

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**Medicinale: Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)****Indicazione autorizzata EMA:**

Zolgensma® è indicato per il trattamento di:

- pazienti con atrofia muscolare spinale (SMA) 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure
- pazienti con SMA 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2.

Indicazione ammessa alla rimborsabilità e oggetto di valutazione dell'innovatività:

Zolgensma è rimborsato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q in pazienti con peso fino a 13,5Kg e :

- diagnosi clinica di SMA di tipo 1 ed esordio dei sintomi nei primi 6 mesi di vita, oppure
- diagnosi genetica di SMA di tipo 1 (mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 2 copie del gene SMN2)

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O

Commento:

L'atrofia muscolare spinale (SMA) rappresenta la più comune causa genetica di morte in età infantile, per la quale esiste un 'unmet clinical need' elevato. Si tratta di una grave malattia neuromuscolare infantile (esordio ≤ 6 mesi di vita) estremamente rara (con un'incidenza di 1: 10.000 nati vivi), di origine genetica e a trasmissione autosomica recessiva causata da una perdita o mutazione nel gene di sopravvivenza del motoneurone (SMN1) sul cromosoma 5q13, che porta a livelli ridotti di proteina SMN con conseguente perdita e degenerazione progressiva e irreversibile di motoneuroni. Gli studi sull'evoluzione naturale

mostrano che il 75% dei pazienti affetti da SMA 1 ha bisogno di ventilazione permanente entro 13,6 mesi, con il 100% dei pazienti di età superiore ai 12 mesi che necessita di un supporto nutrizionale o combinato nutrizionale e ventilatorio (Finkel 2014). Solo il 25% sopravvive a 14 mesi e l'8% a 20 mesi. Fino a poco tempo fa, il pilastro del trattamento di questi pazienti con SMA 1 era la **Best Supportive Care (BSC)**, basata su cure palliative o di supporto intensive (ovvero supporto ventilatorio, supporto nutrizionale ed eliminazione del muco dalle vie respiratorie) al fine di prolungarne la sopravvivenza. Nonostante l'avvento a partire dagli anni '90 di nuove tecniche di ventilazione assistita (tra cui la ventilazione meccanica non invasiva [NIV] e l'adozione della metodica di respirazione a pressione positiva intermittente [Bi-PAP, Bi-level Positive Airway Pressure]) e di strumenti di monitoraggio abbia in parte migliorato prognosi, morbilità e mortalità della SMA, in particolare della SMA tipo I, che rappresenta la forma più frequente (~58%, Verhaart 2017, Lally 2017) di tutti i casi di incidenza della SMA e fenotipicamente più grave, **le terapie di supporto non sono in grado di arrestare la progressione della malattia né il declino della funzionalità motorie, e quindi non hanno un impatto significativo sul decorso evolutivo-motorio, sulla disabilità permanente, sulla scarsa QoL e sulla breve aspettativa di vita di questi pazienti.**

L'unica terapia farmacologica ad oggi disponibile, autorizzata da EMA nel 2017 e rimborsata in Italia per la SMA 1 è Spinraza® (nusinersen) che rappresenta pertanto l'unico vero comparator di Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec). L'impatto di tale alternativa terapeutica su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti per la patologia in oggetto (Event free Survival a 13 mesi del 61% vs 32%: 39% dei bambini nel gruppo nusinersen e il 68% nel gruppo di controllo erano morti o avevano ricevuto ventilazione assistita permanente; il rischio di morte o l'uso della ventilazione assistita permanente nel gruppo nusinersen è risultato inferiore del 47% rispetto al gruppo di controllo [HR: 0,53 95% CI: 0,32-0,89, $p = 0,005$]) risulta essere tuttavia limitato, sebbene clinicamente significativo rispetto alla BSC. La terapia con nusinersen presenta inoltre diversi limiti connessi al suo utilizzo: trattasi di una terapia cronica che richiede somministrazioni intratecali da ripetere periodicamente per tutta la vita; richiede un attento monitoraggio clinico per rischi connessi alla sicurezza d'impiego, tra cui trombocitopenia, tossicità renale, anomalie della coagulazione, complicanze emorragiche o infettive associate alla puntura lombare e rimozione del liquido cerebrospinale; la ripetuta somministrazione intratecale tramite puntura lombare oltre a rappresentare un notevole onere per il trattamento dei neonati affetti da SMA 1, potrebbe non essere più attuabile per quei pazienti che nel corso della malattia sviluppano contratture o scoliosi e richiedono un intervento chirurgico di fusione spinale; la somministrazione a lungo termine di nusinersen potrebbe non essere quindi realizzabile in tutti i pazienti.

