



**AIFA**

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

REPORT TECNICO  
**Zolgensma<sup>®</sup>**  
(onasemnogene  
abeparvovec)

*Agenzia Italiana del Farmaco*  
*12 luglio 2021*

## Caratteristiche del medicinale

Procedura di autorizzazione per l'immissione in commercio: europea centralizzata.

Tipologia negoziale: Farmaco orfano per malattia rara.

Categoria ATC: M09AX (Altri farmaci per patologie del sistema muscoloscheletrico)

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Novartis Gene Therapies EU Limited

### Indicazione terapeutica:

Onasemnogene abeparvovec 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 rimborsata

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

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

### Posologia:

ZOLGENSMA® viene somministrato una sola volta attraverso un'infusione endovenosa a una singola dose di  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg nominale di onasemnogene abeparvovec, a un volume totale determinato in base al peso corporeo del paziente.

### Confezione ammessa al rimborso da parte del SSN:

Tabella 1

Confezione	Regime di fornitura	Specialisti	Classe	Nota AIFA	PT/PTH
2x10 <sup>13</sup> genomi vettoriali/mL soluzione per infusione*	OSP	Centri individuati dalle Regioni	H	-	NO

\*molteplici confezionamenti, con diversi volumi

### Meccanismo d'azione:

Onasemnogene abeparvovec è una terapia genica progettata per introdurre una copia funzionale del gene di sopravvivenza dei motoneuroni (*SMN1*) nelle cellule trasdotte al fine di intervenire sulla causa monogenica all'origine della malattia. Fornendo una fonte alternativa di espressione della proteina SMN nei motoneuroni, si prevede che promuova la sopravvivenza e la funzionalità dei motoneuroni trasdotti.

Onasemnogene abeparvovec è un vettore AAV (virus adeno-associato) ricombinante, non-replicante che usa un capsido AAV9 (AAV di sierotipo 9) per veicolare un transgene *SMN* umano stabile, pienamente funzionante. Il capsido di AAV9 ha dimostrato la capacità di attraversare la barriera ematoencefalica e di trasdurre i motoneuroni. Il gene *SMN1* presente in onasemnogene abeparvovec è progettato per risiedere, sotto forma di DNA episomiale, nel nucleo delle cellule trasdotte e si prevede una sua espressione stabile per un periodo di tempo esteso nelle cellule post-mitotiche. Il virus AAV9 non è noto per causare malattie nell'uomo. Il transgene viene introdotto nelle cellule bersaglio come molecola a doppio filamento, autocomplementare. L'espressione del transgene è indotta da un promotore costitutivo (ibrido  $\beta$ -actina di pollo potenziata da citomegalovirus), che determina l'espressione continua e sostenuta delle proteine SMN. Il meccanismo d'azione è stato dimostrato in studi non clinici e dati sulla biodistribuzione nell'uomo.

### **Inquadramento della malattia**

#### ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA) 5Q

Con il termine Atrofia Muscolare Spinale (Spinal Muscular Atrophy, SMA) si identifica un gruppo di disordini genetici che colpiscono i motoneuroni spinali. Le diverse forme di SMA si associano a numerose mutazioni genetiche con conseguente variabilità fenotipica, costituendo la distribuzione della debolezza (se distale o prossimale, in genere a partenza dagli arti inferiori) ed il tipo di ereditarietà, i principali fattori per la classificazione. La forma più comune e grave è la tipo 1, ad esordio infantile (in genere prima del compimento del 6° mese di vita), caratterizzata dalla presenza di 2 copie di *SMN2* nell'80% circa dei casi. In particolare, la SMA 5q (detta anche "prossimale") è dovuta a mutazioni e/o delezioni a carico del gene di sopravvivenza neuronale 1 (*SMN 1*) il cui locus è in regione 5q11.2-q13.3. La SMA 5q copre da sola il 95% dei casi, è ad ereditarietà autosomica recessiva. La SMA resta la principale causa di mortalità infantile dovuta ad alterazione genetica. Dati osservazionali indicano che la sopravvivenza mediana senza morte o necessità di supporto respiratorio (inteso come ventilazione non invasiva per 16 ore al giorno o tracheostomia) è di 10,5 mesi e che solo l'8% dei pazienti con SMA tipo 1 non trattati sopravvive senza eventi fino al 20° mese

### Profilo epidemiologico

L'incidenza dell'atrofia muscolare spinale varia da 4 a 10 casi per 100.000 nati vivi e nella popolazione generale 1:40-1:60 individui sono portatori di mutazioni in *SMN1* causanti malattia. La SMA è la causa monogenica più comune di mortalità infantile e segue la fibrosi cistica tra i disordini a trasmissione autosomica recessiva più comunemente in grado di ridurre l'aspettativa di vita. Il 45-60% dei casi di SMA 5q è di tipo 1, e nel 2% dei casi essa è dovuta a mutazione *de novo*.

