



## Zokinvy (lonafarnib)

we wskazaniu:

leczenie pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin (ang. *processing deficient progeroid laminopathy*), które są związane z heterozygotyczną mutacją genu *LMNA* z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu *ZMPSTE24*

**Opracowanie analityczne**

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 33/2023

Data ukończenia: 23.02.2023

# SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>2</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	<b>4</b>
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>6</b>
2.1 Informacje podstawowe .....	6
2.2 Szczegółowe warunki stosowania (wg ChPL) .....	7
2.2.1. Przeciwwskazania.....	7
2.2.2. Diagnostyka .....	7
<b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>9</b>
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	9
3.2.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	9
3.2.2. Problem zdrowotny – informacje ogólne .....	11
3.2.3. Kryteria populacji docelowej .....	13
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	15
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	16
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	16
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .....	16
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	17
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	17
<b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>19</b>
4.1 Szacowanie wielkości populacji .....	19
4.4.1. Wyniki oszacowań .....	19
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	19
<b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>20</b>
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	20
5.2 Opis badań .....	20
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii .....	23
5.4 Ocena jakości badań.....	23
5.4.1. Ocena jakości badań wg NOS .....	23
5.4.2. Opis komparatora .....	24
5.4.3. Opis punktów końcowych .....	24
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania .....	24
5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	24
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania .....	25
5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	25
<b>6 OCENA SIŁY INTERWENCJI</b> .....	<b>26</b>
6.1 Ocena skuteczności klinicznej .....	26

6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	29
6.3	Podsumowanie siły interwencji .....	31
<b>7</b>	<b>OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>32</b>
7.1	Dane wejściowe do modelu .....	32
7.2	Oszacowanie kosztów terapii .....	32
7.2.1.	Wyniki .....	33
7.3	Model farmakoekonomiczny .....	34
7.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych i HTA .....	34
<b>8</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....</b>	<b>38</b>
8.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	38
8.2	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability) .....	38
8.3	Niepewność dodatkowych danych .....	38
8.4	Niepewność założeń modelu ekonomicznego .....	38
8.5	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	38
8.6	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania .....	38
<b>9</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>39</b>
9.1	Populacja docelowa .....	39
9.2	Wskaźniki oceny efektywności .....	39
9.3	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	39
<b>10</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>40</b>
10.1	Załącznik 1 – Strategie wyszukiwania dowodów naukowych dla produktu leczniczego Zokinvy (lonafarnib) .....	40
10.2	Załącznik 2 – Diagram selekcji publikacji .....	41
10.3	Załącznik 3 - Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych .....	41
	<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>43</b>
	<b>SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>44</b>
	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>45</b>

## 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

Zespoły progeroidowe to rzadkie choroby genetyczne charakteryzujące się skróconą długością życia i przedwczesnym pojawieniem się objawów fizjologicznego starzenia. Główne objawy kliniczne to wypadanie włosów, niski wzrost, zmarszczki skóry, osteoporoza i choroby układu krążenia.

Laminopatie progeroidowe (PL) są bardzo rzadkie. Większość laminopatii progeroidowych jest spowodowana wadliwym przetwarzaniem potranslacyjnym prelamin A. W tych przypadkach mutacje w *LMNA* lub *ZMPSTE24* prowadzą do patologicznego nagromadzenia prelamin A lub farnezylowanych prelamin (w procesie farnezytacji grupa izoprenylova zostaje przyłączona do reszty cysteinowej). Nasilenie patologii zależy od zmutowanego genu oraz od położenia mutacji. Najbardziej rozpowszechniony jest zespół progerii Hutchinsona-Gilforda (HGPS), spowodowany mutacją w *LMNA*, genie kodującym laminę typu A.

Zespół progerii Hutchinsona-Gilforda (HGPS) – jest to zaburzenie dziedziczone autosomalnie dominująco, które jest spowodowane mutacją punktową de novo w genie *LMNA* kodującym laminę A położonym na chromosomie 1q22. Początek objawów HGPS zwykle występuje w pierwszych kilku latach życia. Główne cechy obejmują brak rozwoju, utratę podskórnej tkanki tłuszczowej, słaby przyrost masy ciała, niski wzrost, przykurcze stawów i przyspieszoną postępującą miażdżycę prowadzącą do zawału mięśnia sercowego, przemijających napadów niedokrwienych i udaru mózgu. Dodatkowe cechy kliniczne obejmują zanikowe zmiany skórne z hiper/hipopigmentacją, łysienie, charakterystyczny wygląd twarzy z sinicą wokół ust; wydatne oczy; cienki, dziobaty nos, mikrognację, retrognację i widoczne żyły skóry głowy. Dzieci z HGPS przybierają na wadze średnio 0,4-0,5 kg/rok i osiągają ostateczną wagę około 14-15 kg oraz wzrost 110 cm.

Atypowe zespoły progerii – nietypowe zespoły progerii o podobnej charakterystyce klinicznej jak klasyczny HGPS są spowodowane raczej różnymi wariantami patogennymi w intronie 11 genu *LMNA* niż klasycznym (c.1824 C>T [p.Gly608Gly]) wariantem patogennym w HGPS.

Częstość występowania HGPS wynosi około 1 na 4 miliony urodzeń z częstością 1 na 20 milionów żyjących osób. Laminopatie progeroidowe, które są rzadsze niż HGPS, są genetycznie spokrewnione z HGPS i mają cechy kliniczne pokrywające się z HGPS, w tym ciężką chorobę sercowo-naczyniową. Według stanu na 31 grudnia 2022 r. w 51 krajach żyło 140 dzieci i młodych dorosłych z klasycznym fenotypem HGPS i 72 dzieci z laminopatiami progeroidowymi. Większość dzieci z HGPS umiera z powodu powikłań ciężkiej miażdżycy tętnic średnio w wieku 14,5 lat.

Nie ma leków zatwierdzonych do leczenia HGPS lub PL. Stosuje się leczenie wspomagające, które ogranicza się do leczenia objawowego w celu zmniejszenia ryzyka powikłań wtórnych.

Na podstawie odnalezionych informacji nie można oszacować obecnej populacji osób w Polsce z rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin, które są związane z heterozygotyczną mutacją genu *LMNA* z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu *ZMPSTE24*. Częstość występowania choroby w populacji osób żyjących w Polsce szacuje się na 2 osoby z HGPS oraz 1 osobę z innymi laminopatiami progeroidowymi. Przewidywane nowe przypadki powinny pojawiać się co ok. 10 lat.

### Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie obserwacyjne retrospektywne kohortowe (Gordon 2018) dla oceny skuteczności leczenia HGPS lonafarnibem, stanowiące analizę wyników (2,5 letni okres obserwacji) pacjentów włączonych do badań jednoramiennych (ProLon1, ProLon2) oraz kohorty pacjentów nieleczonych (analiza śmiertelności).

W analizie skuteczności przedstawiono także niepublikowane wyniki długoterminowe badania kohortowego (na podstawie raportu EPAR) - 11 letni okres obserwacji.

Zidentyfikowano również 2 publikacje (włączone do analizy bezpieczeństwa):

- Gordon 2012 - wyniki dla oceny profilu bezpieczeństwa z badania jednoramiennego ProLon1;
- Gordon 2016 – wyniki badania jednoramiennego fazy II (NCT000916747) dla terapii lonafarnib+prawastatyna+kwask zoledronowy; do analizy włączono dane dla AEs lonafarnibu.

## Podsumowanie siły interwencji

Zastosowanie lonafarnibu (kohorta leczona w ramach badania ProLon1) wiązało się z niższą śmiertelnością pacjentów w porównaniu do kohorty nieleczonej. W 2,5-letnim okresie obserwacji odnotowano 1 zgon (3,7%) w grupie 27 pacjentów leczonych lonafarnibem, podczas gdy w dopasowanej kohorcie 27 nieleczonych pacjentów odnotowano 9 zgonów (33,3%) (conditional unadjusted HR =0,12 (95% CI: 0,01; 0,93; p = 0,04)). W badaniu ProLon2 odnotowano 3 zgony (8,3%) w grupie 36 pacjentów leczonych lonafarnibem. Wśród 36 pacjentów z dopasowanej kohorty kontrolnej odnotowano 8 zgonów (22,2%) - brak istotnych statystycznie różnic.

Analiza przeżycia dla połączonej kohorty z badań ProLon1 i ProLon2 w porównaniu z kohortą historyczną wskazuje na istotne statystycznie różnice w śmiertelności. Odnotowano 4 zgony (6,3%) wśród 63 pacjentów leczonych lonafarnibem i 17 zgonów (27,0%) wśród 63 pacjentów w dopasowanej kohorcie kontrolnej (conditional unadjusted HR=0,23 (95% CI: 0,06; 0,90; p = 0,04))

Wyniki retrospektywnej analizy 3-letniej przeżywalności, przedstawione w EPAR, wskazują na wzrost średniej długości życia pacjentów leczonych lonafarnibem o 0,466 roku (CI 95% 0,204; 0,728).

Zgodnie z ostatnimi zaraportowanymi wynikami (1 sierpnia 2021 r., ok. 11 lat od rozpoczęcia leczenia) 24 z 62 osób leczonych lonafarnibem oraz 46 z 82 z kohorty kontrolnej zmarło (HR=0,28 (0,154; 0,521)). Dane przedstawione w EPAR wskazują na wzrost średniej długości życia pacjentów leczonych lonafarnibem o 4,338 lata (CI 95%: 2,551; 6,126). Wyniki dotyczące ostatniej obserwacji należy interpretować z ostrożnością. Pacjenci stosowali dodatkowe (potencjalnie przynoszące korzyść) leczenie (np.prawastatyna+ kwas zoledronowy i (lub) ewerolimus).

Terapia była dobrze tolerowana. Działania niepożądane związane z lonafarnibem obejmowały łagodną biegunkę, zmęczenie, nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha obniżony poziom hemoglobiny i podwyższone wyniki parametrów wątrobowych. Działania niepożądane miały charakter przemijający.

## Podsumowanie oceny ekonomicznej

Nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dotyczących stosowanej technologii lekowej.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 opinie HAS, 1 dokument IQWiG dla oceny wiarygodności oszacowań kosztów terapii przedstawionych przez wnioskodawcę oraz informacje nt. 2 opinii w trakcie przygotowania (G-BA, NICE).

W decyzji HAS z dn.6.10.2022 r. wskazano, że deklarowane wydatki na produkt Zokinvy (lonafarnib) nie przekraczają 20 milionów euro. Wpływ na ww. wydatki określono jako nieistotny, odstąpiono od oceny farmakoekonomicznej.

IQWiG 2023 ocenił koszty przedstawione przez podmiot odpowiedzialny jako wiarygodne. Leczenie Zokinvy jest długofalowe a koszty rocznej terapii na pacjenta wahają się od 655 618 EUR do 1 965 495 EUR.

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Analizę ograniczono do przedstawienia maksymalnego kosztu terapii na 1 pacjenta (w zależności od przyjętego pola powierzchni).

Przeprowadzone przez Agencję wyliczenia wskazują,

[Redacted content]

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Zokinvy 50 mg, kapsułki twarde, butelka (HDPE), 30 kapsułek Zokinvy 75 mg, kapsułki twarde, butelka (HDPE), 30 kapsułek
<b>Substancja czynna</b>	Lonafarnib
<b>Oceniane wskazanie</b>	Produkt leczniczy Zokinvy jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin (ang. processing-deficient progeroid laminopathy), które są związane z heterozygotyczną mutacją genu <i>LMNA</i> z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu <i>ZMPSTE24</i> . ICD 10 – E34.8 – Inne określone zaburzenia wydzielania wewnętrznego
<b>Kryteria diagnostyczne</b>	Genetyczne potwierdzenie HGPS lub laminopatii progeroidowej z wadliwą obróbką prelamin.
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	Brak
<b>Dawkowanie</b>	We wszystkich wskazaniach zalecana dawka początkowa to 115 mg/m <sup>2</sup> dwa razy na dobę. W badaniach klinicznych stosowano wzór Du Bois i należy z niego korzystać przy wyliczaniu pola powierzchni ciała w celu określenia dawki. Wszystkie całkowite dawki dobowe należy zaokrąglić do najbliższej wartości w przyroście 25 mg i podzielić na dwie równe lub prawie równe dawki. Dawki należy przyjmować w odstępie około 12 godzin (rano i wieczorem). Po 4 miesiącach leczenia z zastosowaniem dawki początkowej wynoszącej 115 mg/m <sup>2</sup> dwa razy na dobę, dawkę należy zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 150 mg/m <sup>2</sup> dwa razy na dobę (rano i wieczorem).
<b>Droga podania</b>	Doustna
<b>Mechanizm działania</b>	Lonafarnib jest lekiem modyfikującym przebieg choroby, który zapobiega farnesylicacji, a tym samym ogranicza gromadzenie się nieprawidłowej progeryny i białek podobnych do progeryny w wewnętrznej błonie jądrowej komórki. Dzięki temu zachowana zostaje integralność i prawidłowa funkcja komórek. Akumulacja progeryny i białek podobnych do progeryny w komórkach w obrębie ścian dużych naczyń krwionośnych powoduje stan zapalny i włóknienie.
<b>Grupa ATC</b>	Inne leki wpływające na przewod pokarmowy i metabolizm, różne leki wpływające na przewod pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16AX20.
<b>Status leku sierocego</b>	Tak, 14.12.2018, EU/3/18/2118
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic Safety Update Reports, PSURs). Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</li><li>Wraz z coroczną ponowną oceną podmiot odpowiedzialny ma obowiązek dostarczać roczne raporty z nieinterwencyjnego (prospektywnego obserwacyjnego badania kohortowego opartego na rejestrze pacjentów) badania bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. Non-interventional Post-authorisation Safety Study, PASS); w celu dokładniejszego scharakteryzowania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Zokinvy oraz związanej ze stanem zdrowia jakości życia u pacjentów z zespołem progerii Hutchinsona-Gilforda i laminopatiami progeroidowymi z wadliwą obróbką prelamin.</li></ul>
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	18.07.2022; EU/1/22/1660/001-002
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	EigerBio Europe Limited 1 Castlewood Avenue Rathmines Dublin 6 D06 H685 Irlandia

Źródło: ChPL Zokinvy.

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania (wg ChPL)

### 2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, jakąkolwiek inną substancję należącą do klasy farnazylotransferaz lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie Powidon, Poloksamer, Kroskarmeloza sodowa, Bezwodny koloidalny dwutlenek krzemu, Magnezu stearynian, Żelatyna (E 171) Tytanu dwutlenek, Żelaza tlenek żółty (E 172), Żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko kapsułki 75 mg), Lecytyna słonecznikowa (E 322), Szelak, Żelaza tlenek czarny (E 172), Glikol propylenowy, Roztwór amoniaku, Potasu wodorotlenek.

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie przez CYP3A4, takich jak midazolam, atorwastatyna, lowastatyna i symwastatyna. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C wg klasyfikacji Childa-Pugha).

### 2.2.2. Diagnostyka

#### 2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Leczenie lonafarnibem należy rozpocząć jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania z potwierdzonym genetycznie HGPS lub laminopatią progeroidową z wadliwą obróbką prelamina.