Pertanto, in considerazione del setting d'interesse (malattia neurogenetica ultra-rara grave ad esordio precoce infantile e prognosi infausta con un'aspettativa di vita ≤ 2 anni di età se non trattata), in presenza di un'alternativa terapeutica (nusinersen) per la specifica indicazione con un impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza non del tutto soddisfacente, **il bisogno terapeutico è ritenuto moderato.**

VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO

MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio	×

	cl clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento:

Onasemnogene abeparvovec è una terapia genica sostitutiva "one-shot" e "life time" progettata per intervenire sulla causa monogenica all'origine della SMA 5q, che tramite un'unica somministrazione (per infusione endovenosa lenta) introduce nelle cellule trasdotte una copia funzionale del gene SMN1 fonte di sintesi primaria della proteina completamente funzionale (a lunghezza completa) di sopravvivenza dei motoneuroni (SMN). I risultati degli studi (CL-303 [STRIVE US] e CL-101 [START]), studi single arm condotti e completati nella popolazione SMA 1 sintomatica (con mutazione biallelica nel gene SMN1 e diagnosi clinica di SMA Tipo 1 definita dall'insorgenza dei sintomi prima dei 6 mesi di età), per la quale è richiesto il riconoscimento dell'innovatività, hanno mostrato che la percentuale di pazienti trattati con onasemnogene abeparvovec che ha raggiunto e mantenuto lo stato di Event Free Survival (sopravvivenza priva di ventilazione assistita permanente [≥16h/giorno per ≥2 settimane] e/o decesso) è risultata significativamente superiore (94,1% [32/34] vs 25% a 14 mesi e vs 8% a 20 mesi) a quella riscontrata nella storia naturale della malattia (coorte di pazienti non trattati derivante dagli studi PNCR e Neuronext). Lo stesso trend di superiorità vs BSC sembrerebbe essere osservato nel raggiungimento delle tappe miliari motorie. Pur in considerazione di tutti i limiti del confronto indiretto, i risultati ottenuti da nusinersen sugli endpoint primari e secondari nello studio registrativo ENDEAR (EFS: 61% [49/80] vs 32% [13/41] a 13 mesi nella popolazione non trattata) appaiono clinicamente meno rilevanti rispetto a quelli ottenuti da onasemnogene abeparvovec.