### **Inquadramento terapeutico**

Oltre alle migliori cure di supporto standard (BSC-best standard of care), che restano imprescindibili nel trattamento della SMA, negli ultimi anni, l'approccio al trattamento di questa patologia neurodegenerativa è stato drasticamente modificato dall'avvento delle terapie su RNA e della terapia genica sostitutiva. Se le cure di supporto (respiratorie, gastroenterologiche, ortopediche) non influiscono sulla progressione della malattia, ma mirano a ridurre al minimo l'impatto della disabilità, nel contesto terapeutico in cui si inserisce Zolgensma®, esistono altri tre farmaci potenzialmente in grado di modificare positivamente la storia naturale della malattia: Spinraza (nusinersen), l'unico al momento commercializzato in Italia (dal 11/10/2017), appartiene alla classe degli oligonucleotidi antisenso (ASO), e prevede somministrazioni periodiche per via intratecale (4 iniezioni entro i primi 63 giorni e successivamente una iniezione ogni 4 mesi); branaplam (LMI070, Novartis, riconosciuto farmaco orfano dal COMP il 15/3/2018) e risdiplam (approvato da EMA nel Maggio 2021), entrambi appartenenti alla classe delle small molecule, vengono somministrati in forma liquida per via orale, diffondono in modo sistemico nell'organismo, ed analogamente a nusinersen sarebbero in grado di modificare lo splicing incrementando l'mRNA di *SMN2*, aumentandone così l'espressione.

Tabella 2

<b>Alternative terapeutiche</b>	<b>Principali Evidenze Cliniche (Studio ENDEAR [SMA a esordio precoce; nusinersen versus gruppo di controllo trattati con procedura simulata]; Fonte: EPAR EMA)</b>
Spinraza (Nusinersen)	HR (95% CI) Event free Survival 0,53 (0,32-0,89); p = 0,0046 % Motor milestones responder 51% vs 0%; p < 0,0001

## Efficacia clinica

Il trial principale a supporto dell'indicazione approvata è lo studio di fase 3, a singola dose, a singolo braccio, in aperto, STR1VE US (CL-303), che ha arruolato 22 pazienti con SMA di tipo 1 sintomatici privi del gene SMN1 funzionale (mutazioni bi-alleleliche di *SMN1*), con 1 o 2 copie di *SMN2* e di età < 180 giorni (6 mesi) al giorno 1 di trattamento con Zolgensma®.

L'endpoint co-primario di sopravvivenza a 14 mesi di età (morte o necessità di ventilazione permanente [ventilazione invasiva o assistenza respiratoria per  $\geq 16$  h/g continua per  $\geq 14$  gg in assenza di malattia acuta reversibile o ventilazione peri-operatoria]) è stato raggiunto da 20 soggetti su 22 (90,9%). L'endpoint co-primario del mantenimento della posizione seduta in maniera indipendente per almeno 30 secondi a 18 mesi di età (secondo la definizione della *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* [Versione 3], confermata da registrazione video) è stato raggiunto da 13 soggetti su 22 (59%). Diciotto pazienti su 22 (81,8%) erano indipendenti dal supporto ventilatorio a 18 mesi di età (endpoint co-secondario). In totale, 15 su 22 pazienti (68,1%) non hanno richiesto alcun supporto ventilatorio non invasivo in alcun momento durante lo studio. La capacità di crescere a 18 mesi di età, definita come la capacità di tollerare liquidi (come dimostrato attraverso un test di deglutizione formale) e di mantenere il peso (>3° percentile in base agli standard di crescita del bambino dell'OMS, per età e genere) senza necessità di gastrostomia o altro supporto nutrizionale meccanico o non orale, (endpoint co-secondario) è stata ottenuta da 9/22 pazienti (40,9%), contrariamente ai dati di storia naturale noti della letteratura disponibile secondo i quali solo l'8% dei bambini con SMA tipo 1 sopravvive a 18 mesi di vita senza necessità di ventilazione o supporto nutrizionale. I risultati di efficacia dello studio STR1VE US sono stati confermati anche dai risultati degli studi di supporto START (CL-101), dai dati degli studi STR1VE EU (CL-302) e SPR1NT (CL-304 in soggetti pre-sintomatici) e dai primi risultati dello studio di follow-up a lungo termine dello studio CL-101, e cioè lo studio LT-001 che è attualmente in corso.

## Evidenze supplementari dagli studi registrativi

In questa sezione sono riportati i principali risultati raccolti negli studi registrativi che, essendo stati pubblicati successivamente, non erano disponibili né al momento della prima autorizzazione EMA, né nell'ambito del processo di definizione del prezzo e della rimborsabilità di AIFA.

