MARKET ACCESS & HEALTH POLICY*, 2019, VOL. 7., p. 1-14.
- Ontario 2020** http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/pdf/zolgensma.pdf [dostęp: 28.12.2020].
- Pearson 2019** Pearson D. Steven, The Effectiveness and Value of Treatments for Spinal Muscular Atrophy A Summary from the Institute for Clinical and Economic Review's New England Comparative Effectiveness Public Advisory Council, *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, December 2019, Vol. 25, No. 12, p. 1300-1306.
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2020** <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/onasemnogene-abeparvovec-zolgensma-full-smc2311/> [dostęp: 28.12.2020].
- TLV 2020** <https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html> [dostęp: 28.12.2020].
- VZP 2020** <https://www.vzp.cz/o-nas/aktuality/vzp-umozni-lecbu-vsem-detem-s-sma-indikovanym-k-lecbe-pripravkem-zolgensma> [dostęp: 17.02.2021].

Pozostałe publikacje

- AOTMiT-OT.422.25.2018** Spinraza (nusinersen) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD10:G12.0) u pacjentów dorosłych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Raport nr: AOTMiT-OT.422.25.2018 (Zlecenie 124/2018), data ukończenia: 23.07.2018.
- AWA Spinraza 2017** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Spinraza (nusinersen) w ramach programu lekowego: „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”, Analiza Weryfikacyjna, AOTMiT, Nr: OT.4331.12.2017 (Zlecenie 191/2017), data ukończenia: 08.01.2017.
- ChPL Zolgensma 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zolgensma (onasemnogen abeparvovec), EPAR Product Information, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 21.12.2020]
- EMA/173982/2020** EPAR Medicine overview, Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) An overview of Zolgensma and why it is authorised in the EU, EMA/173982/2020, 27.05.2020.
- EMA/106773/2020** European Medicines Agency, Assessment report: Zolgensma (onasemnogene abeparvovec), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/106773/2020, 27.03.2020.
- EMA/245297/2013** List of medicinal products under additional monitoring, Human Medicines Division, EMA/245297/2013 Rev. 85*, 22.01.2021.
- EMADOC-2005359794-17637** Orphan Maintenance Assessment Report, Zolgensma (adeno-associated viral vector serotype 9 containing the human SMN gene, onasemnogene abeparvovec) Treatment of spinal muscular atrophy, EU/3/15/1509, EMADOC-2005359794-17637, 18.05.2020.
- EPAR All authorised presentations 2020** https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/zolgensma-epar-all-authorised-presentations_pl.pdf [dostęp: 21.12.2020]

EPAR Assessment report 2020	EPAR Zolgensma, Assessment report, Zolgensma International non-proprietary name: onasemnogene abeparvovec, EMA/200482/2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 21.12.2020]
Finkel 2014	Finkel S. Richard, Observational study of spinal muscular atrophy type and implications for clinical trials, American Academy of Neurology, 2014, p. 810-817.
Jedrzejska 2010	Jedrzejska M., et al., Incidence of spinal muscular atrophy in Poland—more frequent than predicted? Neuroepidemiology, 2010; 34: 152-157
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 116).
Kolb 2016	Kolb J. Stephen, Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study, Annals of Clinical and Translational Neurology, 2016, p. 132-145.
Opinia 30/2018 AOTMiT	Opinia 30/2018 z dnia 2 sierpnia 2018 roku Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Spinraza (nusinersen) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD10:G12.0) u pacjentów dorosłych w ramach RDTL. Nr zlecenia: 124/2018. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/124/REK/Rdtl_30_2018.pdf [dostęp: 14.01.2021]
Opinia 19/2017 AOTMiT	Opinia nr 19/2017 z dnia 21 grudnia 2017 roku Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Spinraza, nusinersen, roztwór do wstrzykiwań 12 mg/5ml, we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni typ I (ICD10: G12.0) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych. Nr zlecenia: 185/2017. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/185/REK/Rdtl_19_2017_Spinraza.pdf [dostęp: 14.01.2021]
Opinia RP 197/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 197/2018 z dnia 30 lipca 2018 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Spinraza (nusinersen) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD10:G12.0) u pacjentów dorosłych. Nr zlecenia: 124/2018. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/124/ORP/U_28_280_180730_opinia_197_SPINRAZA_nusinersen_G.12.0_RDTL.pdf [dostęp: 14.01.2021]
Opinia RP 410/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 410/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Spinraza (nusinersen) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni typ I (ICD-10: G12.0). Nr zlecenia: 185/2017. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/185/ORP/U_50_564_opinia_410_Spinraza_RDTL.pdf [dostęp: 14.01.2021]
Rekomendacja 21/2018 Prezesa AOTMiT	Rekomendacja nr 21/2018 z dnia 16 marca 2018 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Spinraza (nusinersen), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg, 1 fiol. 5 ml w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. Nr zlecenia: 191/2017. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/191/REK/RP_21_2018_Spinraza_TN.pdf [dostęp: 14.01.2021]
Stanowisko RP 22/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2018 z dnia 15 marca 2018 roku w sprawie oceny leku Spinraza (nusinersen), kod EAN: 5713219500975, w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. Nr zlecenia: 191/2017. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/191/SRP/U_9_61_180315_stanowisko_22_Spinraza_w_ref.pdf [dostęp: 14.01.2021]
Stevens 2020	Stevens Debra, Onasemnogene Abeparvovec-xioi: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy, Ann Pharmacother, 2020 Oct; 54(10), p. 1-9.
Waldrop 2019	Waldrop M., Kolb S., Current Treatment Options in Neurology—SMA Therapeutics, Curr Treat Options Neurol. 2019 Apr 29; 21(6):25, p.1-11.
NCT03306277	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306277?term=NCT03306277&draw=2&rank=1 [dostęp: 21.01.2021]
NCT02122952	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02122952?term=NCT02122952&draw=2&rank=1 [dostęp: 21.01.2021]
NCT03421977	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03421977?term=NCT03421977&draw=2&rank=1 [dostęp: 21.01.2021]
NCT03505099	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505099?term=NCT03505099&draw=2&rank=1 [dostęp: 21.01.2021]
NCT03461289	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461289?term=NCT03461289&draw=2&rank=1 [dostęp: 21.01.2021]
NCT04174157	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04174157?term=NCT04174157&draw=2&rank=1 [dostęp: 03.02.2021]
NCT04042025	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04042025?term=NCT04042025&draw=2&rank=1 [dostęp: 03.02.2021]
NCT03381729	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03381729?term=NCT03381729&draw=2&rank=1 [dostęp: 03.02.2021]
NCT03837184	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03837184?term=NCT03837184&draw=2&rank=1 [dostęp: 03.02.2021]
Cena leku Zolgensma	https://www.fsma.pl/leki/zolgensma/#:~:text=Zolgensma%20jest%20najdro%C5%BCszym%20lekiem%20%C5%9Bwiata.ubezpieczyciele%2C%20jest%20zwykle%20znac%C4%85co%20ni%C5%BCsza [dostęp: 23.12.2020]