#### 2.2.1.2 Monitorowanie

- Zaleca się monitorowanie odstępu QTc, gdy pacjent przyjmuje jednocześnie umiarkowanie silny inhibitor CYP3A i otrzymuje 50% wskazanej dawki lonafarnibu.
- Zaleca się monitorowanie odstępu QTc, gdy pacjent przyjmuje jednocześnie słaby inhibitor CYP3A i otrzymuje 50% wskazanej dawki lonafarnibu ze względu na obecność uporczywych objawów toksyczności.
- Zaleca się monitorowanie odstępu QTc u pacjentów z potwierdzonym polimorfizmem dysfunkcyjnym CYP3A4.
- Należy ściśle monitorować nasilenie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza w ciągu pierwszych 4 miesięcy leczenia. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego należy regularnie kontrolować masę ciała pacjenta, podaż kalorii i objętość przyjmowanych płynów. W niektórych przypadkach długotrwała biegunka może prowadzić do hipowolemii, którą należy leczyć, podając płyny w infuzji lub doustnie. Pacjentów z biegunką, którzy przyjmują lek przeciwbiegunkowy loperamid, należy obserwować pod kątem występowania działań niepożądanych związanych ze zwiększoną ekspozycją na loperamid.
- Należy stale oceniać przedmiotowe i podmiotowe objawy pogorszenia czynności wątroby. Czynność wątroby należy oceniać raz w roku lub w chwili pojawienia się jakichkolwiek nowych albo nasilenia już istniejących przedmiotowych lub podmiotowych objawów zaburzeń czynności wątroby.
- Należy stale oceniać przedmiotowe i podmiotowe objawy pogorszenia czynności nerek. Czynność nerek należy oceniać raz w roku lub w chwili pojawienia się jakichkolwiek nowych albo nasilenia już istniejących przedmiotowych lub podmiotowych objawów związanych z zaburzeniami czynności nerek.
- Należy przeprowadzać ocenę okulistyczną raz w roku oraz w chwili pojawienia się jakichkolwiek nowych zaburzeń widzenia w trakcie leczenia.
- Należy monitorować pacjentów przyjmujących produkty lecznicze będące substratami CYP2C19 pod kątem występowania potencjalnych działań niepożądanych i w razie konieczności modyfikować dawkę.
- Należy unikać jednoczesnego stosowania metforminy i lonafarnibu. Jeśli konieczne jest podanie metforminy, lekarze powinni uważnie monitorować pacjenta pod kątem występowania interakcji z lonafarnibem.
- W przypadku jednoczesnego podawania lonafarnibu z substratami glikoproteiny-P (np. digoksyną, dabigatranem), gdy minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu działań toksycznych, należy obserwować, czy nie występują działania niepożądane i zmniejszyć dawkę

substratu glikoproteiny-P zgodnie z zaleceniami podanymi w zatwierdzonych drukach informacyjnych produktu.



### 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

#### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

##### 3.2.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy **Zokinvy** jest stosowany we wskazaniu leczenie pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin (ang. processing deficient progeroid laminopathy), które są związane z heterozygotyczną mutacją genu *LMNA* z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu *ZMPSTE24*. Rozpoznanie to klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii „Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne (C7A00-C7B8, D3A00-D3A8, D66-D69.49, D69.6-D70.0, D70.4-D77, D80-D84.9, D86.8, D86.82-D86.84, D86.86-D86.89, D89-D89.2, D89.8, D89.82-D89.9, E03-E03.1, E03.3-E06.3, E06.5-E07.9, E15-E16, E16.1-E16.9, E20-E23.0, E23.2-E24.1, E24.3, E24.8-E27.2, E27.4-E28.1, E28.3-E32.9, E34, E34.1-E35.8, E65-E66.09, E66.2-E68, E70-E80.09, E80.3-E85.9, E88-E88.9, E90-E998, Z83.4-Z83.49)”.

Nie ma danych GBD dla analizowanej jednostki chorobowej.

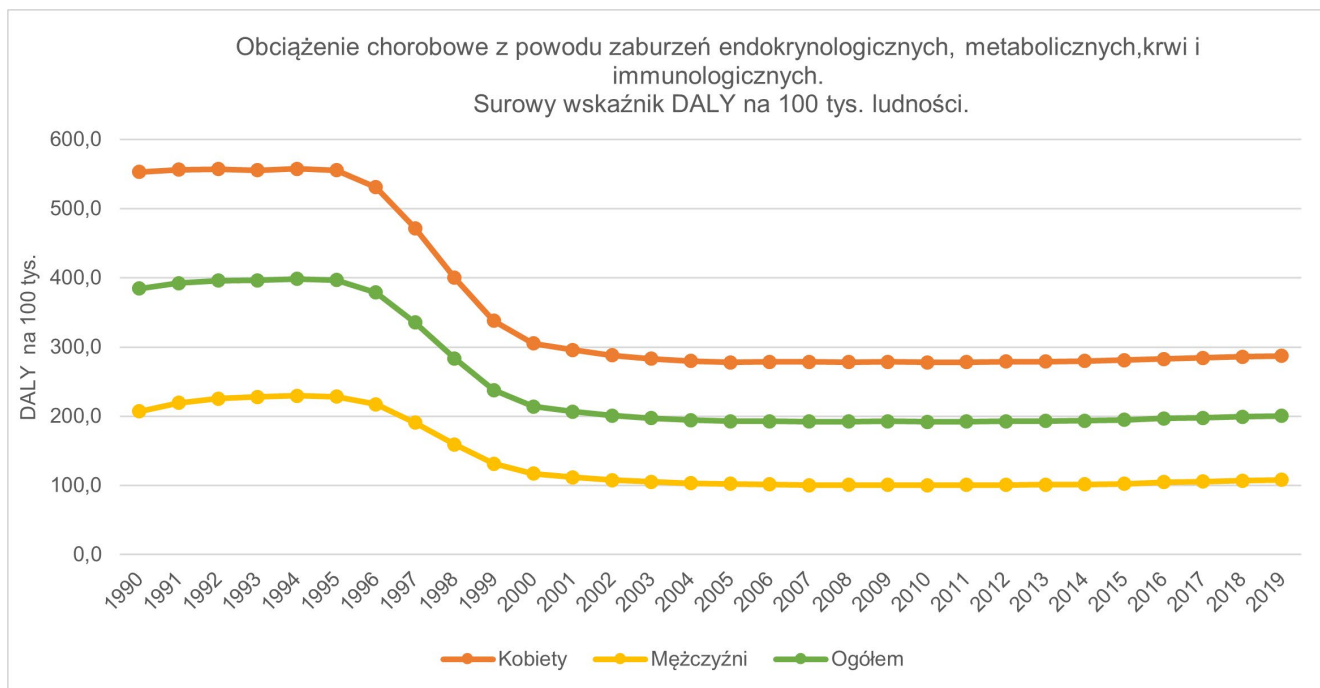
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: **200,6 (145,3 – 267,9)** ;
  - Kobiety: **287,2 (205,1 – 386,8)**;
  - Mężczyźni: **108,3 (78,8 – 161,8)**;

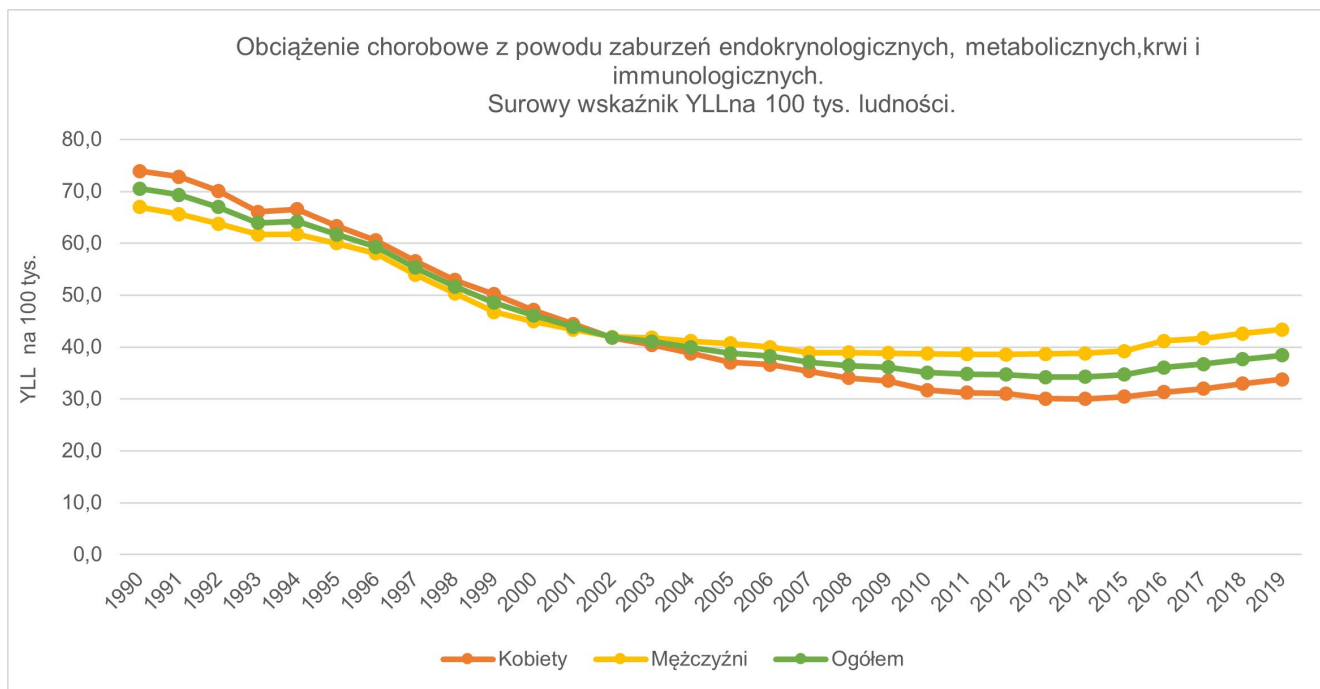
W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost, YLL**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: **38,4 (29,5 – 70,4)**;
  - Kobiety: **33,8 (25,8 – 60,1)**;
  - Mężczyźni: **43,4 (29,7 – 94,2)**;

Wykres trendu dla DALY i YLL:



Rysunek 1 Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019.



Rysunek 2 Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019.

**Tabela 2 Wagi niesprawności**

Problem zdrowotny	Stan ciężkości	Opis stanu	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	<b>Anemia łagodna</b>	Pacjent czasami czuje się nieco zmęczony i osłabiony, ale nie ogranicza to wykonywania zwykłych, codziennych czynności.	<b>0,004 (0,001 – 0,008)</b>
	<b>Anemia umiarkowana</b>	Pacjent odczuwa umiarkowane zmęczenie i osłabienie oraz brak tchu (zadyszka) po wysiłku fizycznym, co utrudnia wykonywanie codziennych czynności.	<b>0,052 (0,34 – 0,076)</b>
	<b>Anemia ostra</b>	Pacjent odczuwa znaczne osłabienie i zmęczenie oraz brak tchu, ma trudności w wykonywaniu czynności wymagających wysiłku fizycznego lub głębokiej koncentracji.	<b>0,149 (0,101 – 0,209)</b>
	<b>Plamica małopłytkowa</b>	U pacjenta łatwo dochodzi do powstania siniaków, czasami krwawi z dziąseł i nosa, czuje się osłabiony i ma pewne trudności z wykonywaniem codziennych czynności.	<b>0,159 (0,106 – 0,226)</b>
	<b>Niedoczynność tarczycy</b>	Pacjent ma mało energii i jest mu zimno.	<b>0,019 (0,01 – 0,032)</b>
	<b>Nadczynność tarczycy</b>	Pacjent jest nerwowy, ma kołatania serca znacznie się poci i ma trudności ze snem.	<b>0,145 (0,096 – 0,202)</b>
	<b>Niewydolność serca, łagodna</b>	Pacjent nie może złapać tchu i łatwo się męczy przy umiarkowanych wysiłku fizycznym, tj. wchodzenie pod górę czy przejście ponad 400 m na płaskim terenie; czuje komfortowo podczas odpoczynku lub czynności wymagających mniejszego wysiłku.	<b>0,041 (0,026 – 0,062)</b>
	<b>Niewydolność serca, umiarkowana</b>	Pacjent nie może złapać tchu, łatwo się męczy nawet przy minimalnym wysiłku fizycznym tj. krótki spacer; czuje się komfortowo podczas odpoczynku lub czynności wymagających mniejszego wysiłku.	<b>0,072 (0,047 – 0,103)</b>
	<b>Niewydolność serca, ostra</b>	Pacjent nie może złapać tchu i odczuwa zmęczenie nawet będąc w stanie odpoczynku; unika jakiegokolwiek aktywności fizycznej z obawy przed nasileniem problemów z oddychaniem.	<b>0,179 (0,122 – 0,251)</b>
	<b>Ogólna nieskomplikowana choroba: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków</b>	Pacjent ma chorobę przewlekłą, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewien niepokój, ale w minimalnym stopniu wpływa na wykonanie codziennych czynności.	<b>0,049 (0,031 – 0,072)</b>

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (dostęp 18.01.2023 r.)

**Tabela 3 Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi, metabolicznymi, krwi i immunologicznymi.**

Wskaźnik	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
<b>YLL</b>	6 691,4 (5 121,0 – 11 925,2)	8 074,2 (5 533,4 – 17 531,5)	14 765,6 (11 322,8 – 27 069,0)
<b>DALY</b>	56 944,2 (40 665,8 – 76 693,7)	20 144,0 (14 664,1 – 30 103,8)	77 088,2 (55 832,4 – 102 948,0)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (dostęp 18.01.2023 r.)

Powyższe dane obarczone są niepewnością ze względu na szeroki zakres jednostek chorobowych uwzględnionych przez omówioną wyżej kategorię GBD, tym samym prezentowane parametry nie są oszacowane wyłącznie dla ocenianego wskazania i odnoszą się do ogółu populacji (dzieci i dorosłych).

### 3.2.2. Problem zdrowotny – informacje ogólne

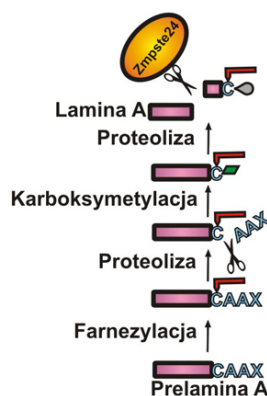
#### Definicja

Zespoły progeroidowe to rzadkie choroby genetyczne charakteryzujące się skróconą długością życia i przedwczesnym pojawieniem się pewnych oznak i objawów fizjologicznego starzenia. Główne objawy kliniczne to wypadanie włosów, niski wzrost, zmarszczki skóry, osteoporoza i choroby układu krążenia. Zespoły progeroidowe dostarczają cennych informacji na temat niektórych aspektów normalnego procesu starzenia.

Jednak patologie pojawiające się wraz z wiekiem są wyzwalane przez różnego rodzaju uszkodzenia komórek, powodujące heterogenne choroby. Zespoły progeroidowe charakteryzują się pojawieniem się objawów starzenia tylko w grupie tkanek.

1]

**Laminopatie progeroidowe** są bardzo rzadkie. Większość laminopatii progeroidowych jest spowodowana wadliwym przetwarzaniem potranslacyjnym prelaminy A. W tych przypadkach mutacje w *LMNA* lub *ZMPSTE24* prowadzą do patologicznego nagromadzenia prelaminy A lub farnyzylowanych prelaminy (w procesie farnyzytacji grupa izoprenylova zostaje przyłączona do reszty cysteinowej). Nasilenie patologii zależy od zmutowanego genu oraz od położenia mutacji.



Rysunek 3 Proces dojrzewania laminy A.

Najbardziej rozpowszechniony jest zespół progerii Hutchinsona-Gilforda (HGPS), spowodowany mutacją w *LMNA*, genie kodującym laminę typu A.