In particolare lo Studio STR1VE EU è stato completato (Dic. 2020), la pubblicazione dei dati è attesa nei prossimi mesi.

Lo Studio SPR1NT è in completamento, ma la raccolta dei dati di efficacia della Corte 1 (pazienti SMA con 2 copie *SMN2*) è conclusa (Gen. 2021). Si attende la fine dello studio della Corte 2 (pazienti SMA con 3 copie *SMN2*) e successivamente la complessiva pubblicazione nei prossimi mesi.

### **STR1VE-EU (CL-302)**

Lo studio di fase 3, a singola dose, a singolo braccio, in aperto, ha arruolato 33 pazienti affetti da SMA di tipo 1 sintomatici privi del gene SMN1 funzionale (mutazioni bi-alleleliche di SMN1), con 1 o 2 copie di SMN2 e con età < 180 giorni (< 6 mesi) al giorno 1 di trattamento con Zolgensma®.

L'endpoint primario del mantenimento della posizione seduta in maniera indipendente per  $\geq 10$  secondi a 18 mesi di età (secondo la definizione della Bayley Scales of Infant and Toddler Development [Versione 3], confermata da registrazione video) è stato raggiunto da 14 pazienti su 32 (43.8%).

I criteri impiegati nel reclutamento della popolazione dello studio STR1VE EU, diversamente dai criteri STR1VE US e START, hanno permesso l'inclusione di pazienti con supporto ventilatorio e/o nutrizionale al basale.

Per tali ragioni la popolazione arruolata è caratterizzata da pazienti più o meno compromessi, se comparati alle popolazioni incluse negli studi STR1VE US e START.

Da un'analisi di sottogruppo, 14 dei 20 pazienti (70%) privi di supporto ventilatorio e/o nutrizionale al basale, hanno raggiunto l'endpoint primario del mantenimento della posizione seduta in maniera indipendente per  $\geq 10$  secondi a 18 mesi di età (secondo la definizione della Bayley Scales of Infant and Toddler Development [Versione 3], confermata da registrazione video). Questo risultato è superiore a quello riscontrato negli studi STR1VE US e START.

Un paziente su 33 è deceduto all'età di 6.9 mesi a causa di un distress respiratorio e una concomitante encefalopatia ipossico-ischemica. Dopo la valutazione degli investigators è stata confermata la non correlazione con il trattamento.

L'endpoint secondario di sopravvivenza a 14 mesi di età (morte o necessità di ventilazione permanente [ventilazione invasiva o assistenza respiratoria per  $\geq 16$  h/g continua per  $\geq 14$  gg in assenza di malattia acuta reversibile o ventilazione peri-operatoria]) è stato raggiunto da 31 soggetti su 32 (96,9%).

Gli eventi avversi più frequentemente riportati in questo studio ( $\geq 10.0\%$ ) sono stati ipertensione (66,7%), infezioni del tratto respiratorio superiore (33.3%), aumento dell'alanina aminotransferasi (27.3%), aumento dell'aspartato aminotransferasi (24.2%), ipertransanemia (24.2%) e vomito (24.2%).

### **SPR1NT (CL-304)**

Lo studio di fase 3, a singola dose, a singolo braccio, in aperto, ha arruolato 29 pazienti affetti da SMA presintomatici privi del gene SMN1 funzionale (mutazioni bi-alleleliche di SMN1), con 2 o 3 copie di SMN2 e con età < 180 giorni (< 6 mesi) al giorno 1 di trattamento con

Zolgensma®. I pazienti arruolati con 2 copie di *SMN2* sono stati 14 mentre i pazienti con 3 copie di *SMN2* sono stati 15.

Come anticipato, attualmente solo la corte di pazienti SMA 1 con 2 copie (n=14) ha concluso lo studio.

L'endpoint primario del mantenimento della posizione seduta in maniera indipendente per  $\geq 30$  secondi a 18 mesi di età (secondo la definizione della Bayley Scales of Infant and Toddler Development [Versione 3], confermata da registrazione video) è stato raggiunto da 14 pazienti su 14 (100,0%). Di questi 14 pazienti, 11 (78,6%) hanno raggiunto la milestone motoria all'interno della finestra di sviluppo (In accordo con la finestra WHO MGRS).

L'endpoint co-secondario di sopravvivenza a 14 mesi di età (morte o necessità di ventilazione permanente [ventilazione invasiva o assistenza respiratoria per  $\geq 16$  h/g continua per  $\geq 14$  gg in assenza di malattia acuta reversibile o ventilazione peri-operatoria]) è stato raggiunto da 14 soggetti su 14 (100,0%).