11. Załączniki

11.1. Cennik technologii lekowych

Tabela 24. Cennik leków (zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 30.12.2020, wynoszącym 1,00 USD= 3,6901 PLN, 1,00 EUR= 4,5272 PLN)

Nazwa leku	Substancja czynna	Dawka	Jednostka dawki	Podanie	Postać	Zawartość opakowania	Jednostka zawartości opakowania	Cena za opakowanie w USD	Cena za opakowanie w EUR	Cena za opakowanie w PLN	Źródło
Zolgensma	onasemnogen abeparwówek	zależy od masy ciała pacjenta	vg	jednorazowe	roztwór do infuzji	dwa rodzaje fiolek: 5,5 ml lub 8,3 ml - konfiguracje fiolek zależą od wyliczonej dawki dla pacjenta	ml				

UWAGI:

Nie są dostępne upublicznione dane odnośnie cen poszczególnych opakowań leku Zolgensma, a tym bardziej cen fiolek tj. 5,5 ml i 8,3 ml. Z tego powodu nie jest możliwe obliczenie ceny za 1 ml i dokładnej ceny konkretnych wariantów podania, zróżnicowanych pod względem masy ciała pacjenta. W opracowaniu cennika została przyjęta cena rynkowa leku (jednorazowego podania) ustalona przez producenta wyrażona w USD i EUR, niezależna od masy ciała pacjenta.

Ze względu na niewspółmierny koszt leczenia immunomodulującego, stosowanego jako leczenie skojarzone z lekiem Zolgensma przed podaniem wlewu i po jego podaniu, w cenniku nie został uwzględniony koszt kortykosteroidu Prednizolon.

11.2. Zalecane dawkowanie według masy ciała pacjenta

Tabela 25. Przykładowe zalecane dawkowanie według masy ciała (dla pacjentów o masie ciała od 2,6 kg do 13,5 kg)

Zakres masy ciała pacjenta (kg)	Dawka (vg)	Całkowita objętość dawki* (ml)
2,6 – 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1 – 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6 – 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1 – 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6 – 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1 – 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6 – 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1 – 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6 – 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1 – 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6 – 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1 – 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 – 10,0	$1,1 \times 10^{15}$	55,0
10,1 – 10,5	$1,2 \times 10^{15}$	57,8
10,6 – 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 – 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 – 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 – 12,5	$1,36 \times 10^{15}$	68,8
12,6 – 13,0	$1,44 \times 10^{15}$	71,5
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3

* Liczba fiolek w zestawie i wymagana liczba zestawów zależy od masy ciała. Objętość dawki obliczana jest na podstawie górnej granicy zakresu masy ciała pacjenta.

Największą dawką, jaką producentowi wolno wprowadzić na rynek UE, jest dawka odpowiadająca zastosowaniu u pacjenta o masie ciała 21 kg.