**Zespół progerii Hutchinsona-Gilforda (HGPS)** to zaburzenie dziedziczone autosomalnie dominująco, które jest spowodowane mutacją punktową de novo w genie *LMNA* kodującym laminę A położonym na chromosomie 1q22. Gen *LMNA* koduje prelaminy A, która następnie tworzy laminę A poprzez usunięcie grupy farnyzylowej i przyłączenie do błony jądrowej. Pacjenci z progerią mają mutację GGC do GGT w genie *LMNA*, co prowadzi do powstania skróconej splicingowanej zmutowanej laminy A – progeryny. Powoduje to niepowodzenia w podziale tej grupy farnyzylowej, co z kolei prowadzi do trwałego przyłączenia tego białka do błony. Dochodzi do upośledzenia morfologii jąder, ich integralności, upośledzonej naprawy DNA i niestabilności telomerów, co z kolei prowadzi do przedwczesnego starzenia i śmierci komórek.[2]

Początek objawów HGPS zwykle występuje w pierwszych kilku latach życia. Główne cechy obejmują brak rozwoju, utratę podskórnej tkanki tłuszczowej, słaby przyrost masy ciała, niski wzrost, przykurcze stawów i przyspieszoną postępującą miażdżycę prowadzącą do zawału mięśnia sercowego, przemijających napadów niedokrwiennych i udaru mózgu. Dodatkowe cechy kliniczne obejmują zanikowe zmiany skórne z hiper/hipopigmentacją, łysienie i charakterystycznym wyglądem twarzy z sinicą wokół ust, wydatne oczy, cienki, dziobaty nos, mikrognacja, retrognacja i widoczne żyły skóry głowy.[3]

Dzieci HGPS przybierają na wadze średnio 0,4-0,5 kg/rok i osiągają ostateczną wagę około 14-15 kg oraz wzrost 110 cm.[4]

**Atypowe zespoły progerii** – nietypowe zespoły progerii o podobnej charakterystyce klinicznej jak klasyczny HGPS są spowodowane raczej różnymi wariantami patogennymi w intronie 11 genu *LMNA* niż klasycznym (c.1824 C>T [p.Gly608Gly]) wariantem patogennym w HGPS.[4]

### Epidemiologia

Częstość występowania HGPS wynosi około 1 na 4 miliony urodzeń (Hennekam, 2006 [5]) z częstością 1 na 20 milionów żyjących osób (Gordon i in., 2018 [6]). Laminopatie progeroidowe, które są rzadsze niż HGPS, są genetycznie spokrewnione z HGPS i mają cechy kliniczne pokrywające się z HGPS, w tym ciężką chorobę sercowo-naczyniową. Według stanu na październik 2021 r. żyło 133 dzieci z klasycznym fenotypem HGPS i 63 dzieci z laminopatiami progeroidowymi (które mają mutację w szlaku lamin, ale nie wytwarzają progeryny).[7]

Najnowsze dane fundacji Progeria Research Foundation na dzień 31.12.2022r mówią o 140 przypadkach dzieci i młodych dorosłych z HGPS oraz 72 osobach z laminopatiami progeroidowymi w 51 krajach. Na całym świecie żyje 350-400 dzieci z Progerią, z których większość nie została jeszcze zdiagnozowana lub zidentyfikowana. [8]

## Rokowanie

Większość dzieci z HGPS umiera z powodu powikłań ciężkiej miażdżycy tętnic średnio w wieku 14,5 lat (Gordon in., 2018 [6]). Hennekam (2006) podał, że średni czas przeżycia w przypadku klasycznego HGPS wynosi 12,4 (1,5 – 27) lat, podczas gdy de Busk (1972) [9] podał medianę wieku zgonu na poziomie 13,4 (7 – 27,5 lat).

HGPS negatywnie wpływa na codzienne funkcjonowanie. Po wystąpieniu objawów progresja choroby jest nieunikniona i powszechnie śmiertelna z powodu przyspieszonej miażdżycy i przedwczesnej śmierci, zwykle z powodu zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub zastoinowej niewydolności serca. Pomimo postępu współczesnej medycyny nie nastąpiły żadne zmiany w oczekiwanej długości życia dzieci z HGPS.[7]

## Diagnostyka

Poza diagnostyką genetyczną, rozpoznanie HGPS opiera się na rozpoznaniu spójnego wzorca cech klinicznych, w tym ciężkiego braku rozwoju, charakterystycznych rysów twarzy (cofnięta żuchwa, wąska nasada nosa i szpiczasty czubek nosa), całkowitego wyłysienia, globalnej lipodystrofii, przykurczów stawów, dysplazja szkieletu, twardzina skóry, nieprawidłowości zębów, przewodzeniowy ubytek słuchu o niskiej częstotliwości i przedwczesna postępująca miażdżycza tętnic. **[Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.]**

### 3.2.3. Kryteria populacji docelowej

Porównanie wskazania rejestracyjnego (rejestracyjne kryteria kwalifikacji do leczenia) z kryteriami kwalifikacji badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu analizowanej technologii medycznej, tj. 2 badań klinicznych: ProLon 1 (NCT00425607) i badanie NCT00916747 obejmujące ProLon2.

Tabela 4 Kryteria populacji docelowej

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/rozpoczęcia leczenia/badania przy kwalifikacji	
<b>ProLon1; 07-01-0007; (NCT00425607):</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Potwierdzona mutacja G608G w genie laminatu A</li><li>Pacjenci z laminopatiami progeroidowymi, wykazującymi kliniczne objawy progerii, z innymi potwierdzonymi mutacjami w <i>LMNA</i></li><li>Test APC &gt; 1000/ml</li><li>Płytki krwi &gt; 75 000/ml (niezależne od transfuzji)</li><li>Hemoglobina &gt; 9 g/dl</li><li>Kreatynina ≤ 1,5-krotność normy dla wieku lub GFR &gt; 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</li><li>bilirubina ≤ 1,5-krotność normy dla wieku</li><li>ALT i AST &lt; 5-krotność normy dla wieku</li><li>PT/PTT &lt; 120% górnej granicy normy</li><li>Brak objawowej choroby nerek, wątroby, płuc lub dysfunkcji układu odpornościowego</li><li>5 pomiarów masy ciała w przeciągu 1 roku</li></ul>	Produkt leczniczy Zokinvy jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin (ang. Processing-Deficient Progeroid Laminopathy), które są związane z heterozygotyczną mutacją genu <i>LMNA</i> z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z heterozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu <i>ZMPSTE24</i> .
<b>Badanie NCT00916747, obejmujące ProLon2:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Potwierdzona mutacja G608G w genie laminatu A</li><li>Pacjenci z laminopatiami progeroidowymi, wykazującymi kliniczne objawy progerii, z innymi potwierdzonymi mutacjami w <i>LMNA</i></li><li>Pacjent musi mieć odpowiednią czynność narządów i szpiku, określoną przez następujące parametry:<ul style="list-style-type: none"><li>Test APC (ANC + pasma + monocyty = APC) &gt; 1/μl,</li><li> płytki krwi &gt; 75 000/μl (niezależne od transfuzji);</li><li>Hemoglobina &gt; 9 g/dl.</li><li>Kreatynina ≤ 1,5-krotność normy dla wieku lub GFR &gt; 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</li><li>Bilirubina ≤ 1,5-krotność normy dla wieku</li><li>ALT i AST &lt; 5-krotność normy dla wieku</li><li>PT/PTT &lt; 120% górnej granicy normy</li><li>Brak objawowej choroby nerek, wątroby, płuc lub dysfunkcji układu odpornościowego</li></ul></li></ul>	

Badanie rejestracyjne	ChPL
<ul style="list-style-type: none"> <li>25-hydroksy witamina D <math>\geq</math> 20 ng/ml w ciągu 4 tygodni od infuzji bisfosfonianów.</li> </ul>	
Kryteria wykluczenia	
<p><b>ProLon1; 07-01-0007; (NCT00425607):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Udział w innych eksperymentalnych terapiach lekowych</li> <li>Przyjmowanie leków mających znaczący wpływ na metabolizm lonafarnibu</li> <li>Kobiety w ciąży i karmiące piersią</li> <li>Ujemny wynik testu ciążowego z surowicy lub moczu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ZaZa</li> <li>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lonafarnibu u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy. Dane nie są dostępne</li> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną, jakąkolwiek inną substancję należącą do klasy farnazylotransferaz lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami</li> </ul>
<p><b>Badanie NCT00916747, obejmujące ProLon2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Udział w innych eksperymentalnych terapiach lekowych</li> <li>Przyjmowanie leków mających znaczący wpływ na metabolizm lonafarnibu</li> <li>Niekontrolowana infekcja</li> <li>Kobiety w ciąży i karmiące piersią</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie przez CYP3A4, takich jak midazolam, atorwastatyna, lowastatyna i symwastatyna</li> <li>Przewiduje się, że lonafarnib nie będzie skuteczny w leczeniu zespołów progeroidowych spowodowanych mutacjami w genach innych niż <i>LMNA</i> lub <i>ZMPSTE24</i> i laminopatii niezwiązanych z gromadzeniem białek podobnych do progeryny. Przewiduje się, że lonafarnib nie będzie skuteczny w leczeniu następujących zespołów progeroidowych: zespołu Wernera, zespołu Blooma, zespołu Rothmunda-Thomsona, zespołu Cockayne'a, xeroderma pigmentosum (skóra pergaminowata i barwnikowa), trichotiodystrofii i zespołu ataksja-teleangiektazja.</li> </ul>
Monitorowanie leczenia	
<p><b>ProLon1; 07-01-0007; (NCT00425607):</b> Zdarzenia niepożądane były monitorowane i rejestrowane przez cały czas trwania badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaleca się monitorowanie odstępu QTc, gdy pacjent przyjmuje jednocześnie umiarkowanie silny inhibitor CYP3A i otrzymuje 50% wskazanej dawki lonafarnibu.</li> </ul>
<p><b>Badanie NCT00916747, obejmujące ProLon2:</b> Zdarzenia niepożądane były monitorowane i rejestrowane przez cały czas trwania badania. Bezpośrednio po infuzji i 1–2 dni po infuzji. mierzono stężenie wapnia w surowicy Podczas każdej wizyty oraz pomiędzy wizytami gdy było to wskazane objawowo uczestnicy byli monitorowani pod kątem toksycznego wpływu na wątrobę, nerki i zaburzeń krwi</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaleca się monitorowanie odstępu QTc, gdy pacjent przyjmuje jednocześnie słaby inhibitor CYP3A i otrzymuje 50% wskazanej dawki lonafarnibu ze względu na obecność uporczywych objawów toksyczności.</li> <li>Zaleca się monitorowanie odstępu QTc u pacjentów z potwierdzonym polimorfizmem dysfunkcyjnym CYP3A4.</li> <li>Należy ściśle monitorować nasilenie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza w ciągu pierwszych 4 miesięcy leczenia. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego należy regularnie kontrolować masę ciała pacjenta, podaż kalorii i objętość przyjmowanych płynów. W niektórych przypadkach długotrwała biegunka może prowadzić do hipowolemii, którą należy leczyć, podając płyny w infuzji lub doustnie. Pacjentów z biegunką, którzy przyjmują lek przeciwbiegunkowy loperamid, należy obserwować pod kątem występowania działań niepożądanych związanych ze zwiększoną ekspozycją na loperamid.</li> <li>Należy stale oceniać przedmiotowe i podmiotowe objawy pogorszenia czynności wątroby. Czynność wątroby należy oceniać raz w roku lub w chwili pojawienia się jakichkolwiek nowych albo nasilenia już istniejących przedmiotowych lub podmiotowych objawów zaburzeń czynności wątroby.</li> <li>Należy stale oceniać przedmiotowe i podmiotowe objawy pogorszenia czynności nerek. Czynność nerek należy oceniać raz w roku lub w chwili pojawienia się jakichkolwiek nowych a bo nasilenia już istniejących przedmiotowych lub podmiotowych objawów związanych z zaburzeniami czynności nerek.</li> <li>Należy przeprowadzać ocenę okulistyczną raz w roku oraz w chwili pojawienia się jakichkolwiek nowych zaburzeń widzenia w trakcie leczenia.</li> <li>Należy monitorować pacjentów przyjmujących produkty lecznicze będące substratami CYP2C19 pod kątem występowania potencjalnych działań niepożądanych i w razie konieczności modyfikować dawkę.</li> <li>Należy unikać jednoczesnego stosowania metforminy i lonafarnibu. Jeśli konieczne jest podanie metforminy, lekarze powinni uważnie monitorować pacjenta pod kątem występowania interakcji z lonafarnibem.</li> <li>W przypadku jednoczesnego podawania lonafarnibu z substratami glikoproteiny-P (np. digoksyną, dabigatranem), gdy</li> </ul>

Badanie rejestracyjne	ChPL
	minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu działań toksycznych, należy obserwować, czy nie występują działania niepożądane i zmniejszyć dawkę substratu glikoproteiny-P zgodnie z zaleceniami podanymi w zatwierdzonych drukach informacyjnych produktu.

## PODSUMOWANIE

Zarówno wskazania z ChPL jak i z badań rejestracyjnych do leczenia lonafarnib wymaga potwierdzonego genetycznie rozpoznania zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin (ang. Processing-Deficient Progeroid Laminopathy), które są związane z heterozygotyczną mutacją genu LMNA z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu ZMPSTE24. Najmłodszy pacjent włączony do badań w chwili rozpoczęcia leczenia mieli w Prolon 1 - 3 lata, w Prolon 2 - 2 lata, a ChPL dopuszcza stosowanie leku od 12 miesiąca życia.

### 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W dniu 17.01.2023 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Genetic and Rare Diseases Information Center [GARD] (<https://rarediseases.info.nih.gov/>),
- National Organization for Rare Disorders [NORD] (<https://rarediseases.org/>),
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC] (<https://www.cdc.gov/>),
- National Institute for Health and Care Excellence [NICE] (<https://www.nice.org.uk/>),
- Orphanet (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=EN>),
- Progeria Research Foundation [PRF] (<https://www.progeriaresearch.org/>),
- European Centre for Disease Prevention and Control [ECDC] (<https://www.ecdc.europa.eu/en>).

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej leczenia zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin (ang. processing deficient progeroid laminopathy), które są związane z heterozygotyczną mutacją genu LMNA z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu ZMPSTE24. Zidentyfikowano natomiast 2 dokumenty: 1 wydany przez fundację zajmującą się osobami z progerią oraz 1 wydany przez organizację, która zajmuje się rzadkimi zaburzeniami. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych dokumentach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.