L'endpoint co-secondario di mantenimento del peso in assenza di supporto nutrizionale all'età di 18 mesi (peso  $\geq 3$  percentile secondo WHO) è stato ottenuto da 13 (93,0%) pazienti su 14. Nessuno dei 14 pazienti (100,0%) ha necessitato del supporto nutrizionale.

Attualmente gli eventi avversi osservati risultano essere coerenti con quelli finora osservati durante il programma clinico. Il profilo rischio-beneficio di Zolgensma® rimane favorevole.

## Sicurezza e tollerabilità

Il disegno degli studi a braccio singolo rende difficile discriminare tra un evento avverso dovuto al trattamento con Zolgensma®, accompagnato dal trattamento con corticosteroidi, oppure dovuto alla SMA1 o alle sue complicazioni o alla naturale incidenza di malattie tipiche dell'infanzia. Nonostante il database di sicurezza per Zolgensma® sia ancora di piccole dimensioni, le terapie AAV, incluso il vettore AAV-9, sono descritti in letteratura come trattamenti relativamente sicuri.

Gli eventi avversi più frequentemente riportati negli studi suddetti ( $\geq 10.0\%$ ) sono stati ipertensione (47 pazienti, 48.5%), infezioni del tratto respiratorio superiore (36 pazienti, 37.1%), vomito (24 pazienti, 24.7%), stipsi (22 pazienti, 22.7%), tosse (20 pazienti, 20.6%), reflusso gastroesofageo (17 pazienti, 17.5%), diarrea, (15 pazienti, 15.5%), polmonite (15 pazienti, 15.5%), rash (14 pazienti, 14.4%), aumento delle transaminasi (12 pazienti, 12.4%), congestione nasale e scoliosi (ognuna 11 pazienti, 11.3%) e gastroenterite (10 pazienti, 10.3%).

I più frequenti eventi avversi riportati considerati correlati a Zolgensma® negli studi CL-101, CL-303, CL-304, e CL-302 ( $\geq 2$  pazienti) sono stati aumento delle transaminasi (12 pazienti, 12.4%) aumento dell'aspartato aminotransferasi (9 pazienti, 9.3%), aumento dell'alanina aminotransferasi, vomito e ipertransaminasemia, trombocitopenia (ognuna 8 pazienti, 8.2%), ipertensione, reflusso gastroesofageo

e rash (ognuna 4 pazienti, 4.1%), aumento della conta piastrinica, aumento della troponina, aumento della gamma-glutamilttransferasi e disturbi vascolari (ognuna 3 pazienti, 3.1%), sindrome cushingoide, diarrea, stipsi, gastroenterite, aumento della creatin-fosfochinasi ematica, aumento degli enzimi epatici, aumento dei test di funzionalità epatica, diminuzione della conta linfocitaria, diminuzione della conta piastrinica, disturbi dell'alimentazione e ipertensione diastolica (ognuna 2 pazienti, 2.1%).

Polmonite e infezioni del tratto respiratorio superiore, bronchiolite da virus respiratorio sinciziale sono stati eventi avversi gravi riportati da più del 5% dei pazienti (13.4% e 6.2%, rispettivamente).

### Mortalità

Due decessi sono stati riportati al cut-off (31/12/2019). Un paziente arruolato nello studio CL-303 deceduto per insufficienza respiratoria considerata dagli sperimentatori non correlata al trattamento con Zolgensma® e probabilmente correlata alla SMA1. La causa della morte del secondo paziente arruolato nello studio CL-302 è molto probabilmente riconducibile a un danno ipossico/ischemico a livello cerebrale come complicanza di un'infezione respiratoria. L'insufficienza respiratoria è una caratteristica nota della SMA 1.

### Eventi avversi di particolare interesse

#### *Anormalità epatobiliari*

Un paziente nello studio CL-101 ha ricevuto il trattamento senza pre- o post-trattamento con corticosteroidi. L'aumento osservato delle transaminasi ha portato a una revisione del protocollo per includere un regime immunomodulante con prednisolone prima e per almeno 30 giorni dopo il trattamento con Zolgensma®, per gestire la risposta immunitaria associata alla terapia AAV-derivata.

Nella maggior parte dei pazienti gli aumenti di AST e ALT sono stati osservati entro due settimane della somministrazione di Zolgensma®, indipendentemente dall'uso di prednisolone. In due casi i valori sono rimasti elevati anche con terapia immunosoppressiva concomitante, ma nella maggior parte dei casi sono rientrati nella norma. 14 pazienti hanno riportato valori aumentati di bilirubina.