Źródło: ChPL Zolgensma

11.3. Rodzaj i zawartość opakowania

Tabela 26. Wybrane konfiguracje opakowań/zestawów

Masa ciała pacjenta (kg)	Fiolka 5,5 ml *	Fiolka 8,3 ml **	Całkowita liczba fiolek w opakowaniu
2,6 – 3,0	0	2	2
3,1 – 3,5	2	1	3
3,6 – 4,0	1	2	3
4,1 – 4,5	0	3	3
4,6 – 5,0	2	2	4
5,1 – 5,5	1	3	4
5,6 – 6,0	0	4	4
6,1 – 6,5	2	3	5
6,6 – 7,0	1	4	5
7,1 – 7,5	0	5	5
7,6 – 8,0	2	4	6
8,1 – 8,5	1	5	6
8,6 – 9,0	0	6	6
9,1 – 9,5	2	5	7
9,6 – 10,0	1	6	7
10,1 – 10,5	0	7	7
10,6 – 11,0	2	6	8
11,1 – 11,5	1	7	8
11,6 – 12,0	0	8	8
12,1 – 12,5	2	7	9
12,6 – 13,0	1	8	9
13,1 – 13,5	0	9	9

* Fiolka ma stężenie nominalne 2×10^{13} vg/ml i zawiera objętość do pobrania nie mniejszą niż 5,5 ml.

** Fiolka ma stężenie nominalne 2×10^{13} vg/ml i zawiera objętość do pobrania nie mniejszą niż 8,3 ml.

Największą dawką, jaką producentowi wolno wprowadzić na rynek UE, jest dawka odpowiadająca zastosowaniu u pacjenta o masie ciała 21 kg.

Źródło: ChPL Zolgensma

11.4. Program lekowy Leczenie Rdzeniowego Zaniku Mięśni (SMA)

Tabela 27. Program lekowy Leczenie Rdzeniowego Zaniku Mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <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; 2) 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 określonych w ust. 3; 3) W przypadku pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie onasemnogene abeparovocem, risdiplamem lub branaplmem w ramach badań klinicznych, programów wczesnego dostępu lub w ramach innego sposobu finansowania terapii, we wniosku dotyczącym włączenia do programu lekowego konieczne jest zraportowanie tych terapii wraz z podaniem czasu ich trwania oraz ich skuteczności, czyli liczby punktów w odpowiedniej skali funkcjonalnej sprzed terapii i po jej zakończeniu. <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.</p> <p>Łączny czas leczenia pacjenta nusinersenem zależy od decyzji lekarza prowadzącego.</p> <p>Po podaniu 6 dawki, niezależnie od mechanizmu finansowania terapii w jakim to nastąpiło, a następnie przed podaniem każdej kolejnej dawki przeprowadza się ocenę skuteczności leczenia.</p> <p>Po ukończeniu 18 r.ż. nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych. Leczenie powinno być kontynuowane</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie nusinersenu oraz sposób modyfikacji dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (aktualną na dzień wydania decyzji refundacyjnej).</p> <p>W przypadku pacjentów wymagających znieczulenia ogólnego do wykonania nakłucia lędźwiowego - znieczulenie ogólne zgodnie z obowiązującymi w ośrodku procedurami.</p> <p>W uzasadnionych klinicznie przypadkach dopuszcza się podanie nusinersenu dooponowo przez nakłucie podpotyliczne w przypadku kiedy podanie leku dooponowo drogą nakłucia lędźwiowego nie jest możliwe.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie genetyczne potwierdzające delecję lub mutację genu SMN1; 2) badanie potwierdzające liczbę kopii genu SMN2; 3) badanie neurologiczne z oceną w skali CHOP-INTEND lub HINE, lub HFMSE - stosownie do wieku i typu SMA; 4) konsultacja rehabilitacyjna i/lub fizjoterapeutyczna oraz ustalenie planu rehabilitacji dla pacjenta; 5) badania biochemiczne, w tym oceniające funkcję wątroby, nerek (białkomoczu) i układu krzepnięcia (koagulogram); 6) morfologia krwi z rozmazem; 7) konsultacja anestezyjologiczna - u pacjentów, którzy wymagają znieczulenia ogólnego; 8) konsultacja ortopedyczna - w przypadku znacznej skoliozy; 9) konsultacja gastroenterologiczna i/lub dietetyczna w zależności od stanu klinicznego pacjenta 10) test ciążowy wraz z oświadczeniem o stosowaniu skutecznej antykoncepcji w trakcie trwania terapii – u kobiet w wieku reprodukcyjnym. <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badanie neurologiczne przed każdym podaniem dawki; 2) Badanie w skali CHOP-INTEND lub HINE, lub HFMSE (stosownie do wieku i typu SMA) przy dawkach podtrzymujących; 3) Ocena przez fizjoterapeutę wykonania planu rehabilitacji; 4) Ocena gastroenterologa i/lub dietetyka w zależności od stanu pacjenta; 5) Ocena stanu odżywienia i wydolności oddechowej pacjenta w zależności od stanu, ale nie rzadziej niż raz do roku; 6) Badania biochemiczne, w tym oceniające funkcję wątroby, nerek (białkomoczu) i układu krzepnięcia

<p>w ośrodku dla dorosłych tak długo jak osiągną jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <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 miesiące, lub b) 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: <ol style="list-style-type: none"> a) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; b) przeciwwskazania do nakłucia lędźwiowego; c) ciąża. 		<p>(koagulogram), wykonywane przed podaniem kolejnej dawki nusinersenu;</p> <ol style="list-style-type: none"> 7) Morfologia krwi z rozmazem wykonywana przed podaniem kolejnej dawki nusinersenu; 8) W przypadku pacjentek w wieku reprodukcyjnym - test ciążowy każdorazowo przed każdym podaniem dawki. <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r., zał. B.102

11.5. Wspólne stanowisko Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych oraz Fundacji SMA w sprawie leczenia SMA

Poniżej przedstawiono fragment wspólnego stanowiska Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych oraz Fundacji SMA w sprawie leczenia genowego w rdzeniowym zaniku mięśni.