*Nonostante questa terapia abbia il potenziale tecnologico per correggere il difetto genetico della SMA 1 e guarire i pazienti rivoluzionandone la storia naturale, **esistono tuttavia delle criticità**. La dimensione del campione per la quale sono stati forniti dati di efficacia e sicurezza nel setting di pazienti con diagnosi di SMA 1 risulta relativamente piccola, sebbene giustificata dall'incidenza della malattia, limitata esclusivamente alla popolazione americana e ai pazienti sintomatici con 2 copie del gene SMN2 (nessun dato in pazienti SMA 1 con 3 copie del gene SMN2 [se non nei presintomatici arruolati nella Coorte 2 (n=15) dello studio CL-304 in corso] e nessun paziente SMA1 con 1 copia del gene SMN2 trattato), di cui 12 pazienti trattati con l'ATMP prodotto con il processo di produzione A, che non è quello validato (processo B) per la produzione dei lotti commerciali, sebbene i risultati siano in linea con quelli osservati nei pazienti trattati con l'ATMP ottenuto con il processo di produzione B. **Da un punto vista della qualità dell'ATMP**, potrebbero sussistere delle differenze nella dose efficace ricevuta dai pazienti, poiché il titolo infettivo calcolato per 10¹³ genomi vettoriali (vg) mostra una variazione relativamente grande da lotto a lotto e il titolo del genoma vettoriale diminuisce durante la conservazione del prodotto, ostacolando il controllo della potenza (la potenza è infatti espressa in relazione a un lotto di riferimento memorizzato). **Esistono inoltre delle incertezze correlate sia al profilo di efficacia che di sicurezza** (in particolare il rischio potenziale di tossicità cardiaca, dei gangli delle radice dorsale o il rischio potenziale di carcinogenicità) **a lungo termine** che verranno ulteriormente caratterizzati negli studi PAES in corso. Complessivamente, pur tenendo conto delle criticità sopra evidenziate, sulla base*

<i>delle evidenze che indicano una potenziale capacità di tale terapia genica di modificare il decorso naturale della malattia, il valore terapeutico aggiunto può essere considerato importante.</i>		
QUALITA' DELLE PROVE <i>(Vedi tabella allegata GRADE pro: https://grade.pro.org/)</i>		
ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		O
MOLTO BASSA		×
<p>Commento: <i>la valutazione della qualità delle prove si basa sui risultati aggregati degli unici 2 studi completati, presentati a supporto del riconoscimento dell'innovatività nell'indicazione autorizzata limitatamente ai pazienti con diagnosi confermata (clinica e genetica) di SMA tipo 1 prima del raggiungimento del 6 mese di età (popolazione SMA 1 sintomatica): lo studio pivotal di fase III [STRIVE US (AVXS-101-CL-303)] multicentrico e lo studio di supporto dose-finding di fase I monocentrico [START (AVXS-101-CL-101)], controllati vs una coorte storica costituita dai pazienti inclusi negli studi PNCR e NeuroNext sull'evoluzione naturale della malattia. Trattasi di studi open label, single-arm, a singola dose, quindi con una qualità delle evidenze di partenza "bassa" per via del disegno dello studio, a cui viene attribuito in entrambi i casi un downgrading per indirectness. Pertanto, la qualità complessiva delle prove risulta molto bassa.</i></p>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
<p>Riconoscimento dell'innovatività: <i>In considerazione di un: 1) bisogno terapeutico moderato, di un 2) valore terapeutico aggiunto importante, pur a fronte di una qualità delle prove molto bassa per via del disegno degli studi (pur giustificabile in una patologia ultrarara con un'aspettativa di vita ≤ 2 anni di età se non trattata), può essere riconosciuta a Zolgensma® (trattasi di farmaco orfano) nell'indicazione ammessa alla rimborsabilità e oggetto di valutazione l'innovatività. La validità di tale riconoscimento è di 12 mesi.</i></p>		