#### *Anormalità ematologiche*

Trombocitopenia e diminuzione della conta linfocitaria non gravi e transitorie sono state osservate entro due settimane dalla somministrazione di Zolgensma®. Le anomalie sia epatobiliari che ematologiche possono essere considerate la risposta immunitaria al capsido virale. Il trattamento con prednisolone sembra sufficiente a sopprimere la risposta immunitaria contro il capsido.



### *Microangiopatia trombotica*

Recentemente, in data 18/03/2021, l'EMA ha pubblicato e diffuso una Direct Healthcare Professional Communication (DHPC), in cui viene riportato che sono stati segnalati casi di microangiopatia trombotica in pazienti trattati con Zolgensma® in particolare nelle prime settimane successive alla somministrazione. La determinazione del livello di creatinina e la conta ematica completa (includendo emoglobina e conta piastrinica) sono richieste prima della somministrazione del farmaco in aggiunta ai test di laboratorio attualmente raccomandati al basale. La conta piastrinica deve essere attentamente monitorata nella settimana dopo l'infusione e successivamente a intervalli regolari. In caso di trombocitopenia, devono essere effettuate ulteriori valutazioni, inclusi test diagnostici per l'anemia emolitica e alterazioni della funzionalità renale.

### **Riconoscimento dell'innovatività**

Sulla base dei criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci innovativi oncologici individuati con la determina AIFA n. 1535/2017 ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232, viene riconosciuta l'innovatività terapeutica del farmaco per l'indicazione rimborsata con una validità prevista di 12 mesi, dal 13/03/2021 al 12/03/2022. Per ulteriori dettagli si rinvia al report di valutazione dell'innovatività pubblicato sul sito dell'AIFA alla pagina: <https://www.aifa.gov.it/en/farmaci-innovativi>).

Tabella 3

FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI SSN	INNOVAZIONE TERAPEUTICA	DATA G.U. (EFFICACIA)	DATA SCADENZA
Zolgensma®	Onasemnogene abeparvovec	SMA 5q	Innovativo	13/03/2021	12/03/2022

### **Costo del trattamento**

Tabella 4

Principio attivo	onasemnogene abeparvovec
ATC V livello	M09AX
Specialità	Zolgensma®
Confezione	Zolgensma® 2 × 10 <sup>13</sup> vg/mL, soluzione per infusione

Prezzo al pubblico (IVA esclusa)	€ 3.556.817,72
Prezzo ex-factory al lordo delle riduzioni di legge, IVA esclusa	€ 2.155.124,65
Dose raccomandata in RCP	1 infusione
Numero confezioni per la durata del trattamento	Il numero totale di flaconcini e la combinazione dei volumi di riempimento di ogni confezione finita saranno personalizzati in base alle necessità posologiche dei singoli pazienti in funzione del peso
Costo per la durata del trattamento per paziente a carico del SSN, IVA esclusa (€)	€ 2.155.124,65
Condizioni negoziali	Sconto confidenziale alle strutture del SSN e meccanismo di pagamento condizionato (Payment at results) alla consegna, a 12, a 24, a 36 e a 48 mesi.

## Valutazioni Economiche

L'azienda ha presentato un'analisi di costo-efficacia in cui la terapia con Zolgensma® è stata confrontata con nusinersen.

Nella tabella 5 si riportano le principali caratteristiche del modello farmaco-economico presentato dall'azienda.

Tabella 5

<b>Popolazione oggetto di analisi</b>	La popolazione oggetto dell'analisi è un sottogruppo dell'indicazione autorizzata EMA: pazienti con SMA 5q con mutazione bi-allelica nel gene SMN1 e una diagnosi di SMA di tipo 1 (con due copie del gene SMN2, con insorgenza dei sintomi entro i 6 mesi di età, sintomatici al momento del trattamento).
<b>Prospettiva analisi</b>	Servizio Sanitario Nazionale e Società.
<b>Comparatori</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nusinersen – per uso intratecale mediante puntura lombare</li> </ul>