[...] „Solidarnie dążymy do zapewnienia w Polsce najwyższego standardu leczenia SMA oraz dostępności wszystkich opcji terapeutycznych w ramach finansowania NFZ, jak również wprowadzenia powszechnych badań przesiewowych noworodków, co pozwoli na uzyskanie najwyższej skuteczności leczenia farmakologicznego SMA poprzez terapię przed wystąpieniem objawów choroby.

Jednocześnie jesteśmy zaniepokojeni licznymi nieprawdziwymi informacjami, dotyczącymi rdzeniowego zaniku mięśni i leczenia tej choroby w Polsce.

Nieprawdą jest, że jakimkolwiek dziecku choremu na SMA w Polsce grozi śmierć i dlatego zachodzi potrzeba “ratowania” go lekiem zakupionym prywatnie.

[...] Od stycznia 2019 roku wszyscy pacjenci w Polsce (niezależnie od rodzaju SMA i stopnia zaawansowania tej choroby) mają dostęp do leczenia nowoczesnym lekiem (nusinersen, Spinraza®), którego koszt jest w całości finansowany z budżetu państwa. Lek ten charakteryzuje się wysoką skutecznością i w ogromnej większości przypadków leczenie wiąże się z ciągłą, istotną poprawą stanu zdrowia. Większość dzieci, wykazuje bardzo dobrą odpowiedź na leczenie prowadzone z użyciem leku już refundowanego w naszym kraju. Przy stosowaniu prawidłowej opieki medycznej i wczesnego leczenia, rdzeniowy zanik mięśni nie jest już w Polsce chorobą śmiertelną. [...]

Nieuprawnione jest twierdzenie, jakoby określony lek był skuteczniejszy.

Nie istnieją obecnie dane naukowe, które pokazywałyby przewagę któregośkolwiek z dwóch leków dopuszczonych w Unii Europejskiej do leczenia rdzeniowego zaniku mięśni – leku nusinersen (Spinraza®) lub leku onasemnogen abeparwówek (Zolgensma®). Oba leki wywierają działanie terapeutyczne w podobny sposób – poprzez podniesienie poziomu białka SMN w komórkach neuronalnych i tym samym zatrzymanie ich dalszej degeneracji.

Pacjenci, będący przed wystąpieniem objawów lub w pierwszych tygodniach po ich wystąpieniu, wykazywali niespotykane wysoką odpowiedź kliniczną na onasemnogen abeparwówek. Natomiast nie można oczekiwać podobnie wysokiej skuteczności leczenia genowego u pacjentów na etapie zaawansowanej choroby.

Jesteśmy zaniepokojeni pominięciem kwestii bezpieczeństwa leczenia genowego.

U większości pacjentów komplikacje leczenia genowego nie spowodowały trwałych szkód na zdrowiu, to niektórzy pacjenci doświadczyli ciężkich działań niepożądanych. Amerykańska Charakterystyka Produktu Leczniczego (FDA) leku onasemnogen abeparwówek zawiera ostrzeżenie najwyższego poziomu (tzw. *black box warning*) nt. wysokiego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych, ze śmiercią włącznie. [...]

Europejscy eksperci podkreślili, że wartość kliniczna terapii genowej w porównaniu z ryzykiem jest niepewna w przypadku dzieci z głębokim zanikiem tkanki mięśniowej, a także, ze względu na wysoką, proporcjonalną do masy ciała dawkę, w przypadku dzieci starszych/o wyższej masie ciała. Postulują oni, aby zastosowanie leku Zolgensma u dzieci o masie ciała powyżej 13,5 kg odbywało się tylko na odpowiedzialność producenta w ramach zarejestrowanych badań klinicznych. PTND oraz Fundacja SMA stanowisko to rozumieją i podzielają. [...]

Nieprawdziwy jest przekaz, jakoby leczenie genowe było w stanie wyleczyć wszystkie objawy SMA.

Leki stosowane w przyczynowym leczeniu SMA, w tym nusinersen i onasemnogen abeparwówek, zatrzymują dalszą degenerację układu nerwowego, podnosząc poziom białka SMN w motoneuronach. Żaden z tych leków nie naprawia tkanki mięśniowej, której zanik już się dokonał i dominuje w obrazie klinicznym chorych na SMA. Przy stosowaniu któregośkolwiek z tych leków pacjent doświadcza poprawy zasadniczo w następstwie codziennej aktywności oraz regularnej fizjoterapii, a leczenie farmakologiczne stanowi tylko jeden z elementów opieki medycznej w SMA.

Zapobieżenie objawom choroby obserwowano tylko w przypadku wprowadzenia leczenia przed wystąpieniem objawów choroby.