Nazwa organizacji	Rekomendowane interwencje
<p><b>PRF 2019</b> (ang. Progeria Research Foundation) USA <i>The Progeria Handbook A Guide for Families &amp; Health Care Providers of Children with Progeria</i></p> <p><a href="#">Link</a></p> <p>Nie określono siły zaleceń i dowodów.</p>	<p>Progeria Research Foundation finansuje badania mające na celu znalezienie nowych metod leczenia progerii ponieważ obecnie nie ma odpowiedniego leczenia tej choroby. Istnieje lek lonafarnib, który pomaga w niektórych, ale nie we wszystkich aspektach choroby. Udowodniono skuteczność leku w chorobach kości oraz układu krążenia. Wydłuża on również średnią długość życia u dzieci z progerią. Nie stwierdzono natomiast skuteczności lonafarnibu w leczeniu deformacji stawów, zmian skórnych czy wypadania włosów. Lek podaje się doustnie w postaci kapsułki lub płynu. Jego głównymi skutkami ubocznymi są biegunka, nudności i utrata apetytu, które często zmniejszają się lub ustępują po kilku tygodniach lub miesiącach.</p> <p><u>Terapia skojarzona</u></p> <p><b>Wyniki badań wykazały, że połączenie trzech leków (prawastatyna, kwas zoledronowy i lonafarnib) w porównaniu z samodzielnym podawaniem lonafarnibu było równie skuteczne, co monoterapia lonafarnibem</b>, dlatego też nie zaleca się stosowania kombinacji trzech leków jako zamiennika dla lonafarnibu.</p> <p><u>Everolimus</u></p> <p>Everolimus jest doustnym inhibitorem mTOR. U dzieci, które nie mają progerii, lek ten był stosowany w celu zapobiegania odrzucaniu przeszczepionych organów, tj. serce, nerki i wątroba. W trwających badaniach sprawdzane jest działanie everolimusu jako leku zwiększającego rozpad nieprawidłowej cząsteczki progeryny. Natomiast mechanizmem działania leków wymienionych w terapii skojarzonej jest zmniejszanie produkcji progeryny. PRF finansuje i koordynuje badanie kliniczne w Szpitalu Dziecięcym w Bostonie, w którym dzieciom z progerią podawany jest everolimus oraz lonafarnib. Wyniki tego badania mają zostać opublikowane w 2023 roku.</p>

	<p><u>Terapia wspomagająca (leczenie objawowe)</u></p> <p>Oprócz leczenia lonafarnibem, leczenie HGPS ukierunkowane jest na łagodzenie objawów specyficznych dla pacjenta. Przykładowo pacjentowi przepisuje się profilaktycznie aspirynę w celu zapobiegania udarom niedokrwiennym mózgu.</p>
<p><b>NORD 2021</b> (ang. <b>National Organization for Rare Disorders</b>)</p> <p><b>USA</b> <a href="#">Link</a></p>	<p>HGPS jest zwykle diagnozowany w drugim roku życia. Diagnoza opiera się na dokładnej ocenie klinicznej, charakterystycznych objawach fizycznych, dokładnej historii choroby pacjenta oraz diagnostycznych testach genetycznych, które są możliwe do wykonania za pośrednictwem Progeria Research Foundation.</p> <p><u>Leczenie właściwe</u></p> <p>W listopadzie 2020 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła lek <b>Zokinvy (lonafarnib)</b> (pierwotnie opracowanego do leczenia raka) <b>jako pierwszy lek na zespół progerii Hutchinsona-Gilforda</b>. Od tego czasu lek Zokinvy jest dostępny na receptę dla osób z HGPS w Stanach Zjednoczonych oraz w wielu innych krajach za pośrednictwem programu Managed Access firmy Eiger Biopharmaceutical.</p> <p><u>Leczenie objawowe</u></p> <p>Oprócz stosowania Zokinvy, leczenie HGPS jest ukierunkowane na specyficzne objawy, które są widoczne u każdej osoby. Leczenie wymaga skoordynowanych wysiłków zespołu specjalistów, którzy planują systematyczne i kompleksowe działania, aby uzyskać jak najlepsze efekty leczenia chorego dziecka. Taki zespół powinien składać się z lekarzy pediatrów, ortopedów, kardiologów, fizjoterapeutów oraz innych pracowników służby zdrowia.</p>

Wykaz skrótów:

PRF – Fundacja Badań and Progerię (ang. *Progeria Research Foundation*), NORD – Narodowa Organizacja Rzadkich Zaburzeń (ang. *National Organization for Rare Disorders*), mTOR – (ang. mammalian target of rapamycin), HGPS – zespół progerii Hutchinsona-Gilforda (ang. *Hutchinson-Gilford progeria syndrome*), TIA – przemijający atak niedokrwienny (ang. *transient ischaemic attack*), FDA – Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*).

**PODSUMOWANIE:**

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej leczenia zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin (ang. processing deficient progeroid laminopathy), które są związane z heterozygotyczną mutacją genu *LMNA* z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu *ZMPSTE24*. Zidentyfikowano natomiast 2 dokumenty: 1 wydany przez fundację zajmującą się osobami z progerią oraz 1 wydany przez organizację, która zajmuje się rzadkimi zaburzeniami.

PRF jest fundacją zajmującą się osobami chorymi na progerię. PRF pośredniczy w wykonywaniu diagnostycznych testów genetycznych oraz finansuje badania mające na celu znalezienie nowych metod leczenia ww. choroby, ponieważ obecnie nie ma odpowiedniego leczenia tej choroby. Lek lonafarnib pomaga w niektórych, ale nie we wszystkich aspektach choroby. Podjęto próbę leczenia terapią skojarzoną (prawastatyna, kwas zoledronowy i lonafarnib) jednak skuteczność była podobna do leczenia lonafarnibem w monoterapii, dlatego nie zaleca się stosowania kombinacji trzema lekami. Istnieje również lek everolimus, który do tej pory był stosowany u dzieci w celu zapobiegania odrzucaniu przeszczepionych organów. Ważnym aspektem jest również leczenie HGPS ukierunkowane na łagodzenie objawów specyficznych dla pacjenta. Organizacja NORD wskazuje, że leczenie wymaga skoordynowanych wysiłków zespołu specjalistów, którzy planują systematyczne i kompleksowe działania, aby uzyskać jak najlepsze efekty leczenia chorego dziecka.

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Zokinvy nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

### 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR



Obecnie nie ma odpowiedniego leczenia dla dzieci z zespołem Hutchinsona-Gilforda (HGPS) lub laminopatiami progeroidowymi. Ponadto nie ma wytycznych opartych na dowodach naukowych, które dostarczałyby klinicyście skutecznego, bezpiecznego i wystandaryzowanego schematu leczenia. Leczenie objawowe obejmuje niskie dawki aspiryny, statyny obniżające poziom cholesterolu, leki hipotensyjne obniżające ciśnienie krwi, antykoagulanty zapobiegające zakrzepom krwi oraz różne inne leki stosowane np. w leczeniu bólów głowy czy drgawek. Przykłady opieki wspomagającej w zależności od potrzeby obejmują aparaty słuchowe, fizjoterapie i terapie zajęciowe pomagające w dysplazji układu szkieletowego i w przykurczach stawów, coroczne badania przesiewowe EKG, echokardiogram, USG Doppler tętnic szyjnych, MRI głowy i szyi, badanie densytometryczne, RTG bioder. Środki te zapewniają pewien komfort pacjentom z HGPS i laminopatiami progeroidowymi, mają one jedynie charakter pomocniczy i ograniczają się do leczenia objawów w celu zmniejszenia ryzyka powikłań wtórnych.

- wg odnalezionych wytycznych klinicznych

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia analizowanego wskazania. Zidentyfikowano natomiast 2 dokumenty: 1 wydany przez fundację zajmującą się osobami z progerią oraz 1 wydany przez organizację, która zajmuje się rzadkimi zaburzeniami. Fundacja Progeria Research Foundation wskazuje, że obecnie nie ma odpowiedniego leczenia dla dzieci z zespołem Hutchinsona-Gilforda (HGPS) lub laminopatiami progeroidowymi. Istnieje lek lonafarnib, który pomaga w niektórych, ale nie we wszystkich aspektach choroby. Leczenie terapią skojarzoną (prawastatyna, kwas zoledronowy i lonafarnib) nie wykazało większej skuteczności niż leczenie lonafarnibem w monoterapii, dlatego nie zaleca się stosowania kombinacji trzema lekami. Ważnym aspektem jest również leczenie HGPS ukierunkowane na łagodzenie objawów choroby. Organizacja pacjencka NORD wskazuje, że leczenie wymaga skoordynowanych wysiłków zespołu specjalistów, którzy planują systematyczne i kompleksowe działania, aby uzyskać jak najlepsze efekty leczenia chorego dziecka.

- Badania kliniczne włączone do przeglądu systematycznego były badaniami jednoramiennymi – brak komparatora

Obecnie w ramach listy refundacyjnej brak technologii lekowych finansowanych w ocenianym wskazaniu. Nie zidentyfikowano postępowań związanych z oceną wniosków o RDTL lub import docelowy. W ramach świadczeń finansowanych ze środków publicznych nie jest dostępny kompleksowy, interdyscyplinarny system leczenia pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamina (ang. *processing deficient progeroid laminopathy*), które są związane z heterozygotyczną mutacją genu LMNA z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu ZMPSTE24

### 3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

W analizowanym wskazaniu nie ma dostępnych żadnych opcji terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych. Przed dopuszczeniem Zokinvy do obrotu dostępne było tylko leczenie wspomagające i terapie ukierunkowane na leczenie powikłań wynikających z choroby.

#### PODSUMOWANIE:

Nie ma leków zatwierdzonych do leczenia pacjentów z zespołem Hutchinsona-Gilforda Progeria (HGPS) lub laminopatiami progeroidowymi (PL). Ponadto nie ma opartych na dowodach wytycznych, które zapewniałyby klinicyście skuteczne, bezpieczne i wystandaryzowane schematy leczenia. To właśnie z tych powodów nie istnieje powszechnie uznany i dostępny standard opieki. Stosuje się jedynie leczenie wspomagające, które ogranicza się do leczenia objawowego w celu zmniejszenia ryzyka powikłań wtórnych.

## 3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zespoły progeroidowe to rzadkie choroby genetyczne charakteryzujące się skróconą długością życia i przedwczesnym pojawieniem się pewnych oznak i objawów fizjologicznego starzenia. Główne objawy kliniczne to wypadanie włosów, niski wzrost, zmarszczki skóry, osteoporoza i choroby układu krążenia. Zespoły progeroidowe dostarczają cennych informacji na temat niektórych aspektów normalnego procesu starzenia.<sup>1</sup>

**Laminopatie progeroidowe** są bardzo rzadkie. Większość laminopatii progeroidowych jest spowodowana wadliwym przetwarzaniem potranslacyjnym prelamina A. W tych przypadkach mutacje w LMNA lub ZMPSTE24 prowadzą do patologicznego nagromadzenia prelamina A lub farnezylowanych prelamina (w procesie farnezytacji grupa izoprenylova zostaje przyłączona do reszty cysteinowej). Nasilenie patologii zależy od zmutowanego genu

<sup>1</sup> <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/febs.15526>

oraz od położenia mutacji. Najbardziej rozpowszechniony jest zespół progerii Hutchinsona-Gilforda (HGPS), spowodowany mutacją w *LMNA*, genie kodującym laminę typu A.

**Zespół progerii Hutchinsona-Gilforda (HGPS)** – jest to zaburzenie dziedziczone autosomalnie dominująco, które jest spowodowane mutacją punktową de novo w genie *LMNA* kodującym laminę A położonym na chromosomie 1q22. Początek objawów HGPS zwykle występuje w pierwszych kilku latach życia. Główne cechy obejmują brak rozwoju, utratę podskórnej tkanki tłuszczowej, słaby przyrost masy ciała, niski wzrost, przykurcze stawów i przyspieszoną postępującą miażdżycę prowadzącą do zawału mięśnia sercowego, przemijających napadów niedokrwienych i udaru mózgu. Dodatkowe cechy kliniczne obejmują zanikowe zmiany skórne z hiper/hipopigmentacją, łysienie, charakterystyczny wygląd twarzy z sinicą wokół ust; wydatne oczy; cienki, dziobaty nos, mikrognację, retrognację i widoczne żyły skóry głowy.

Dzieci z HGPS przybierają na wadze średnio 0,4-0,5 kg/rok i osiągają ostateczną wagę około 14-15 kg oraz wzrost 110 cm.[4]

**Atypowe zespoły progerii** – nietypowe zespoły progerii o podobnej charakterystyce klinicznej jak klasyczny HGPS są spowodowane raczej różnymi wariantami patogennymi w intronie 11 genu *LMNA* niż klasycznym (c.1824 C>T [p.Gly608Gly]) wariantem patogennym w HGPS.

Wg danych GBD Polsce w 2019 roku współczynnik chorobowości związany z ww. kategorią wynosił 4 834,4 / 100 tys. (zakres 4 361,9 – 5 364,5).

Częstość występowania HGPS wynosi około 1 na 4 miliony urodzeń (Hennekam, 2006) z częstością 1 na 20 milionów żyjących osób (Gordoni 2018). Laminopatie progeroidowe, które są rzadsze niż HGPS, są genetycznie spokrewnione z HGPS i mają cechy kliniczne pokrywające się z HGPS, w tym ciężką chorobę sercowo-naczyniową. Według stanu na 31 grudnia 2022 r. w 51 krajach żyło 140 dzieci i młodych dorosłych z klasycznym fenotypem HGPS i 72 dzieci z laminopatiami progeroidowymi.

Większość dzieci z HGPS umiera z powodu powikłań ciężkiej miażdżycy tętnic średnio w wieku 14,5 lat (Gordoni in., 2018). Hennekam (2006) podał, że średni czas przeżycia w przypadku klasycznego HGPS wynosi 12,4 (1,5 – 27) lat, podczas gdy deBusk (1972) podał medianę wieku zgonu na poziomie 13,4 (7 – 27,5 lat).

## **4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ**

### **4.1 Szacowanie wielkości populacji**

Częstość występowania HGPS wynosi około 1 na 4 miliony urodzeń (Hennekam, 2006) z częstością 1 na 20 milionów żyjących osób (Gordoni in., 2018). Laminopatie progeroidowe, które są rzadsze niż HGPS (1:36,4 mln) [10], są genetycznie spokrewnione z HGPS i mają cechy kliniczne pokrywające się z HGPS, w tym ciężką chorobę sercowo-naczyniową. Według stanu na październik 2021 r. żyło 133 dzieci z klasycznym fenotypem HP GS i 63 dzieci z laminopatiami progeroidowymi (które mają mutację w szlaku lamin, ale nie wytwarzają progeryny).[7]

Najnowsze dane fundacji Progeria Research Foundation na dzień 31.12.2022 r. mówią o 140 przypadkach dzieci i młodych dorosłych z HGPS oraz 72 osobach z laminopatiami progeroidowymi w 51 krajach.[8]

Do szacunków dla Polski przyjęto liczbę ludności (2022 – 37 907 704) oraz roczną liczbę urodzeń (2021 – 331 511, 2020 – 355 309) wg danych GUS.

#### *2.2.1. Wyniki oszacowań*

Nie zidentyfikowano informacji o rzeczywistej liczbie osób w Polsce z rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin, które są związane z heterozygotyczną mutacją genu LMNA z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu ZMPSTE24. Na podstawie przedstawionych wyżej szacunków częstość występowania choroby w populacji osób żyjących w Polsce powinna wynosić 3 osoby w tym 2 osoby z HGPS oraz 1 osoba innymi laminopatiami progeroidowymi. Przewidywane nowe przypadki powinny pojawiać się co ok. 10 lat.

### **4.2 Podsumowanie szacowania populacji**

Na podstawie odnalezionych informacji nie można oszacować obecnej populacji osób w Polsce z rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin, które są związane z heterozygotyczną mutacją genu LMNA z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu ZMPSTE24. Częstość występowania choroby w populacji osób żyjących w Polsce szacuje się na 2 osoby z HGPS oraz 1 osobę z innymi laminopatiami progeroidowymi. Przewidywane nowe przypadki powinny pojawiać się co ok. 10 lat.

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Zokinvy (lonafarnib) we wskazaniu: leczenie pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin (ang. Processing Deficient Progeroid Laminopathy), które są związane z heterozygotyczną mutacją genu *LMNA* z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu *ZMPSTE24*, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 20.01.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 1 Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6 Kryteria włączenia publikacji do analizy.

Kategoria	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci w wieku 12 miesięcy i starsze z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin (ang. Processing Deficient Progeroid Laminopathy), które są związane z heterozygotyczną mutacją genu <i>LMNA</i> z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną a bo złożoną heterozygotyczną mutacją genu <i>ZMPSTE24</i> .	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Zokinvy (lonafarnib)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

### 5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie obserwacyjne kohortowe (Gordon 2018) dla porównania śmiertelności pacjentów z HGPS leczonych vs. nieleczonych lonafarnibem. W publikacji przedstawiono analizę wyników (2,5 letni okres obserwacji) pacjentów włączonych do badań jednoramiennych (ProLon1, ProLon2) oraz kohorty pacjentów nieleczonych (analiza śmiertelności).

W analizie skuteczności przedstawiono także niepublikowane wyniki długoterminowe badania kohortowego (na podstawie raportu EMEA/H/C/005271/0000 - ) - 11 letni okres obserwacji.

Zidentyfikowano również 2 publikacje (włączone do analizy bezpieczeństwa):

- Gordon 2012 - wyniki badania jednoramiennego ProLon1 dla profilu bezpieczeństwa lonafarnibu; odstąpiono od prezentacji wyników badania ProLon1 dla pierwszorzędnego punktu końcowego (wzrost masy ciała) - różnica uznana za nieistotną klinicznie, dane nie były podstawą dopuszczenia do obrotu (brak analizy w EPAR).
- Gordon 2016 - wyniki badania jednoramiennego fazy II (NCT000916747) dla terapii lonafarnib+prawastatyna+kwask zoledronowy; do analizy włączono dane dla AEs lonafarnibu.