<b>Orizzonte temporale</b>	Lifetime.
<b>Tasso di sconto</b>	3% annuo per costi e benefici.
<b>Outcome di salute</b>	QALYs e Anni di vita guadagnati.
<b>Tipologia del modello</b>	Modello di Markov, con cicli di 6 mesi per i primi 3 anni e cicli di 12 mesi per gli anni successivi.
<b>Fonti dati di efficacia</b>	<p><u>Pazienti trattati con Onasemnogene abeparvovec</u>: dati aggregati degli studi clinici START e STRIVE-US.</p> <p><u>Pazienti trattati con nusinersen</u>: studio SHINE (follow-up a lungo termine dello studio ENDEAR).</p> <p><u>Evoluzione naturale della malattia</u>: database Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials [NeuroNext].</p> <p><u>Sopravvivenza</u>: dati osservati e curve di sopravvivenza da studi clinici e studi di storia naturale.</p> <p><u>Mortalità</u>: Life Tables italiane.</p>
<b>Fonti dati di utilità</b>	<p>Poiché le utilità per gli stati di salute non erano disponibili dagli studi clinici, sono state utilizzate fonti di letteratura utilizzate da altre agenzie di HTA e il parere di clinici esperti. Nel modello non sono state incluse disutilità specifiche per eventi avversi o procedure di somministrazione.</p> <p>Per stimare i costi e le utilità dei pazienti trattati con SMA di tipo 1 che raggiungono le diverse tappe dello sviluppo motorio, nel modello si utilizzano costi e utilità per pazienti non trattati con SMA che:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sono in grado di stare seduti senza assistenza (pazienti con SMA 2 usati come proxy)</li> <li>- sono in grado di camminare senza assistenza (pazienti con SMA 3 usati come proxy).</li> </ul>
<b>Fonti dati di costo</b>	<p>I costi di somministrazione in setting ospedaliero sono stati valorizzati con le tariffe DRG. I costi del test per la ricerca degli anticorpi anti-AAV9 non sono inclusi in quanto a carico dell'azienda.</p> <p>Gli altri costi diretti sanitari provengono da uno studio italiano (Belisari 2018), condotto consultando un panel di clinici esperti, che stima il costo di gestione annuale della SMA dalla prospettiva del SSN. Nel modello si utilizzano le stime riportate per i pazienti non trattati con SMA di tipo 2 e SMA di tipo 3 come proxy per il consumo di risorse da parte di pazienti con SMA di tipo 1 trattati che raggiungono gli stati di salute con funzionalità più elevate.</p>

<b>Tipologia di costi inclusi</b>	Costi per l'acquisizione e la somministrazione dei farmaci e costi diretti sanitari per la gestione della patologia. I costi del test per la ricerca degli anticorpi anti-AAV9 non sono inclusi in quanto a carico dell'azienda.
<b>Analisi di sensibilità</b>	Univariata, probabilistica e analisi di scenario.

### Valutazione della qualità delle analisi farmacoeconomiche

La qualità dell'analisi di costo-efficacia è stata valutata utilizzando una checklist riadattata rispetto a quella di Philips et al. 2004. Su un totale di 31 criteri, 22 sono stati considerati pienamente rispettati, 3 parzialmente soddisfatti e 2 criteri non risultano applicabili.

### Revisione dell'analisi di costo-efficacia a cura dell'Ufficio Valutazioni Economiche (UVE)

Alla luce del processo di revisione del modello fornito dall'azienda, di seguito si elencano le principali assunzioni della valutazione economica presentata:

Tabella 6

<b>Assunzioni</b>	<b>Fonti e giustificazioni</b>	<b>Gestione dell'incertezza</b>
Il modello di costo-efficacia dell'azienda stima una sopravvivenza mediana per nusinersen pari a 3 anni.	Tale sopravvivenza è estrapolata dal primo Studio di Fase 3 ENDEAR, ma rispetto ai dati provenienti dal registro la sopravvivenza appare sottostimata	Analisi di scenario cfr. tabella 8 p. 1
La sopravvivenza dei pazienti che raggiungono gli stati di salute B (cammina senza assistenza) e stato A (entro una vasta gamma di sviluppo normale) sono assunte pari a quella della popolazione generale.	Per i pazienti che sono in grado di camminare senza assistenza è stato assunto che abbiano una sopravvivenza coerente con la storia naturale dei pazienti con SMA di tipo 3, che secondo quanto riportato in letteratura non differisce in modo significativo dalla sopravvivenza della	Dato confermato da esperti clinici