Rdzeniowy zanik mięśni pozostaje ciężkim schorzeniem, a pacjenci wymagają stałej opieki wielospecjalistycznej bez względu na typ stosowanego leczenia. [...]

Nieuzasadnione jest podważanie wartości leczenia wdrażanego przez lekarzy w Polsce.

Należy podkreślić, że proces kwalifikacji do leczenia farmakologicznego refundowanego w przypadku dzieci najmłodszych, ze świeżo rozpoznaną chorobą jest w Polsce praktycznie natychmiastowy, a leczenie przyczynowe jest wprowadzane nawet w ciągu 1–2 dni od potwierdzenia rozpoznania.” [...]

[Wspólne stanowisko Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych oraz Fundacji SMA w sprawie leczenia genowego w rdzeniowym zaniku mięśni; Gdańsk / Warszawa, 10 października 2020 r.]

11.6. Problem statement EPAR

11.6.1. Disease or condition

The claimed therapeutic indication is treatment of (5q) spinal muscular atrophy (SMA) Type 1. The term SMA is applied to a diverse group of genetic disorders, all of which affect the spinal motor neuron. The most common form of SMA results from biallelic mutations to the survival motor neuron 1 (SMN1) gene on chromosome 5q13 (5q SMA) of which the majority are homozygous deletions. 5q SMA is conventionally classified into four phenotypes on the basis of age of onset and highest motor function achieved, with an additional phenotype (type 0) to describe the severe forms of antenatal-onset spinal muscular atrophy. 5q SMA Type 1 patients never attain independent sitting and have onset of symptoms within the first 6 months of life.

The clinical studies to support the indication focused on a homogeneous cohort of patients with unequivocal SMA “Type 1”, based on the combination of clinical diagnosis (symptom onset prior to 6 months of age, hypotonia) and genotype (all enrolled patients were confirmed to have bi-allelic SMN1 gene deletions and only 2 SMN2 copies without the known SMN2 genetic modifier).

11.6.2. Epidemiology

SMA (5q) is an autosomal recessive, early childhood disease with an incidence of approximately 1: 10,000 live births, of which approximately 45-60% of cases are SMA Type 1, the most severe form. Spinal muscular atrophy is the leading cause of infant mortality due to genetic disease.

There are limited treatment options for patients with SMA. Until recently, no causal treatment existed. Complications derived by SMA caused muscle weakness were addressed by multidisciplinary medical and supportive care, including orthopedic and spinal management, nutritional, swallowing and gastrointestinal management, pulmonary management, acute care, and palliative care. The 2007 published consensus statement for standard of care in SMA (Wang et al., J Child Neurol, 2007) was updated in 2017 due to improvements in many aspects of care for infants in children with SMA (Mercuri et al., Neuromusc Dis, 2018; Finkel et al, Neuromusc. Dis, 2018).

On the basis of available newborn screening, in 2018 a treatment algorithm for infants diagnosed with 5q SMA through Newborn Screening has been published (Glascock et al., J Neuromusc Dis, 2018), however, newborn screening for 5q SMA is not an implemented standard throughout Europe yet. Initiation of treatment is recommended even for pre-symptomatic 5q SMA patients that by genotype are likely to develop 5q SMA Types 1 or 2.

An approved causal treatment has become available only recently, when in late 2016 (23 December) and mid-2017, the United States Food and Drug Administration (U.S. FDA) and European Medicines Agency (EMA), respectively approved Spinraza® (nusinersen), an antisense oligonucleotide (ASO) drug designed to increase the production of the SMN protein by modulating the splicing of the SMN2 gene, thereby compensating for the underlying genetic defect. Spinraza® is administered intrathecally; an induction period is followed by life-long repeated intrathecal administrations. Despite marketing authorisation of Spinraza®, an unmet medical need for alternative treatment options of 5q SMA remains.

11.6.3. Biologic features

Spinal muscular atrophy is a motor neuron disease for which the root cause is a protein deficiency affecting a neuronal network with variable clinical thresholds (16). Motor neuron survival depends among others on a protein named survival motor neuron (SMN) protein, which is deficient in 5q SMA. Deficiency of SMN protein correlates directly with death of the individual’s motor neurons. Loss of motor neurons leads to secondary effects on muscle strength and function, leading to progressive loss of muscle control, strength and function, swallowing, breathing and, ultimately, death for untreated 5q SMA Type 1.

The most common form of SMA results from bi-allelic mutations to the survival motor neuron 1 gene (SMN1) on chromosome 5q13 (5q SMA); of these 5q SMA cases, 95% are due to homozygous deletions, with the remainder being hemizygous deletions with a point mutation on the other chromosome. In humans, 2 forms of the SMN gene

exist: a telomeric form (SMN1) and a centromeric form (survival motor neuron 2 gene [SMN2]). Transcription of the SMN1 gene produces full-length messenger RNA (mRNA) transcripts that encode the SMN protein, necessary for motor neuron survival. The SMN2 gene is nearly identical to the SMN1 gene. A C to T substitution at position 840 results in the preferential exclusion of exon 7 from most of the transcriptional product. The resultant truncated protein is not functional. Only a small percentage (i.e., approximately 10% to 15% of the protein product of SMN2) is in the form of the full-length, functional SMN protein.