Charakterystyki badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p><b>Gordon 2018</b></p> <p><b>ProLon1 i NCT000916747 (ProLon2)</b></p>	<p>Badanie obserwacyjne, kohortowe</p> <p>Dane pacjentów pozyskane z rejestru: The Progeria Research Foundation International Registry, Diagnostics Program, and Medical and Research Database, publikacji naukowych i gólnodostępnych źródeł danych (N=258)</p> <p>Data odcięcia 1 stycznia 2018 r.</p>	<p><u>Kohorta I</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z 2 jednośrodkowych badań klinicznych (ProLon1 [n=27; zakończone] i trwającego ProLon2 [n=36])</li> </ul> <p>N=63</p> <p><u>Kohorta II</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieleczeni pacjenci z HGPS</li> <li>data urodzenia <math>\geq 1991</math>)</li> </ul> <p>N=103</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Potwierdzenie fenotypu HGPS</li> <li>Dostępna informacja o wieku pacjenta lub wieku w chwili śmierci</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>otrzymywanie innych terapii lekowych</li> </ul>	<p><u>Kohorta I</u></p> <p>Pacjenci z badania ProLon1: Lonafarnib doustnie co 12h (<math>\pm 2</math>) w dawce 115 mg/m<sup>2</sup> przez 4 miesiące, a następnie zwiększenie do 150 mg/m<sup>2</sup> (2007-2010)</p> <p>Pacjenci z badania ProLon2: doustne lonafarn b 150 mg/m<sup>2</sup> w skojarzeniu z 3 lekami (od 2013 r)</p> <p><u>Kohorta II</u> – brak leczenia</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Śmiertelność</p>
<p><b>Gordon 2016</b></p> <p><b>NCT000916747</b></p>	<p>Prospektywne, jednoramienne</p> <p>okres obserwacji: 40-52 miesięcy</p> <p>Liczba pacjentów ogółem: N=37</p> <p>Rekrutacja pacjentów:</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Potwierdzona mutacja G608G w genie laminatu A</li> <li>Pacjenci z laminopatiami progeroidowymi, wykazującymi kliniczne objawy progerii, z innymi potwierdzonymi mutacjami w LMNA</li> <li>Pacjent musi mieć odpowiednią czynność narządów i szpiku, określoną przez następujące parametry: <ul style="list-style-type: none"> <li>Test APC (ANC + pasma + monocyty = APC) <math>&gt; 1/\mu\text{l}</math>,</li> <li> płytki krwi <math>&gt; 75\ 000/\mu\text{l}</math> (niezależne od transfuzji);</li> <li>Hemoglobina <math>&gt; 9\ \text{g/dl}</math>.</li> <li>Kreatynina <math>\leq 1,5</math>-krotność normy dla wieku lub GFR <math>&gt; 70\ \text{ml/min/1,73 m}^2</math>.</li> <li>Bilirubina <math>\leq 1,5</math>-krotność normy dla wieku</li> <li>ALT i AST <math>&lt; 5</math>-krotność normy dla wieku</li> <li>PT/PTT <math>&lt; 120\%</math> górnej granicy normy</li> <li>Brak objawowej choroby nerek, wątroby, płuc lub dysfunkcji układu odpornościowego</li> </ul> </li> </ul>	<p>Terapia skojarzona złożona z 3 leków:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Lonafarnib-Kapsułka lub płynna zawiesina 150 mg/m<sup>2</sup> 2x/dobę</li> <li>Prawastatyna - doustnie w dawce: 5 mg u osób <math>&lt; 10\ \text{kg mc}</math>, 10 mg u osób o wadze pow 10 kg, 1x/dobę</li> <li>Kwas zoledronowy - podawany dożylnie przez 30 minut, na początku badania, w 6, 12 i 18 miesiącu oraz na zakończenie terapii. Początkowa infuzja wynosiła 0,0125 mg/kg masy ciała; wszystkie inne wlewy wynosiły 0,05 mg/kg masy ciała.</li> </ol> <p>Dodatkowo</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poprawa przyrostu masy ciała o <math>&gt; 50\%</math> w porównaniu do wyjściowego tempa przyrostu</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 3\%</math> procentowy wzrost gęstości mineralnej kości od stanu wyjściowego do zakończenia leczenia w co najmniej 1 miejscu</li> <li>Poprawa wskaźników stanu sercowo-naczyniowego</li> <li>zmniejszenie gęstości mineralnej kości zdarzenia niepożądane</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>25-hydroksy witamina D <math>\geq 20</math> ng/ml w ciągu 4 tygodni od infuzji bisfosfonianów.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Udział w innych eksperymentalnych terapiach lekowych</li> <li>Przyjmowanie leków mających znaczący wpływ na metabolizm lonafarnibu</li> <li>Niekontrolowana infekcja</li> <li>Kobiety w ciąży i karmiące piersią</li> </ul>	<p>Doustny wapń (500 mg) i witamina D (1000 IU), aby uniknąć hipokalcemii i niedoboru witaminy D – 1×/dobę</p>	
<p><b>Gordon 2012 (ProLon1)</b> NCT00425607 (07-01-0007) <u>Źródło finansowania:</u> Granty: PRFCLIN2007-01 (Progeria Research Foundation, Dana-Farber Cancer Institute, Stop &amp; Shop Pediatric Brain Tumor Program, C.J. Buckley Fund, Kyle Johnson Fund, National Center for Research Resources) MO1-RR02172 (National Institutes of Health) UL1 RR025758-01 (General Clinical Research Center)</p>	<p>Prospektywne, jednoramienne fazy II</p> <p>okres obserwacji: 24-29 miesięcy. Liczba pacjentów ogółem: N=26</p> <p>Rekrutacja pacjentów: maj-październik 2007</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Potwierdzona mutacja G608G w genie laminatu A</li> <li>Pacjenci z laminopatiami progeroidowymi, wykazującymi kliniczne objawy progerii, z innymi potwierdzonymi mutacjami w <i>LMNA</i></li> <li>Test APC &gt; 1000/ml</li> <li>Płytki krwi &gt; 75 000/ml (niezależne od transfuzji)</li> <li>Hemoglobina &gt; 9 g/dl</li> <li>Kreatynina <math>\leq 1,5</math>-krotność normy dla wieku lub GFR &gt; 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</li> <li>bilirubina <math>\leq 1,5</math>-krotność normy dla wieku</li> <li>ALT i AST &lt; 5-krotność normy dla wieku</li> <li>PT/PTT &lt; 120% górnej granicy normy</li> <li>Brak objawowej choroby nerek, wątroby, płuc lub dysfunkcji układu odpornościowego</li> <li>5 pomiarów masy ciała w przeciągu 1 roku</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Udział w innych eksperymentalnych terapiach lekowych</li> <li>Przyjmowanie leków mających znaczący wpływ na metabolizm lonafarnibu</li> <li>Kobiety w ciąży i karmiące piersią</li> <li>Ujemny wynik testu ciążowego z surowicy lub moczu</li> </ul> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> 1</p>	<p>Interwencja: Lonafarnib 2× dziennie 115 mg/m<sup>2</sup> pc – dawka początkowa 150 mg/m<sup>2</sup> pc. – dawka podtrzymująca</p> <p>2 pacjentom zmniejszono dawkę do 115 mg/m<sup>2</sup> 2× dziennie po wystąpieniu toksyczności</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poprawa przyrostu masy ciała o &gt; 50% w porównaniu do wyjściowego tempa przyrostu</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 3\%</math> procentowy wzrost gęstości mineralnej kości od stanu wyjściowego do zakończenia leczenia w co najmniej 1 miejscu</li> <li>Poprawa słuchu w zakresie niskich częstotliwości <math>\geq 10</math> dB</li> <li>Poprawa wskaźników stanu sercowo-naczyniowego zmniejszenie gęstości mineralnej kości</li> </ul>

## 5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 8 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
NIE	Phase I/II Trial of Everolimus in Combination With Lonafarnib in Progeria NCT02579044	1/2	Enrolling by invitation	Nie określono	12.2015	12.2022	12.2023	80	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02579044">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02579044</a>	-
NIE	A Study of Zoledronic Acid, Pravastatin, and Lonafarnib for Patients With Progeria NCT00879034	2	Zakończono		03.2009	-	04.2009	5	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00879034">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00879034</a>	Pierwsza publikacja: 31.07.2017 Aktualizacja: 13.06.2019
TAK	Phase II Trial of Lonafarnib (a Farnesyltransferase Inhibitor) for Progeria NCT00425607	2	Zakończono		05.2007	-	10.2009	29	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00425607">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00425607</a>	Pierwsza publikacja: 24.05.2017 Aktualizacja: 25.06.2019
TAK	Study of Zoledronic Acid, Pravastatin, and Lonafarnib for Patients With Progeria NCT00916747	2	Aktywne, nie rekrutuje		08.2009	02.2022	12.2022	85	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00916747">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00916747</a>	-
NIE	Lonafarnib for Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome or Progeroid Laminopathy NCT03895528	Rozszerzenie dostępu	Approved for marketing / Zatwierdzone dla sprzedaży	-	-	-	-	-	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03895528">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03895528</a>	-

### PODSUMOWANIE

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających technologię medyczną Zokinvy (lonafarnib) w rejestrze National Institutes of Health – [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) odnaleziono 5 badań w tym 2 badania wspierające dla badania rejestracyjnego (NCT00425607, NCT00916747).

## 5.4 Ocena jakości badań

### 3.4.1. Ocena jakości badań wg NOS

Wiarygodność badania Gordon 2018 włączonego do analizy skuteczności oceniono z zastosowaniem narzędzia NOS dla badań kliniczno-kontrolnych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badania uwzględnionego w przeglądzie.

Tabela 9 Ocena jakości badania wg NOS – Gordon 2018

Badanie	Gordon 2018
Selekcja pacjentów (maks. 4 pkt)	1

Badanie	Gordon 2018
	1
	1
	1
Porównywalność grup (maks. 2 pkt)	1
	1
Wyniki (maks. 3 pkt)	0
	1
	1
Łącznie (maks. 9 pkt)	8/9

#### WNIOSKI:

Ocenę wiarygodności badania obserwacyjnego przeprowadzono z wykorzystaniem skali NOS (The Newcastle-Ottawa Scale), według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt, a ocenie podlegają 3 obszary obejmujące:

- prawidłowość doboru grup (0–4 pkt), w ramach której uwagę zwraca się na: kryteria włączenia do badania, reprezentatywność populacji badanej, dobór chorych do grupy kontrolnej oraz definicję grupy kontrolnej,
- porównywalność grupy badanej i kontrolnej, (0–2 pkt),
- ekspozycję: stwierdzenie ekspozycji, metodę stwierdzenia ekspozycji oraz odsetek chorych z brakiem odpowiedzi (0–3 pkt).

Jakość badania Gordon 2018 oceniono na 8 z 9 możliwych do uzyskania punktów. Zidentyfikowane ograniczenia obejmowały m.in. fakt że wyniki pozyskiwano wyłącznie z rejestrów i baz danych.

#### 3.4.2. Opis komparatora

W badaniach rejestracyjnych nie zastosowano komparatora.

#### 3.4.3. Opis punktów końcowych

Odnaleziono następujące punkty końcowe w badaniu Gordon 2018:

- Klinicznie istotne:
  - Śmiertelność

#### 3.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Jakość badania Gordon 2018 oceniono według narzędzia NOS dla badań kohortowych na 8 z 9 możliwych do uzyskania punktów. Zidentyfikowane ograniczenia obejmowały krótki czas obserwacji (2,5 roku).

#### 3.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Wielkość próby jest bardzo ograniczona i utrudnia interpretację zgłoszonych wyników - uwzględniając jednak ultrazadki charakter progerii, liczbę pacjentów włączonych do badań klinicznych należy uznać za optymalną (60 pacjentów z klasycznym HGPS, 2 nieklasyczny HGPS i 4 PL); Niepewność w zakresie profilu bezpieczeństwa terapii (ocena na podstawie danych 65 pacjentów);
- Ograniczenia procesu dostosowania kohorty kontrolnej – dostosowanie możliwe wyłącznie z uwzględnieniem danych: wiek, płeć, region, status mutacji (lub jego brak), daty urodzeń/zgonów;
- Ocena przeżycia stanowi analizę *post-hoc*, przeprowadzoną z uwzględnieniem danych z 2 kohort (badania jednoramienne ProLon1 i ProLon2) oraz kohorty historycznej;



- Ocena przeżycia nie stanowiła predefiniowanego punktu końcowego w żadnym z badań włączonych do analizy *post hoc*;
- Analiza danych dla przeżycia z najdłuższego okresu obserwacji (11 lat) zakłócona potencjalnym wpływem innych terapii (np. prawastatyna + kwas zoledronowy i (lub) ewerolimus);
- Pierwotnie zaprojektowany pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach ProLon1 i ProLon2 został odrzucony podczas procesu oceny EMA.
- Monoterapia prowadzono maksymalnie przez 2,5 roku co nie pozwala na ocenę długoterminowego wpływu leczenia przy założeniu, że może ono trwać całe życie.

#### 3.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

### 5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Do przeglądu systematycznego włączono 1 retrospektywne badanie obserwacyjne kohortowe stanowiące analizę *post-hoc* dla śmiertelności pacjentów z HGPS leczonych vs. nieleczonych lonafer nibem. W analizie skuteczności przedstawiono także wyniki długoterminowe badania kohortowego (na podstawie raportu EPAR). Zidentyfikowano również 2 badania prospektywne jednoramienne fazy II: badanie ProLon1 (Gordon 2012) dla oceny monoterapii lonafer nibem oraz badanie Gordon 2016 dla terapii złożonej lonafer nib+prawastatyna+kwas zoledronowy. Do niniejszej analizy włączono dane z badań Gordon 2012 i Gordon 2016 w zakresie profilu bezpieczeństwa lonafer nibu.

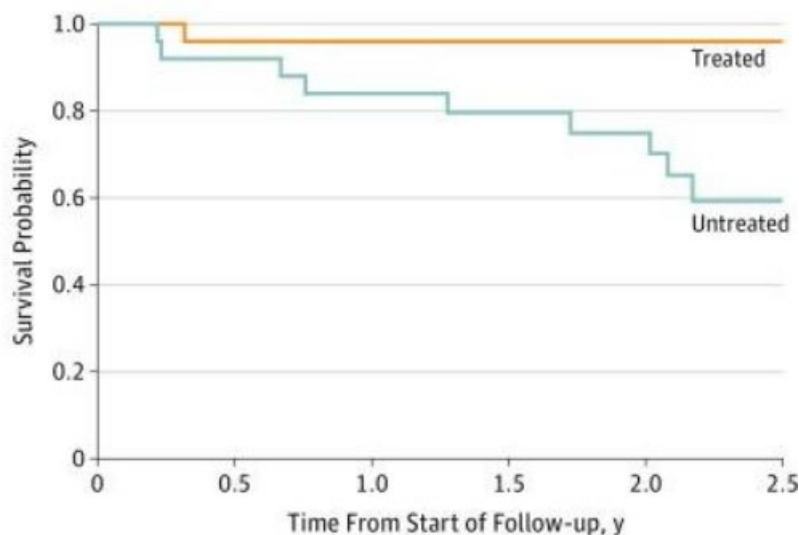
Jakość badania Gordon 2018 oceniono według narzędzia NOS dla badań kohortowych na 8 z 9 możliwych do uzyskania punktów. Zidentyfikowane ograniczenia obejmowały krótki okres obserwacji (2,5 roku), analiza typu *post-hoc*, brak predefiniowanych punktów końcowych dla przeżycia w badaniach ProLon1 i ProLon2, których dane stanowiły kohorty pacjentów leczonych lonafer nibem.