	popolazione generale (Zerres 1997).	
Il miglioramento della sopravvivenza dei pazienti trattati è associato al raggiungimento di specifiche tappe motorie seguendo l'andamento della sopravvivenza dei pazienti con SMA2 e SMA 3, utilizzati come proxy.	Non sono attualmente disponibili evidenze a supporto di tale assunzione, che tuttavia, risulta avere un impatto rilevante sui risultati finali in termini di anni di vita guadagnati e QALY.	Dato confermato da esperti clinici
Si utilizzano le stime riportate per i pazienti non trattati con SMA di tipo 2 e SMA di tipo 3 come proxy per il consumo di risorse da parte di pazienti con SMA di tipo 1 trattati che raggiungono gli stati di salute con funzionalità più elevate	In assenza di dati sul consumo di risorse per ciascuno stato di salute del modello, si fa riferimento a dati di costo stimati, sulla base di un panel di esperti, nell'ambito di uno studio italiano (Belisari 2018).	Dato confermato da esperti
Le utilità dei diversi stati di salute sono state assegnate prevalentemente sulla base di assunzioni o sul parere di clinici esperti.	Nell'ambito della sperimentazione clinica non sono stati raccolti dati di qualità di vita, per cui i valori di utilità per gli stati di salute sono stati stimati sulla base di quanto riportato in un report dell'Institute for Clinical and Economic Review (US ICER 2019) e sulla base del parere di clinici esperti.	Analisi di scenario cfr. tabella 8 pp. 2 e 3
Le utilità assegnate agli stati di salute A e B sono assunte pari a quelle della popolazione generale, imputando i valori relativi al setting del Regno Unito.	Sono stati imputati valori ritenuti appropriati da parte di US ICER, un gruppo di valutazione indipendente, e dai clinici esperti consultati da ERG (Edwards 2020), in mancanza di valori di utilità specifici italiani, a causa della difficoltà di raccolta di tali dati.	Tali dati sono stati sottoposti e confermati da un panel di esperti clinici italiani
Dalla coorte dello studio STRIVE-US ci sarà un ulteriore paziente che raggiunge la tappa di sviluppo motorio corrispondente alla capacità di sedersi senza assistenza (stato C) e un ulteriore paziente che raggiunge la tappa di sviluppo motorio relativa alla capacità di	Non ci sono dati a lungo termine a supporto. È più plausibile assumere un paziente in più che riesce a stare seduto piuttosto che uno in più che cammina (Esperti clinici, NICE)	Analisi di scenario cfr. tabella 8 p. 4

camminare in maniera indipendente (stato B) tra i 18 e i 30 mesi di età.		
Per i pazienti trattati con nusinersen, il rischio annuale di interruzione, per ogni stato di salute, è assunto pari al 3%.	Rischio riportato nello studio ENDEAR (è stato riportato che il 3% della coorte ha avuto un peggioramento di 4 punti del CHOP-INTEND.	Analisi di scenario cfr. tabella 8. p. 5
Per i pazienti trattati con nusinersen, è stato assunto che la probabilità annuale di regressione attraverso gli stati di salute sia del 90% per quei pazienti che interrompono il trattamento con nusinersen.	Questo tasso di regressione (90%) è basato sui valori di CMAP e MUNE, per i pazienti non trattati con SMA di tipo 1, che sono <10% dei valori normali (Swoboda 2005).	Analisi di scenario cfr. tabella 8. p. 6
I pazienti che necessitano di ventilazione permanente assistita (stato E) possono continuare la terapia con nusinersen.	Non esistono evidenze a supporto di tale sequenza di trattamento	Analisi di scenario cfr. tabella 8 p.7

#### Modifiche apportate al modello farmacoeconomico trasmesso dall'azienda

Sulla base del modello fornito dall'azienda in formato aperto, sono state effettuate le seguenti modifiche:

1. Per tutti i medicinali sono stati imputati i prezzi a carico del SSN, ovvero al netto degli sconti confidenziali vigenti e delle riduzioni di legge, nei casi in cui sono applicate.
2. il prezzo di Zolgensma® è stato imputato al netto dello sconto SSN e dell'effetto medio atteso del meccanismo di rimborso condizionato (Payment-at-Results) e della rateizzazione, come da accordo negoziale.

## Risultati della valutazione farmacoeconomica dopo la revisione

Tenuto conto della revisione del modello di costo-efficacia e adottando le assunzioni più conservative nella prospettiva di tutela della salute, ovvero quelle più pessimistiche rispetto all'efficacia della nuova terapia, i risultati delle analisi in termini di costo-efficacia incrementale (ICER) sono pari a:

Tabella 7

Valori attesi scontati	Nusinersen[A]	onasemnogene abeparvovec [B]	Differenza [Δ=B-A]	ICER
Costi totali			€ 505.367	
Anni di vita	4,59	16,65	12,06	<b>€ 41.903</b>
QALYs	1,33	11,10	9,78	<b>€ 51.690</b>

## Analisi di scenario a cura dell'Ufficio Valutazioni Economiche (UVE)

È stata svolta un'analisi di scenario al fine di ricalcolare l'ICER di Onasemnogene abeparvovec vs nusinersen dalla prospettiva del SSN, al variare di alcuni parametri e assunzioni del modello di costo-efficacia fornito dall'azienda.

La tabella presenta i risultati dell'analisi di scenario.

In quasi tutte le simulazioni effettuate, l'ICER si attesta di poco superiore al valore del caso base, ad eccezione di uno scenario a cui è associato l'ICER massimo di € 140.792.