Individuals with SMA lack a normally functioning SMN1 gene and are thus dependent on their SMN2 gene. In SMA patients lacking functional SMN1, the SMN2 copy number is inversely related to the clinical severity, with a higher number of copies associated with less severe disease. SMN1 is ubiquitously expressed. It is unclear why motor neurons are particularly vulnerable to SMN1 deficiency.

Although the primary pathology of SMA is neurodegeneration at the level of the spinal motor neuron, some clinical reports indicate the involvement of other organs to include the heart, liver, pancreas and intestine. Metabolic deficiencies including hyperglycaemia and hypoglycaemia have been reported as well.

11.6.4. Clinical presentation and diagnosis

Several phenotypes of SMA have historically been described based on age at onset and maximal motor function achieved, although there is a consensus that these phenotypes represent a continuum from extremely severe, with disease symptoms manifesting in utero, to very mild symptoms with onset during later life. SMA type 1 presents itself with unexplained weakness or hypotonia. Molecular genetic testing with targeted mutation analysis can confirm the diagnosis of SMA.

On the basis of available newborn screening, in 2018 a treatment algorithm for infants diagnosed with 5q SMA through Newborn Screening has been published (Glascock et al., J Neuromusc Dis, 2018), however, newborn screening for 5q SMA is not an implemented standard throughout Europe yet. The algorithm recommends initiation of treatment even for pre-symptomatic 5q SMA patients that by genotype are likely to develop 5q SMA Type 1.'

The difference in severity between the SMA types is largely accounted for by SMN2 copy number, with other genetic or environmental factors playing a minor role only. Individuals born with ≤ 3 copies of SMN2 in the presence of a bi-allelic SMN1 deletion or mutation have a high probability of developing a severe phenotype which, untreated, will result in significant motor function limitations including the inability to walk, high risk for respiratory complications requiring some degree of ventilatory support, high risk for orthopaedic complications such as often painful contractures and scoliosis, and truncated life expectancy. The combination of genotypic and phenotypic characteristics led to the subdivision in SMA types presented in Tabela 28.

SMA Type 1 is the most common form of SMA, representing 45% to 60% of cases. The prognosis for patients with SMA Type 1 with 2 copies of SMN2 is particularly dire; these patients show signs of the disease soon after birth (<6 months of age), never gain the ability to sit, and typically do not survive past 2 years of age without significant mechanical ventilatory and nutritional support.

Tabela 28. Spinal Muscular Atrophy Classification

Type	Age at Symptom Onset		Maximum Motor Function	Life Expectancy	SMN2 Copy No.
0	Fetal		Nil	Days – Weeks	1
1	< 6 months	1A: Birth – 2 weeks 1B: < 3 months 1C: > 3 months	Never sits	< 2 years	1, 2, 3
2	6 – 18 months		Never walks	20 – 40 years	2, 3, 4
3	1.5 – 10 years	3A: < 3 years 3B: > 3 years	Walks, regression	Normal	3, 4, 5
4	> 35 years		Slow decline	Normal	4, 5

SMN2 = survival motor neuron 2 gene.

bold = predominant SMN2 copy number that defines the SMA Type, the other copy numbers represent a small percentage of the designated SMA Type.

Source: Adapted from Kolb 2011 (6).

Źródło: Assessment report, Zolgensma International non-proprietary name: onasemnogene abeparovvec, EMA, 26 March 2020, p.12., na podstawie Kolb 2011.

11th6th5th Management about the product, type of application and aspects on development

The CHMP and CAT agreed to the applicant's request for an accelerated assessment as the product was considered to be of major public health interest. SMA Type 1 is a severe and rapidly progressive neurodegenerative disorder, which without treatment will result in a life expectancy of less than two years. Since not all SMA subjects respond to nusinersen, there is an unmet medical need in treatment of SMA. The first results of Zolgensma with regard to survival, survival-free-of-ventilatory-support, and reaching motor milestones were considered promising. In addition, the mode of administration of Zolgensma (single intravenous infusion) and dose regime (only once) was considered a clinically relevant advantage as compared to the repeated intrathecal injections of nusinersen.

However, during assessment the CAT and CHMP concluded that it was no longer appropriate to pursue accelerated assessment, as the dossier presented deficiencies in many aspects of the Quality and Clinical presentation: With regards to the quality dossier, among others Major Objections were proposed pertaining to the following issues: control of genetic integrity of the vector, comparability of the manufacturing processes and potency assay. In relation to the clinical dossier, Major Objections were identified in relation to the amount of efficacy and safety data available with the commercial manufacturing process and the indication wording.

In addition, given the irreversible motor neuron loss in SMA, the CAT agreed to convene a SAG discuss the patient population expected to benefit most from treatment with Zolgensma.

Therefore, the evaluation reverted to standard timetable.

The applicant also requested consideration of its application for a Conditional Marketing Authorisation in accordance with Article 14-a of the above-mentioned Regulation, based on the following criteria:

The benefit-risk balance is positive and Zolgensma is designed to address the monogenic root cause of SMA by replacing the defective SMN1 gene resulting in increased levels of SMN protein.