Autore/i: AIFA

Domanda: Zolgensma rispetto a controllo storico sull'evoluzione naturale della malattia (studi NeuroNext e PCNR) per il trattamento della SMA di tipo 1**Setting:** pazienti sintomatici affetti da atrofia muscolare spinale 5q (SMA) con mutazione bi-allelica nel gene SMN1 e diagnosi clinica di SMA Tipo 1**Bibliografia:** Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. NeuroNext Clinical Trial Network on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol.* 2017;82(6):883-891. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014;83(9):810-817.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ZOLGENSMA	nusinersen	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Sopravvivenza senza necessità di ventilazione permanente a 14 mesi di età (follow up: 1.5 anni paziente)												
2	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	serio ^b	associazione molto forte	32/34 (94.1%)	10/39 (25.6%)	RR 3.67 (2.14 a 6.31)	685 più per 1,000 (da 292 più a 1,000 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Raggiungimento del traguardo motorio: stare seduto in modo indipendente a 18 mesi di età (follow up: 1.5 anni paziente; valutato con: capacità di stare seduto in modo funzionale e indipendente per almeno 30 secondi)												
2	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	serio ^b	associazione molto forte	22/34 (64.7%)	0/39 (0.0%)	RR 25.88 (3.68 a 182.14)	0 meno per 1,000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. mancanza di generalizzabilità in riferimento a: 1) popolazione arruolata: trattasi di due studi [CL-303 (studio pivotal multicentrico di fase III) e CL-101 (studio di fase I/IIa di supporto monocentrico)] condotti sulla popolazione americana i cui risultati riguardano esclusivamente pazienti sintomatici con diagnosi clinica di SMA1 e con 2 copie del gene SMN2 di età inferiore ai 6 mesi di età al momento della somministrazione del trattamento; 2) riproducibilità dell'esito osservato nei pazienti dello studio CL-101 Coorte 2 (n=12) trattati con la dose terapeutica autorizzata dell'ATMP ottenuto con il processo di produzione A, che non è quello validato (processo B) per la produzione dei lotti commerciali.

b. downgrading per imprecisione, dovuto a intervallo di confidenza dell'effetto molto ampio: il limite inferiore dell'IC 95% modifica il giudizio da "associazione molto forte" a "forte associazione".

Autore/i: AIFA

Domanda: Zolgensma rispetto a Nusinersen per il trattamento della SMA di tipo 1

Setting: pazienti sintomatici affetti da atrofia muscolare spinale 5q (SMA) con mutazione bi-allelica nel gene SMN1 e diagnosi clinica di SMA Tipo 1

Bibliografia: Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al; for the ENDEAR Study Group. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med. 2017;377(18):1723-1732. Dabbous O, Maru B, Jansen JP, et al; Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. Adv Ther 36, 1164-1176 (2019).

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ZOLGENSMA	nusinersen	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Sopravvivenza senza necessità di ventilazione permanente (follow up: 1.5 anni paziente)												
2	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^{a,b}	non importante	nessuno	32/34 (94.1%)	49/80 (61.3%)	RR 1.54 (1.27 a 1.86)	331 più per 1,000 (da 165 più a 527 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Raggiungimento del traguardo motorio: stare seduto in modo indipendente (valutato con: capacità di stare seduto in modo funzionale e indipendente per almeno 30 secondi a 18 mesi di età negli studi con Zolgensma, mentre non è definito un tempo minimo nello studio con Nusinersen)												
2	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	serio ^c	associazione molto forte	25/34 (73.5%)	6/73 (8.2%)	RR 8.95 (4.05 a 19.76)	653 più per 1,000 (da 251 più a 1,000 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. mancanza di generalizzabilità in riferimento a: 1) popolazione arruolata: trattasi di due studi [CL-303 (studio pivotal multicentrico di fase III) e CL-101 (studio di fase I/IIa di supporto monocentrico)] condotti sulla popolazione americana i cui risultati riguardano esclusivamente pazienti sintomatici con diagnosi clinica di SMA1 e con 2 copie del gene

SMN2 di età inferiore ai 6 mesi di età al momento della somministrazione del trattamento; 2) trasferibilità dei risultati dell'esito osservato nei pazienti dello studio CL-101 Coorte 2 (n=12) trattati con la dose terapeutica autorizzata dell'ATMP ottenuto con il processo di produzione A, che non è quello validato (processo B) per la produzione dei lotti commerciali.

b. l'endpoint primario di "sopravvivenza senza necessità di ventilazione permanente" dello studio ENDEAR con nusinersen non è direttamente confrontabile con il dato degli studi CL-101 e CL-303 con Zolgensma, in quanto non viene definito il timepoint in termini di età del paziente in cui viene valutato l'esito (14 mesi di età per Zolgensma).

c. downgrading per imprecisione, dovuto a intervallo di confidenza dell'effetto molto ampio: il limite inferiore dell'IC 95% modifica il giudizio da "associazione molto forte" a "forte associazione".