# 1 OCENA SIŁY INTERWENCJI

## 5.6 Ocena skuteczności klinicznej

### **Analiza przeżycia - kohorta ProLon1 vs kohorta kontrolna**

W badaniu ProLon1 uczestniczyło 27 pacjentów, którzy otrzymywali lonafarnib w dawce początkowej 115 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę, po 4 miesiącach terapii u pacjentów dobrze tolerujących leczenie zwiększono dawkę do 150 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę. Na początku badania wszyscy pacjenci byli w wieku poniżej 18 lat. Mediana wieku w momencie rozpoczęcia obserwacji wynosiła 8,4 (IQR 4.8-9.5) lat.



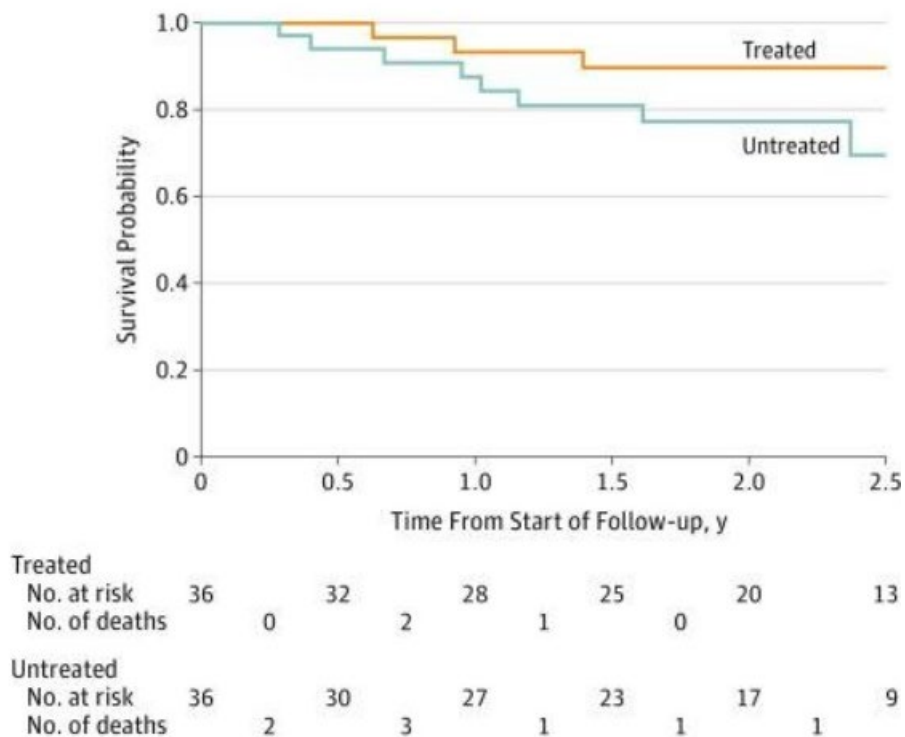
	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
<b>Treated</b>						
No. at risk	27	24	23	21	20	1
No. of deaths		1	0	0	0	
<b>Untreated</b>						
No. at risk	27	23	21	17	16	3
No. of deaths		3	1	2	1	2

**Rysunek 4** Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera pacjentów z badania ProLon1 w porównaniu z dopasowaną kohortą osób z naturalnym przebiegiem choroby.

Leczenie wiązało się z niższą śmiertelnością w porównaniu z kohortą nieleczoną. Spośród 27 pacjentów biorących udział w badaniu ProLon1, którzy byli leczeni lonafarnibem, w 2,5-letnim okresie obserwacji wystąpił 1 zgon (3,7%), podczas gdy w dopasowanej kohorcie 27 nieleczonych pacjentów wystąpiło 9 zgonów (33,3%) ( $p = 0,04$ ). Mediana czasu obserwacji wynosiła 2,2 (IQR, 1,9-2,2) lat w przypadku leczonych i 2,1 (IQR, 1,0-2,2) lat w przypadku nieleczonych pacjentów (ang. conditional unadjusted HR = 0,12 (95% CI: 0,01; 0,93;  $p = 0,04$ ).

### **Analiza przeżycia - kohorta ProLon2 vs kohorta kontrolna**

W badaniu ProLon2 wzięło udział 36 pacjentów leczonych lonafarnibem w dawce 150 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę. Wszyscy zostali uwzględnieni w analizie przeżycia. Mediana wieku w momencie rozpoczęcia obserwacji 5.2 (IQR 3.6-8.4) lat. Na początku badania wszyscy pacjenci byli w wieku poniżej 18 lat.



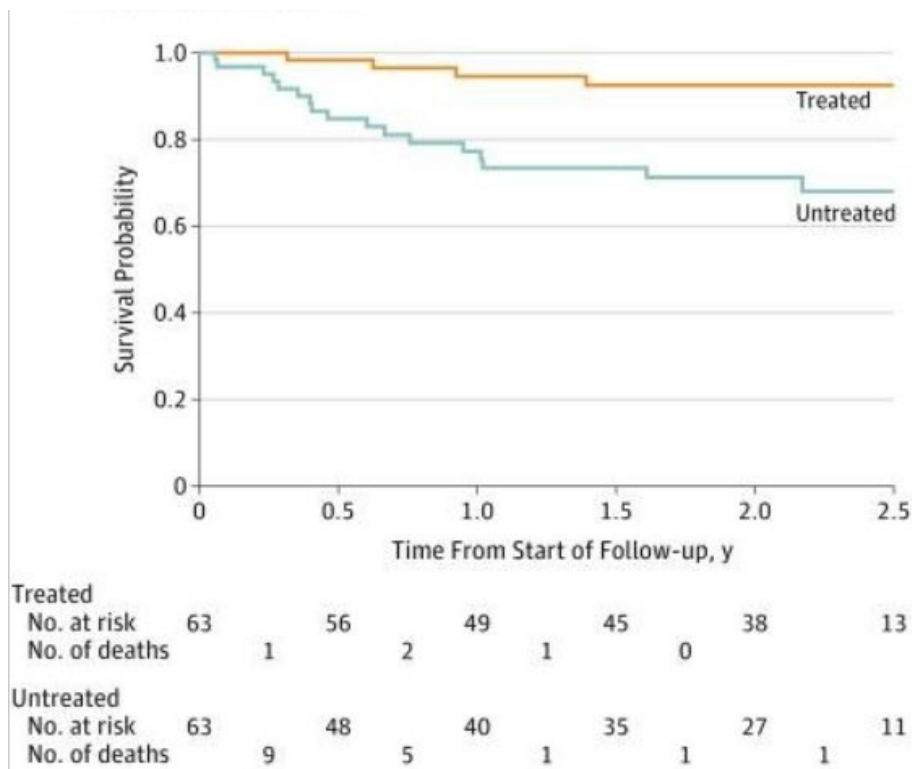
**Rysunek 5** Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera pacjentów z badania ProLon2 w porównaniu z dopasowaną kohortą osób z naturalnym przebiegiem choroby.

W analizie *post hoc* badania ProLon2 odnotowano 3 zgony (8,3%) wśród 36 pacjentów i 8 zgonów (22,2%) wśród 36 pacjentów w dopasowanej kohorcie osób z naturalnym przebiegiem choroby ( $p = 0,18$ ). Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy w śmiertelności ( $HR=0,33$ ; 95% CI: 0,07; 1,59;  $p = 0,17$ ). Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,0 (IQR, 1,3-2,5) lata dla pacjentów leczonych i 1,9 (IQR, 1,0-2,4) lat dla pacjentów nieleczonych.

#### **Analiza przeżycia - kohorta ProLon1 + ProLon2 vs kohorta kontrolna**

Kohorta leczonych lonafarnibem (wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu ProLon1 i ProLon2,  $n = 63$ ) obejmuje osoby urodzone od 1991 roku, z których 47,6% stanowiły kobiety ( $n = 30$ ). Mediana wieku w chwili rozpoczęcia obserwacji wynosiła 6,5 (IQR, 3,7-9,0) lat.

Kohorta kontrolna została dobrana w następujący sposób: dla każdego pacjenta leczonego lonafarnibem wybrano losowo dopasowanego nielezonego pacjenta tej samej płci, z tego samego kontynentu i w podobnym wieku.



**Rysunek 6** Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera połączonej kohorty pacjentów z badania ProLon1 i ProLon2 w porównaniu z dopasowaną kohortą osób z naturalnym przebiegiem choroby

Odnotowano istotne statystycznie różnice w śmiertelności na korzyść kohorty leczonych pacjentów. Wystąpiły 4 zgony (6,3%) wśród 63 pacjentów w grupie leczonej i 17 zgonów (27,0%) wśród 63 pacjentów w dopasowanej kohorcie kontrolnej (HR=0,23 (95% CI: 0,06; 0,90; p = 0,04). Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,2 (IQR, 1,4-2,3) lat dla pacjentów leczonych i 1,7 (IQR, 0,6-2,2) lat dla pacjentów nieleczonych.

#### Nieopublikowane wyniki retrospektywnego badania kohortowego (EPAR)

Wyniki retrospektywnej analizy 3-letniej przeżywalności, które zostały przedstawione w EPAR, pokazują, że długość życia pacjentów z HGPS leczonych lonafarnibem wzrosła średnio o 0,466 roku (CI 95%: 0,204; 0,728) (tabela 10). Wyniki oceniano po rozpoczęciu innego leczenia lub po 3 latach, w tym czasie zmarło 5 z 62 pacjentów w grupie leczonej i 21 z 81 pacjentów w grupie nieleczonej (HR=0,28 (CI 95%: 0,107;0,756)) (tabela 11).

Ostatnia obserwacja, z 1 sierpnia 2021 r. (około 11 lat po rozpoczęciu leczenia) wskazuje, że 24 osoby na 62 zmarły w grupie leczonej oraz 46 z 82 dopasowanej grupie nieleczonej (HR=0,28 (CI 95%: 0,107;0,756)). Wyniki przedstawiono w tabeli 11. Wyniki przedstawione w EPAR wskazują na wzrost średniej długości życia pacjentów z HGPS leczonych lonafarnibem o 4,338 roku (CI 95% 2,551; 6,126). Wyniki przedstawiono w tabeli 10. Wyniki dotyczące ostatniej obserwacji należy interpretować z ostrożnością, gdyż pacjenci stosowali dodatkowe (potencjalnie przynoszące korzyść) leczenie (np. prawastatyna + kwas zoledronowy i (lub) ewerolimus).

**Tabela 10** Podsumowanie wyników analizy przeżycia pacjentów z zespołem progerii Hutchinsona-Gilforda (leczonych lonafarnibem w porównaniu z kohortą historyczną)

	Różnica w RMST* w latach (95% CI)
3-letnia obserwacja	0,466 (0,204; 0,728) P1+P2 0,414 (0,042; 0,785) P1 0,172 (-0,101; 0,445) P2
Ostatnia obserwacja (1 sierpnia 2021 r.)	4,338 (2,551; 6,126) P1+P2

Wykaz skrótów:

CI (ang. confidence interval) = przedział ufności; P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; RMST (ang. restricted mean survival time) = ograniczony średni czas przeżycia

**Tabela 11 Podsumowanie wyników analizy przeżycia.**

	Okres obserwacji	Kohorta badana [n/N]	Dopasowana kohorta kontrolna [n/N]	HR (95% CI)
Gordon 2018	Me 2,2 roku – dla pacjentów leczonych Me 1,7 – dla nieleczonych	4/63 P1+P2	17/63	0,23 (0,06; 0,90), p=0,04 P1+P2
	2,5 roku	1/27 P1	9/27	0,12 (0,01; 0,93); p = 0,04 P1
	2 lata	3/36 P2	8/36	HR=0,33 (0,07; 1,59); p = 0,17 P1
EPAR	3 lata	5/62	21/81	0,28 (0,107;0,756) P1+P2
	11 lat	24/62	46/82	0,28 (0,154; 0,521) P1+P2

## 5.7 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Terapia była dobrze tolerowana.

Działania niepożądane związane z Ionafarnibem obejmowały łagodną biegunkę, zmęczenie, nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha obniżony poziom hemoglobiny i podwyższone wyniki parametrów wątrobowych, które u większości pacjentów miały charakter przemijający. (Gordon 2012, Gordon 2016).

**Tabela 12 Działania niepożądane**

Działania niepożądane	Stopień nasilenia objawów	Gordon 2012	Gordon 2016
		Liczba zdarzeń N =26 (%)	Liczba zdarzeń N = 35 (%)
Biegunka	1	21	17 (45,9)
	2	2	1 (2,7)
	3	3	1 (2,7)
Odwodnienie	3	1	-
Niestrawność	1	1	10 (27,0)
Zaparcia	1	7	-
	2	1	-
Wymioty	1	13	12 (32,4)
	2	4	1 (2,7)
	3	2	-
Jadłowstręt	1	10	11 (29,7)
	2	2	2 (5,4)
Zmęczenie	1	-	14 (37,8)
	2	14	-
Ból głowy	1	-	0
	2	-	1 (2,7)
Mdłości	1	13	8 (21,6)
	2	1	-

Działania niepożądane	Stopień nasilenia objawów	Gordon 2012	Gordon 2016
		Liczba zdarzeń N =26 (%)	Liczba zdarzeń N = 35 (%)
Utrata masy ciała	1	-	5 (13,5)
Gorączka	1	9 (34,6)	-
	2	2 (7,7)	-
	4	1 (3,8)	-
Podwyższony poziom AST	1	11 (42,3)	5 (13,5)
	2	-	3 (8,1)
	3	1 (3,8)	-
Podwyższony poziom ALT	1	8 (30,8)	4 (10,8)
	2	1(3,8)	3 (8,1)
	3	1 (3,8)	4 (10,8)
Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej	1	2 (7,7)	1 (2,7)
	2	2 (7,7)	-
Podwyższony poziom kinazy kreatynowej	1	-	2 (5,4)
Niski poziom bezwzględnej liczby neutrofilii	1	14 (53,8)	1 (2,7)
	2	-	1 (2,7)
Niski poziom bezwzględnej liczby limfocytów	1	10 (38,5)	2 (5,4)
Niski poziom hemoglobiny	1	9 (34,6)	2 (5,4)
	2	2 (7,7)	2 (5,4)
Niski poziom płytek krwi	1	-	1 (2,7)
Niski poziom WBC	1	-	7 (18,9)
Podwyższony poziom magnezu	1	7 (26,9)	2 (5,4)
Podwyższony poziom potasu	1	3 (11,5)	2 (5,4)
Obniżony poziom potasu	1	2 (7,7)	-
	3	4 (15,4)	-
Podwyższony poziom wapnia	1	6 (23,1)	-
Obniżony poziom wapnia	1	1 (3,8)	-
	2	1 (3,8)	-
Niski poziom CO2 we krwi	1	-	4 (10,8)
Obniżony poziom wodorowęglanów we krwi	1	10 (38,5)	-
Niski poziom sodu	1	11 (42,3)	2 (5,4)
Zapalenie jelita grubego	2	-	1 (2,7)
Suchość w jamie ustnej	1	-	1 (2,7)
Hipoglikemia	1	2 (7,7)	-
	2	1 (3,8)	-
	3	1 (3,8)	-
Hiperglikemia	1	4 (15,4)	-
	2	2 (7,7)	-

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparagianowa, WBC – liczba białych krwinek (leukocytów)

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa oraz zgłaszanych zdarzeń niepożądanych technologii lekowej Zokinvy (lonafarnib), w dniu 06.02.2023 r. dokonano przeglądu dostępnych baz danych URPL, EMA, FDA. Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ww. technologii.

## 5.8 Podsumowanie siły interwencji

Zastosowanie lonafarnibu (kohorta leczona w ramach badania ProLon1) wiązało się z niższą śmiertelnością pacjentów w porównaniu do kohorty nieleczonej. W 2,5-letnim okresie obserwacji odnotowano 1 zgon (3,7%) w grupie 27 pacjentów leczonych lonafarnibem, podczas gdy w dopasowanej kohorcie 27 nieleczonych pacjentów odnotowano 9 zgonów (33,3%) (*conditional unadjusted HR =0,12 (95% CI: 0,01; 0,93; p = 0,04)*). W badaniu ProLon2 odnotowano 3 zgony (8,3%) w grupie 36 pacjentów leczonych lonafarnibem. Wśród 36 pacjentów z dopasowanej kohorty kontrolnej odnotowano 8 zgonów (22,2%) - brak istotnych statystycznie różnic.