- It is likely that the applicant will be able to provide comprehensive data: Data from Studies CL-303, CL-302 and CL-304 are anticipated to address the uncertainties of an initial CMA based on preliminary data from the ongoing phase III studies and on CL-101. Pivotal Study CL-303 has a combined primary efficacy endpoint, has been completed as of 31 DEC 2019 and the final Clinical Study Report is expected to be available for submission in September 2020. In addition, the quality of data generated in Study CL-303 and the remaining studies in the Zolgensma clinical development program (including Study CL-302 and CL-304) will not be

affected by approval of its CMA as all studies are open-label, single-arm trials and, therefore, study blinding (i.e. none) and statistical analyses will not be compromised.

- Unmet medical needs will be addressed:

Although another available treatment option is nusinersen, nusinersen treatment is associated with significant burden for the patient since it requires lifelong intrathecal injection, which is associated with safety risks. Zolgensma effectively targets the disease mechanism in 5q SMA, has improved efficacy and a more convenient method of administration when compared to those of nusinersen; and has at least a comparable safety profile to that of nusinersen.

- The benefits to public health of the immediate availability outweigh the risks inherent in the fact that additional data are still required.

Whilst the confirmatory Study CL-303 is completed as of 31 DEC 2019, the final CSR is awaited. Early access to this innovative treatment option would be highly important for especially SMA Type 1 patients, which without treatment will result in a life expectancy of less than two years. In 2017, nusinersen was authorised as a disease-modifying treatment resulting in advances in SMA patient care and outcomes. However, not all treated patients have improved their muscular functions as demonstrated by the ability to sit or walk unassisted.

11.7. Propozycja programu lekowego leczenia SMA produktem leczniczym Zolgensma

Tabela 29. Propozycja programu lekowego leczenia SMA produktem leczniczym Zolgensma

Leczenie Rdzeniowego Zaniku Mięśni (SMA) preparatem Zolgensma		
Populacja docelowa	Szczegółowe warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
<p><u>Wskazania do stosowania:</u></p> <p><u>Kryteria kwalifikacji</u></p> <p>1) Zgodnie ChPL do leczenia onasemnogenem abeparwówek kwalifikowani są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1; • pacjenci z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2. <p>2) Zgodnie z głównym badaniem rejestracyjnym AVXS-101-CL-303 do leczenia onasemnogenem abeparwówek kwalifikowani są pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z SMA typu 1 i dwiema kopiami SMN2; • w wieku od 0,5 do 5,9 miesięcy (< 6 miesięcy); • z pozytywnie ocenioną zdolnością połykania, w trakcie formalnego testu połykania. <p><u>Kryteria dyskwalifikacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza, planowana lub spodziewana operacja/zabieg naprawy skoliozy; • niekorzystny wynik pulsoksymetrii (saturacja <96% podczas badania przesiewowego); 	<p>Leczenie należy rozpocząć i podawać w ośrodkach klinicznych pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia pacjentów z SMA.</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>Onasemnogen abeparwówek podawany jest pacjentom w postaci pojedynczej dawki we wlewie dożylnym.</p> <p>Produkt należy podawać przez pompę infuzyjną w postaci pojedynczego i powolnego wlewu dożylnego trwającego około 60 minut. Nie podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani bolusie.</p> <p>Pacjenci otrzymują nominalną dawkę leku wynoszącą $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogenu abeparwówek.</p> <p>Całkowita objętość dawki ustalana jest indywidualnie na podstawie masy ciała pacjenta i wynosi</p> <ul style="list-style-type: none"> • od $3,3 \times 10^{14}$ vg dla zakresu masy ciała 2,6 – 3,0 kg • do $2,31 \times 10^{15}$ vg dla zakresu masy ciała 20,6 – 21,0 kg. <p>Na 24 godziny przed wlewem onasemnogenu abeparwówek zaleca się rozpoczęcie leczenia immunomodulującego tj. leczenia skojarzonego trwającego przez 58 dni lub dłużej w przypadku pacjentów z nieprawidłowymi wartościami w badaniach czynności wątroby.</p>	<p>OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p> <p><u>Badania przy kwalifikacji:</u></p> <p>Przed podaniem Zolgensma (onasemnogenu abeparwówek) należy wykonać badania laboratoryjne obejmujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie miana przeciwciał AAV9; • badanie czynności wątroby: aminotransferaza alaninowa (ALT), aminotransferaza asparaginianowa (AST) oraz bilirubina całkowita; • liczbę płytek krwi; • stężenie troponiny I. <p>W przypadku ostrych lub przewlekłych niepoddających się leczeniu aktywnych zakażeń, leczenie należy odroczyć do czasu ustąpienia zakażenia lub kontrolowania zakażenia leczeniem.</p> <p><u>Monitorowanie leczenia:</u></p> <p>Po wlewie onasemnogenu abeparwówek należy monitorować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywność aminotransferaz wątrobowych - przez co najmniej 3 miesiące; • liczbę płytek krwi - najpierw co tydzień przez pierwszy miesiąc, a następnie co dwa tygodnie w drugim i trzecim miesiącu, do czasu powrotu liczby płytek krwi do wartości początkowej; • stężenie troponiny I - przez co najmniej 3 miesiące po wlewie onasemnogenu abeparwówek lub do czasu powrotu tych wartości do normy. <p>W razie potrzeby należy rozważyć konsultację z kardiologiem.</p>