Analiza przeżycia dla połączonej kohorty z badań ProLon1 i ProLon2 w porównaniu z kohortą historyczną wskazuje na istotne statystycznie różnice w śmiertelności. Odnotowano 4 zgony (6,3%) wśród 63 pacjentów leczonych lonafarnibem i 17 zgonów (27,0%) wśród 63 pacjentów w dopasowanej kohorcie kontrolnej (*conditional unadjusted HR=0,23 (95% CI: 0,06; 0,90; p = 0,04)*)

Wyniki retrospektywnej analizy 3-letniej przeżywalności, przedstawione w EPAR, wskazują na wzrost średniej długości życia pacjentów leczonych lonafarnibem o 0,466 roku (CI 95% 0,204; 0,728).

Zgodnie z ostatnimi zaraportowanymi wynikami (1 sierpnia 2021 r., ok. 11 lat od rozpoczęcia leczenia) 24 z 62 osób leczonych lonafarnibem oraz 46 z 82 z kohorty kontrolnej zmarło (*HR=0,28 (0,154; 0,521)*). Dane przedstawione w EPAR wskazują na wzrost średniej długości życia pacjentów leczonych lonafarnibem o 4,338 lata (CI 95%: 2,551; 6,126). Wyniki dotyczące ostatniej obserwacji należy interpretować z ostrożnością. Pacjenci stosowali dodatkowe (potencjalnie przynoszące korzyść) leczenie (np.prawastatyna+ kwas zoledronowy i (lub) ewerolimus).

Terapia była dobrze tolerowana. Działania niepożądane związane z lonafarnibem obejmowały łagodną biegunkę, zmęczenie, nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha obniżony poziom hemoglobiny i podwyższone wyniki parametrów wątrobowych. Działania niepożądane miały charakter przemijający.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była większa u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (75,0% vs 0,0%).

## 6 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Zokinvy (lonafarnib) we wskazaniu: leczenie pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin (ang. processing deficient progeroid laminopathy), które są związane z heterozygotyczną mutacją genu LMNA z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu ZMPSTE24 przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 23.01.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 3 Strategii wyszukiwania. W ramach przeszukania nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dotyczących stosowanej technologii lekowej.

### 6.1 Dane wejściowe do modelu

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Analizę ograniczono do przedstawienia maksymalnego kosztu terapii na 1 pacjenta.

### 6.2 Oszacowanie kosztów terapii

#### 7.3.1. Założenia

Opakowanie zawiera 30 kapsułek twardych w butelce (HDPE). Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: "pacjenci w wieku 12 miesięcy i starszych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin (ang. processing deficient progeroid laminopathy), które są związane z heterozygotyczną mutacją genu LMNA z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu ZMPSTE24"

Zalecana dawka początkowa to 115 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę. Wszystkie całkowite dawki dobowe należy zaokrąglić do najbliższej wartości w przyroście 25 mg i podzielić na dwie równe lub prawie równe dawki. Dawki należy przyjmować w odstępie około 12 godzin (rano i wieczorem). Po 4 miesiącach leczenia z zastosowaniem dawki początkowej wynoszącej 115 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę, dawkę należy zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 150 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę (rano i wieczorem).

W tabelach poniżej przedstawiono schemat dawkowania w zależności od pola powierzchni ciała (m<sup>2</sup>)

**Tabela 13. Zalecana dawka początkowa i schemat podawania dla dawki wynoszącej 115 mg/m<sup>2</sup> pola powierzchni ciała.**

Pole powierzchni ciała (m <sup>2</sup> )	Całkowita dawka dobową zaokrągloną do najbliższej wartości w przyroście 25 mg	Dawka poranna [liczba kapsułek]		Dawka wieczorna [liczba kapsułek]	
		lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg	lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg
0,30 – 0,38	75		1		1
0,39 – 0,48	100	1		1	
0,49 – 0,59	125		1	1	
0,6 – 0,7	150		1		1
0,71 – 0,81	175	2			1
0,82 – 0,92	200	2		2	
0,93 – 1	225	1	1	2	

**Tabela 14 Zalecana dawka podtrzymująca i schemat podawania dla dawki 150 mg/m<sup>2</sup> pola powierzchni ciała**



Pole powierzchni ciała (m2)	Całkowita dawka dobową zaokrągloną do najbliższej wartości w przyroście 25 mg	Dawka poranna [liczba kapsułek]		Dawka wieczorna [liczba kapsułek]	
		lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg	lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg
0,30 – 0,37	100	1		1	
0,38 – 0,45	125		1	1	
0,46 – 0,54	150		1		1
0,55 – 0,62	175	2			1
0,63 – 0,7	200	2		2	
0,71 – 0,79	225	1	1	2	
0,8 – 0,87	250	1	1	1	1
0,88 – 0,95	275		2	1	1
0,96 – 1	300		2		2

W oszacowaniach kosztu terapii uwzględniono wyłącznie koszt leku Zokinvy, nie uwzględniono ewentualnych kosztów dodatkowych.

Koszt leku Zokinvy obliczono w oparciu o cenę leku dostępną na stronie <https://everyone.org/zokinvy-lonafarnib>. Przyjęto założenie, że jednostką rozliczeniową jest 1 mg substancji czynnej [redacted] przeliczony po średnim kursie NBP z dnia 09.01.2023 (EUR 4,697).

W związku z tym, że progerie charakteryzują się opóźnieniem wzrostu (średni osiągany wzrost 110 cm.[11]) i krótkim czasem przeżycia, do obliczenia maksymalnych kosztów terapii jednego pacjenta założono największe pole powierzchni ciała przyjęte w schemacie dawkowania w ChPL (1m2).

Przyjęto dwuletni horyzont czasowy obejmujący okres przyjmowania dawki początkowej (pierwsze 4 miesiące) i podtrzymującej (od 5 miesiąca).

### 5.2.1. Wyniki

W tabelach poniżej przedstawiono oszacowania dla dwuletniego kosztu leczenia jednego pacjenta, obejmujące koszt przyjmowania dawki początkowej (pierwsze 4 miesiące – wyniki przedstawione w tabeli 15) i podtrzymującej (od 5 do 24 miesiąca wyniki przedstawiono w tabeli 16), w zależności od powierzchni ciała.

**Tabela 15** Oszacowanie kosztu leczenia z zastosowaniem dawki początkowej (4 pierwsze miesiące):

Pole powierzchni ciała (m2)	Całkowita dawka początkowa dobową zaokrągloną do najbliższej wartości w przyroście 25 mg [mg]	CYKL [DNI]	LICZBA PODAŃ W CYKLU	Koszt 1 mg substancji	KOSZT cyklu [zł]	LICZBA CYKLI dawki początkowej w analizowanym horyzoncie czasowym	DAWKA początkowa w analizowanym horyzoncie czasowym [mg]	KOSZT terapii początkowej w analizowanym horyzoncie czasowym [zł]
0,30 – 0,38	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
0,39 – 0,48	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
0,49 – 0,59	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
0,6 – 0,7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
0,71 – 0,81	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
0,82 – 0,92	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
0,93 – 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Tabela 16** Oszacowanie kosztu leczenia z zastosowaniem dawki podtrzymującej w 1 i 2 roku terapii (po ustaleniu dawki – od 5. miesiąca)



progeroid laminopathy), które są związane z heterozygotyczną mutacją genu *LMNA* z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu *ZMPSTE24* 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/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.01.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Zokinvy, lonafarnib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 opublikowane opinie francuskiej organizacji HAS, 1 dokument niemieckiego IQWiG oceniający wiarygodność oszacowań kosztów terapii przedstawionych przez wnioskodawcę oraz 2 opinie w trakcie opracowywania (G-BA, NICE). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18 Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Zokinvy.**

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<b>HAS 2022</b> <b>(Haute Autorité de Santé)</b> <b>Francja</b>	<b>Decyzja nr 2022.0297/DC/SEM z dnia 08.09.2022 r.[12]</b> dotycząca <u>zezwoleń na wczesny dostęp</u> do produktu leczniczego Zokinvy we wskazanym leczeniu pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii, związane z heterozygotyczną mutacją genu <i>LMNA</i> z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu <i>ZMPSTE24</i> .	<b>Pozytywna opinia</b> ws. zezwolenia na wczesny dostęp do Zokinvy (wpisanie na listę leków dopuszczonych do stosowania w warunkach szpitalnych)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zespół Hutchinsona-Gilforda to rzadka, wieloukładowa i śmiertelna choroba charakteryzująca się przedwczesnym starzeniem rozpoczynającym się w dzieciństwie. Częstość występowania wynosi około 1 na 4 miliony urodzeń. Choroba objawia się zaburzeniami rozwoju, dysmorfia twarzy, wyraźnymi objawami dermatologicznymi, przykurczami stawów, dysplazją układu szkieletowego, nieprawidłowościami uzębienia, ubytkiem słuchu w zakresie niskich częstotliwości i uogólnioną miażdżycą.</li> <li>• Progeryna jest szczególnie toksyczna dla komórek mięśni gładkich naczyń i powoduje miażdżycę, której powikłania układu sercowo-naczyniowego prowadzą do przedwczesnej śmierci pacjentów (średnio w wieku 14,5 lat).</li> <li>• W świetle aktualnej wiedzy medycznej nie ma odpowiedniego leczenia dla ww. wskazania ponieważ żaden inny produkt leczniczy o podobnym działaniu nie jest dopuszczony do obrotu a ponieważ choroba jest rzadka, poważna i wyniszczająca, nie można odkładać decyzji o rozpoczęciu leczenia.</li> <li>• Produkt leczniczy Zokinvy jest innowacyjny, w rozważanym wskazaniu, ponieważ wypełnia lukę niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oraz stanowi nową metodę leczenia pacjentów z HGPS. W badaniu rejestracyjnym wykazano skuteczność lonafarnibu w odniesieniu do przeżycia całkowitego w pośrednim porównaniu post-hoc z kohortą historyczną. W opublikowanym badaniu nie odnotowano</li> </ul>

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
			<p>również żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Decyzja jest ważna przez okres 12 miesięcy.</li> </ul>
	<b>Decyzja nr 2022.0347/DC/SEM z dnia 06.10.2022 r.[13]</b> dotycząca określenia <u>wpływu produktu Zokinvy (lonafarnib) na wydatki związane z ubezpieczeniem zdrowotnym</u>	<b>Brak istotnego wpływu</b> produktu leczniczego Zokinvy na wydatki związane z ubezpieczeniem zdrowotnym.	Biorąc pod uwagę, że producent deklaruje brak wpływu produktu na organizację opieki zdrowotnej lub na warunki opieki nad pacjentami oraz zakładając, że deklarowane wydatki na produkt Zokinvy (lonafarnib) wynosi mniej niż 20 milionów euro, objęcie ww. refundacją nie będzie miało znaczącego wpływu na wydatki związane z ubezpieczeniem zdrowotnym. W konsekwencji nie będzie przedmiotem oceny farmakoekonomicznej przez Komisję Oceny Ekonomicznej i Zdrowia Publicznego.
<b>IQWiG 2023 [14]</b> <b>(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)</b> <b>Niemcy</b> Ocena dokumentacji z 6 stycznia 2023 r.	Lonafarnib w leczeniu pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii, związane z heterozygotyczną mutacją genu LMNA z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu ZMPSTE24.	Wskazane przez wnioskodawcę roczne koszty terapii są wiarygodne, jednak obejmują tylko koszty leków, ponieważ obecnie nie zidentyfikowano kosztów dodatkowych. .	IQWiG dokonał oceny dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny (informacje dotyczące liczby pacjentów i kosztów zawarte w dokumentacji firmy farmaceutycznej), która stanowi składową ogólną procedurę wczesnej oceny korzyści z leków sierocych. Po zakończeniu oceny przez IQWiG, G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) przeprowadza procedurę opiniowania. Zakres dodatkowego świadczenia ocenia G-BA. Ponadto, dopóki obrót danego leku w ramach ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (niem. gesetzlichen Krankenversicherung, GKV) wynosi maksymalnie 50 mln EUR w ciągu 12 miesięcy kalendarzowych, niema konieczności dostarczenia analiz farmakoekonomicznych. Terapia oparta na Zokinvy jest długofalowa a dawkowanie leku zależy od powierzchni ciała pacjenta. <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Koszty leku/roczne koszty terapii:</u> - Od 655 617,97 EUR do 1 965 495,05 EUR</li> </ul>
<b>G-BA [15]</b> <b>(Gemeinsamer Bundesausschuss)</b> <b>Niemcy</b> Rozpoczęcie postępowania 15.10.2022 r.	Lonafarnib stosowany w leczeniu pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych z zespołem progerii Hutchinsona-Gilforda lub laminopatii progeroidowej.	<b>Opinia w trakcie przygotowywania</b> Przewidywana data publ kacji: początek kwietnia 2023 r.	Procedura oceny korzyści dla substancji czynnej lonafarnib (zespół progerii Hutchinsona-Gilforda lub laminopatia progeroidowa) dla pacjentów od 12 miesiąca życia.
<b>NICE<sup>16</sup></b> <b>(National Institute for Health and Care Excellence)</b> <b>Wielka Brytania</b> [ID3867]	Lonafarnib w leczeniu progerii i laminopatii progeroidowych.	<b>Oczekiwanie na opracowanie.</b> Przewidywana data publ kacji: TBC (ang. to be confirmed) – do potwierdzenia	-

#### WNIOSKI:

W rekomendacji pozytywnej HAS 2022 dotyczącej zezwolenia na wczesny dostęp do terapii Zokinvy zwraca się głównie uwagę na innowacyjność leku, który wypełnia lukę niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oraz stanowi nową metodę leczenia pacjentów z HGPS. W decyzji z dn.6.10.2022 r. dotyczącej wpływu produktu leczniczego na wydatki związane z ubezpieczeniem zdrowotnym wykazano, że deklarowane wydatki na produkt Zokinvy (lonafarnib) nie przekraczają 20 milionów euro a jego wpływ na ww. wydatki nie jest istotny. W konsekwencji ww. lek nie będzie przedmiotem oceny farmakoekonomicznej przez Komisję Oceny Ekonomicznej i Zdrowia Publicznego.

IQWiG 2023 ocenił koszty przedstawione przez podmiot odpowiedzialny jako wiarygodne. Koszty leku są tożsame z rocznymi kosztami terapii i są uzależnione od powierzchni ciała pacjenta. Leczenie Zokinvy jest długofalowe a koszty rocznej terapii na pacjenta wahają się od 655 617,97 EUR do 1 965 495,05 EUR.

Dokumenty NICE i G-BA są w trakcie przygotowywania a ich publikacja zaplanowana jest w pierwszej połowie 2023 r.

## **7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej**

Nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dotyczących stosowanej technologii lekowej.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 opublikowane opinie francuskiej organizacji HAS, 1 dokument niemieckiego IQWiG oceniający wiarygodność oszacowań kosztów terapii przedstawionych przez wnioskodawcę oraz 2 opinie w trakcie opracowywania (G-BA, NICE).

W decyzji HAS z dn.6.10.2022 r. wykazano, że deklarowane wydatki na produkt Zokinvy (lonafarnib) nie przekraczają 20 milionów euro a jego wpływ na ww. wydatki nie jest istotny, w związku z tym nie będzie przedmiotem oceny medyczno-ekonomicznej przez Komisję Oceny Ekonomicznej i Zdrowia Publicznego.

IQWiG 2023 ocenił koszty przedstawione przez podmiot odpowiedzialny jako wiarygodne. Leczenie Zokinvy jest długofalowe a koszty rocznej terapii na pacjenta wahają się od 655 618 EUR do 1 965 495 EUR. Dokumenty NICE i G-BA są w trakcie opracowania.