Leczenie Rdzeniowego Zaniku Mięśni (SMA) preparatem Zolgensma		
Populacja docelowa	Szczegółowe warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
<ul style="list-style-type: none"> • tracheostomia lub konieczność nieinwazyjnego wspomagania wentylacji średnio ≥ 6 godzin dziennie przez 7 dni przed wizytą przesiewową; • objawy aspiracji/niezdolności do tolerowania niezagęszczonych płynów stwierdzone na podstawie formalnego testu polykania; • waga w stosunku do wieku jest poniżej trzeciego percentyla; • aktywna infekcja wirusowa (obejmuje ludzki wirus niedoboru odporności [HIV] lub dodatni wynik serologiczny w kierunku zapalenia wątroby typu B lub C lub wirusa Zika); • poważna choroba niezwiązana z drogami oddechowymi wymagająca leczenia systemowego i/lub hospitalizacji w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym; • zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające pomocy lekarskiej, interwencji medycznej lub zwiększenia opieki wspomagającej w jakkolwiek sposób w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym; • ciężkie zakażenie pozapłucne/dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed podaniem terapii genowej lub współistniejąca choroba, która stwarza niepotrzebne ryzyko dla terapii genowej, takie jak: <ul style="list-style-type: none"> ○ duże zaburzenia czynności nerek lub wątroby; ○ znane zaburzenia napadowe; ○ cukrzyca; ○ idiopatyczna hipokuria; ○ objawowa kardiomiopatia; • znana alergia lub nadwrażliwość na prednizolon lub inne glikokortykosteroidy lub ich substancje pomocnicze; • jednoczesne stosowanie któregośkolwiek z poniższych leków: preparaty stosowane w leczeniu miopatii lub neuropatii, leki stosowane w leczeniu cukrzycy lub trwające leczenie immunosupresyjne, plazmafereza, leki immunomodulujące, takie jak adalimumab, terapia immunosupresyjna w ciągu 3 miesięcy przed terapią zastępczą genową; • miano przeciwciał przeciwko wirusowi adenowirusowemu serotypowi 9 (AAV9) $> 1:50$ określone w teście immunologicznym wiązania enzymatycznego immunosorpcji (ELISA). *Jeśli potencjalny uczestnik 	<p>Szczegółowe dawkowanie onasemnogenu abeparwowek i skojarzonego z nim leczenia immunomodulującego oraz sposób modyfikacji ich dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>Zaleca się monitorowanie parametrów laboratoryjnych (w tym parametrów chemii klinicznej i hematologicznych) w kierunku ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej.</p> <p>OCENA SKUTECZNOŚCI</p> <p>Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych badań rejestracyjnych, mających bezpośrednie lub prawdopodobne przełożenie na poprawę jakości życia pacjenta lub przeżycie. Kluczowe znaczenie mają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie (nie wystąpienie zgonu); • brak konieczności stałej wentylacji; • niezależność od wspomaganie wentylacji; • siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund. <p>Dodatkowego kontekstu do oceny efektywności leczenia dostarczyć mogą dane o wystąpieniu zdarzeń niepożądanych w stopniu III lub wyższym, czy też o zmianie wyniku testu zaburzeń nerwowo-mięśniowych (CHOP-INTEND) w stosunku do wartości wyjściowej. Istotne może być również osiągnięcie przez pacjenta poprawy kamieni milowych, dotyczących etapów rozwojowych w zakresie funkcji motorycznych oraz utrzymanie masy ciała na poziomie trzeciego percentyla lub powyżej bez konieczności wspomaganie żywienia.</p>

Leczenie Rdzeniowego Zaniku Mięśni (SMA) preparatem Zolgensma		
Populacja docelowa	Szczegółowe warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
<p>wykaże miano przeciwciał anti-AAV9 > 1:50, może otrzymać powtórne badanie w ciągu 30 dni od okresu przesiewowego i będzie kwalifikował się do udziału, jeśli miano przeciwciał anti-AAV9 po ponownym badaniu wynosi \leq 1:50;</p> <ul style="list-style-type: none"> • klinicznie istotne nieprawidłowe wartości laboratoryjne (gamma-glutamylotranspeptydaza [GGT], AlAT i AspAT > 3 × GGN, bilirubina \geq 3,0 mg/dl, kreatynina \geq 1,0 mg/dl, hemoglobina [Hgb] <8 lub > 18 g/dl; białe krwinki [WBC] > 20 000 na cmm) przed genową terapią zastępczą; • udział w niedawnym badaniu klinicznym dotyczącym leczenia SMA (z wyjątkiem obserwacyjnych badań kohortowych lub badań nieinterwencyjnych); • przyjmowanie doustnych beta-agonistów (należy odstawić co najmniej 30 dni przed podaniem terapii genowej); • oczekiwanie poważnych zabiegów chirurgicznych; <p>wiek ciążowy w chwili urodzenia <35 tygodni (245 dni).</p>		

Źródło: Opracowanie własne, na podstawie ChPL Zolgensma i badania rejestracyjnego AVXS-101-CL-303.