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Analizę ograniczono do przedstawienia maksymalnego kosztu terapii na 1 pacjenta. Przeprowadzone przez Agencję wyliczenia wskazują

## **7 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA**

### **7.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego**

Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania Gordon 2018:

- Wielkość próby bardzo ograniczona i utrudnia interpretację zgłoszonych wyników - uwzględniając jednak ultraradki charakter progerii, liczbę pacjentów włączonych do badań klinicznych należy uznać za optymalną (60 pacjentów z klasycznym HGPS, 2 nieklasyczny HGPS i 4 PL); Niepewność w zakresie profilu bezpieczeństwa terapii (ocena na podstawie danych 65 pacjentów);
- Ograniczenia procesu dostosowania kohorty kontrolnej – dostosowanie możliwe wyłącznie z uwzględnieniem danych: wiek, płeć, region, status mutacji (lub jego brak), daty urodzeń/zgonów;
- Ocena przeżycia stanowi analizę *post-hoc*, przeprowadzoną z uwzględnieniem danych z 2 kohort (badania jednoramienne ProLon1 i ProLon2) oraz kohorty historycznej;
- Ocena przeżycia nie stanowiła predefiniowanego punktu końcowego w żadnym z badań włączonych do analizy *post hoc*;
- Analiza danych dla przeżycia z najdłuższego okresu obserwacji (11 lat) zakłócona potencjalnym wpływem innych terapii (np. prawastatyna + kwas zoledronowy i (lub) ewerolimus);
- Pierwotnie zaprojektowany pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach ProLon1 i ProLon2 został odrzucony podczas procesu oceny EMA.
- Monoterapia prowadzono maksymalnie przez 2,5 roku co nie pozwala na ocenę długoterminowego wpływu leczenia przy założeniu, że może ono trwać całe życie.

### **7.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)**

Badania rejestracyjne nie były prowadzone w warunkach polskich. Badanie obejmowało populację z całego świata.

### **7.3 Niepewność dodatkowych danych**

Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych danych o skuteczności lub bezpieczeństwie, które mogłyby wpływać na wnioskowanie. Ocenę oparto głównie o dane z badań, w oparciu które przeprowadzono rejestrację.

### **7.4 Niepewność założeń modelu ekonomicznego**

Odstąpiono od przedstawienia modelu farmakoekonomicznego ze względu na ultraradkie występowanie choroby w populacji oraz krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwalający na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

### **7.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego**

Z uwagi na brak modelowania farmakoekonomicznego nie dokonywano oceny niepewności założeń.

### **7.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania**

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

## **8 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH**

### **8.1 Populacja docelowa**

Nie zidentyfikowano informacji o rzeczywistej liczbie osób w Polsce z rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin, które są związane z heterozygotyczną mutacją genu LMNA z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu ZMPSTE24. Na podstawie przedstawionych wyżej szacunków częstość występowania choroby w populacji osób żyjących w Polsce powinna wynosić 3 osoby w tym 2 osoby z HGPS oraz 1 osoba innymi laminopatiami progeroidowymi. Przewidywane nowe przypadki powinny pojawiać się co ok. 10 lat.

### **8.2 Wskaźniki oceny efektywności**

Punkty końcowe definiowane jako klinicznie istotne:

- Śmiertelność

### **8.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne**

- Wydłużenie życia

Średnia długość życia pacjentów z HGPS leczonych lonafarnibem wzrosła średnio o 0,466 roku (CI 95%: 0,204; 0,728) w ciągu pierwszych 3 lat obserwacji. Ostatnia obserwacja, z 1 sierpnia 2021 r. (około 11 lat po rozpoczęciu leczenia), pokazuje że średnia długość życia pacjentów z HGPS leczonych lonafarnibem wzrosła średnio o 4,338 lat (CI 95% 2,551; 6,126). Wyniki dotyczące ostatniej obserwacji należy interpretować z ostrożnością, gdyż pacjenci stosowali dodatkowe (potencjalnie przynoszące korzyść) leczenie (np. prawastatyna + kwas zoledronowy i (lub) ewerolimus).

## 9 ZAŁĄCZNIKI

### 9.1 Załącznik 1 – Strategie wyszukiwania dowodów naukowych dla produktu leczniczego Zokinvy (lonafarnib)

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 09.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	lonafarnib [Supplementary Concept]	196
2	lonafarnib [Title/Abstract]	206
3	Zokinvy [Title/Abstract]	3
4	Sarasar [Title/Abstract]	14
5	"SCH-66336"[Title/Abstract]	39
6	((((lonafarnib [Title/Abstract]) OR (lonafarnib [Supplementary Concept])) OR (Zokinvy [Title/Abstract])) OR (Sarasar [Title/Abstract])) OR ("SCH-66336"[Title/Abstract])	310
7	progeria[Title/Abstract]	1 859
8	progeria[MeSH]	1 72
9	Laminopath*[Title/Abstract]	914
10	((progeria[MeSH]) OR (progeria[Title/Abstract])) OR (Laminopath*[Title/Abstract])	3 093
11	(((((lonafarnib [Title/Abstract]) OR (lonafarnib [Supplementary Concept])) OR (Zokinvy [Title/Abstract])) OR (Sarasar [Title/Abstract])) OR ("SCH-66336"[Title/Abstract])) AND (((progeria[MeSH]) OR (progeria[Title/Abstract])) OR (Laminopath*[Title/Abstract]))	40

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 09.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp lonafarnib/	1 470
2	lonafarnib.ab,kw,ti.	287
3	Zokinvy.ab,kw,ti.	4
4	Sarasar.ab,kw,ti.	16
5	SCH-66336.ab,kw,ti.	46
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1 512
7	exp progeria/	2 425
8	progeria.ab,kw,ti.	2 163
9	"laminopath*".ab,kw,ti.	1 331
10	7 or 8 or 9	3 970
11	6 and 10	105

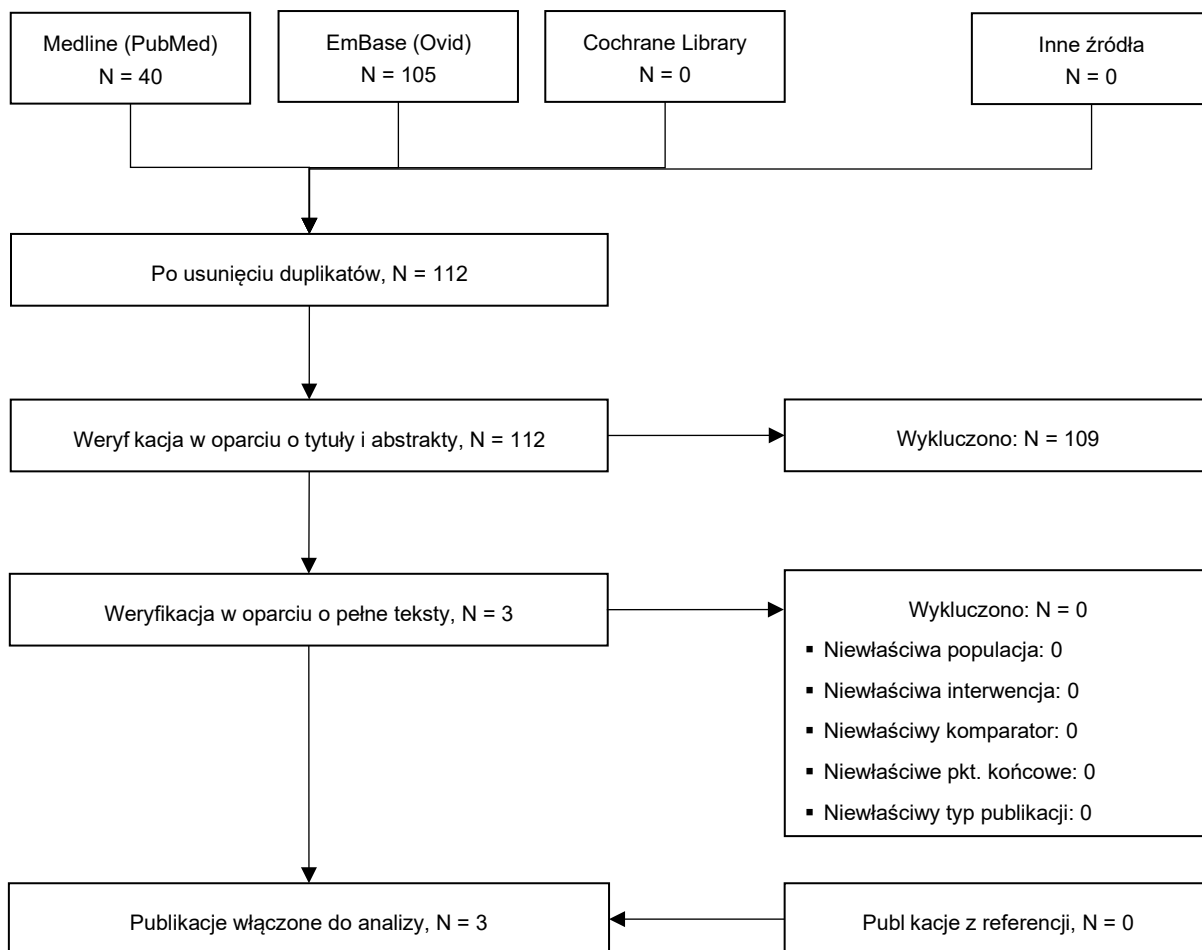
Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 09.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(lonafarnib):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39
#2	(Zokinvy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#3	(Sarasar):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#4	("SCH-66336"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
#5	#1 or #2 or #3 or #4	45
#6	MeSH descriptor: [Progeria] explode all trees	2
#7	("progeria"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#8	(Laminopath*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1



Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	#6 or #7 or #8	5
#10	#5 and #9	0

## 9.2 Załącznik 2 – Diagram selekcji publikacji



Rysunek 7. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla preparatu Zokinvy (lonafarnib)

## 9.3 Załącznik 3 - Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 22. Wyszukiwanie PubMed dnia 10.02.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(cost) OR (CEA) OR (CUA) OR (BIA) OR ("budget impact") OR (economic*) OR ("decision tree**") OR (Markov) OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-consequences) OR (cost-minimisation) OR (cost-minimization) OR (Pharmacoeconomic*) OR (CMA)	1 403 385
#2	(lonafarnib ) OR (Zokinvy ) OR (Sarasar) OR ("SCH-66336")	312
#3	((lonafarnib ) OR (Zokinvy ) OR (Sarasar) OR ("SCH-66336")) AND ((cost) OR (CEA) OR (CUA) OR (BIA) OR ("budget impact") OR (economic*) OR ("decision tree**") OR (Markov) OR	6

	(cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-consequences) OR (cost-minimisation) OR (cost-minimization) OR (Pharmacoeconomic*) OR (CMA)	
--	--	--

## SPIS TABEL

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego .....	6
Tabela 2 Wagi niesprawności .....	11
Tabela 3 Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi, metabolicznymi, krwi i immunologicznymi.....	11
Tabela 4 Kryteria populacji docelowej.....	13
Tabela 5 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej. ....	15
Tabela 6 Kryteria włączenia publikacji do analizy.....	20
Tabela 7 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego. ....	21
Tabela 8 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii. ....	23
Tabela 9 Ocena jakości badania wg NOS – Gordon 2018 .....	23
Tabela 10 Podsumowanie wyników analizy przeżycia u pacjentów z zespołem progerii Hutchinsona-Gilforda (leczonych Ionafarnibem w porównaniu z zewnętrzną kohortą osób z naturalnym przebiegiem choroby) .....	28
Tabela 11 Działania niepożądane .....	29
Tabela 12. Zalecana dawka początkowa i schemat podawania dla dawki wynoszącej 115 mg/m <sup>2</sup> pola powierzchni ciała. ....	32
Tabela 13 Zalecana dawka podtrzymująca i schemat podawania dla dawki 150 mg/m <sup>2</sup> pola powierzchni ciała	32
Tabela 14. Kosz dawki początkowej (4 pierwsze miesiące): .....	33
Tabela 15 Wariant dwuletni – dawka podtrzymująca (po ustaleniu dawki – od 5. miesiąca).....	33
Tabela 16 Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Zokinvy. ....	35
Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 09.01.2023 r.).....	40
Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 09.01.2023 r.) .....	40
Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 09.01.2023 r.).....	40
Tabela 20. Wyszukiwanie PubMed dnia 10.02.2023 r.....	41

## SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1 Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019. ....	10
Rysunek 2 Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019. ....	10
Rysunek 3 Proces dojrzewania laminy A. ....	12
Rysunek 4 Krzywa Kaplana-Meiera pacjentów nieleczonych i leczonych z HGPS (n=258). ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Rysunek 5 Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera pacjentów z badania ProLon1 w porównaniu z dopasowaną kohortą osób z naturalnym przebiegiem choroby. ....	26
Rysunek 6 Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera pacjentów z badania ProLon2 w porównaniu z dopasowaną kohortą osób z naturalnym przebiegiem choroby. ....	27
Rysunek 7 Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera połączonej kohorty pacjentów z badania ProLon1 i ProLon2 w porównaniu z dopasowaną kohortą osób z naturalnym przebiegiem choroby ....	28
Rysunek 8. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla preparatu Zokinvy (lonafarnib) .....	41

## PIŚMIENNICTWO

---

- 1 <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/febs.15526>
- 2 <https://www.termedia.pl/Zespol-progerii-Hutchinsona-Gilforda-rzadki-zespol-przedwczesnego-starzenia-organizmu,56,41109,1,0.html>
- 3 [https://www.uptodate.com/contents/hutchinson-gilford-progeriasyndrome?search=Zesp%C3%B3%C5%82%20progerii%20Hutchinsona-Gilforda&source=search\\_result&selectedTitle=1~13&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/hutchinson-gilford-progeriasyndrome?search=Zesp%C3%B3%C5%82%20progerii%20Hutchinsona-Gilforda&source=search_result&selectedTitle=1~13&usage_type=default&display_rank=1)
- 4 Coppedè F. The epidemiology of premature aging and associated comorbidities, *Clinical Interventions in Aging*, 2013;8 1023–1032
- 5 Hennekam RCM. 2006. Hutchinson–Gilford progeria syndrome: Review of the phenotype. *Am J Med Genet Part A* 140A:2603–2624.
- 6 Gordon LB, Shappell H, Massaro J, et al. Association of Lonafarnib Treatment vs No Treatment With Mortality Rate in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *JAMA*. 2018;319(16):1687–1695. doi:10.1001/jama.2018.3264
- 7 [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zokinvy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zokinvy-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 8 <https://www.progeriaresearch.org>
- 9 DeBusk F., The Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Report of 4 cases and review of the literature, *The Journal of Pediatrics*, VOLUME 80, ISSUE 4, P697-724, APRIL 1972.
- 10 G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss)
- 11 Coppedè F. The epidemiology of premature aging and associated comorbidities, *Clinical Interventions in Aging*, 2013;8 1023–1032
- 12 Decyzja HAS (Haute Autorité de Santé) z 8 września 2022 r. dotycząca zezwolenia na wczesny dostęp dla leku Zokinvy ([https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/zokinvy\\_ap105\\_decision\\_et\\_avis\\_ct.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/zokinvy_ap105_decision_et_avis_ct.pdf))
- 13 Decyzja HAS (Haute Autorité de Santé) 6 października 2022 r. dotycząca określenia wpływu produktu Zokinvy na wydatki związane z ubezpieczeniem zdrowotnym ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/dc\\_2022\\_0347\\_sem\\_eco\\_effi\\_588\\_zokinvy\\_cd\\_2022\\_10\\_06\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/dc_2022_0347_sem_eco_effi_588_zokinvy_cd_2022_10_06_vd.pdf))
- 14 Raport IQWiG z oceny dokumentacji złożonej przez podmiot odpowiedzialny z 6 stycznia 2023 r. ([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6150/2022-10-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Lonafarnib\\_D-870.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6150/2022-10-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Lonafarnib_D-870.pdf))
- 15 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/894/>
- 16 <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-hst10039>