Tabella 8

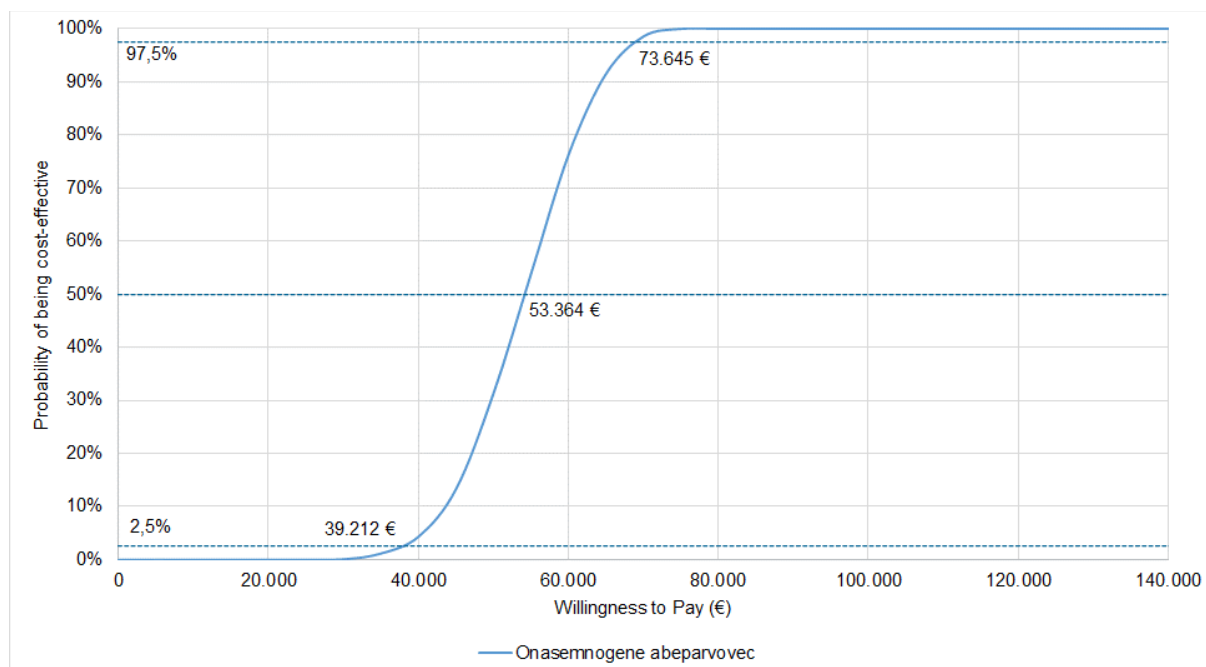
	Assunzioni	Input parametro UVE	ICER (QALY)
1	Efficacia di nusinersen	Persistenza in trattamento con nusinersen a 48 mesi 56,8%	<b>€ 18.227</b>
2	Inclusione di un incremento di utilità durante il trattamento per i pazienti negli stati C e D al fine di catturare ulteriori benefici del trattamento non modellizzati esplicitamente.	Non includere	<b>€ 54.599</b>
3	Modifica fonte dati di utilità: studio CHERISH	CHERISH	<b>€ 48.440</b>
4	Assunzione conservativa ottimistica su efficacia: oltre il periodo dello studio STR1VE si assume che un bambino in più acquisisce la capacità di stare seduto e un altro acquisisce la	(not sitting=6; sitting but not walking=13; walking=1)	<b>€ 55.416</b>

	capacità di camminare. (BASE CASE: not sitting=5; sitting but not walking=13; walking=2)	(not sitting= 5; sitting but not walking=14; walking=1) (NICE)	<b>€ 54.720</b>
5	Probabilità di interruzione di nusinersen 3%	10%	<b>€ 66.455</b>
6	Probabilità annuale che i pazienti trattati con nusinersen regrediscano dopo interruzione del trattamento 90%	70%	<b>€ 51.949</b>
7	I pazienti ricevono il trattamento con nusinersen anche nello stato di salute E (ventilazione permanente assistita).	No nusinersen per pazienti in stato E	<b>€ 66.274</b>
8	Orizzonte temporale lifetime	10 anni	<b>€ 140.792</b>
9	Tasso di sconto 3%	1,5%	<b>€ 39.604</b>

### Curva di accettabilità di costo-efficacia (CEAC)

L'incertezza dei risultati di costo-efficacia incrementali viene rappresentata mediante la curva di accettabilità, attraverso la quale viene illustrata la probabilità che il trattamento sia costo-efficace rispetto all'alternativa terapeutica considerata, a diversi livelli di valori soglia individuati.

Figura 1. Curva di accettabilità di onasemnogene abeparvovec vs nusinersen





## Iter regolatorio del prezzo e della rimborsabilità

Tabella 9

Fasi del processo regolatorio	Data/ Periodo di riferimento
Presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo	26 maggio 2020
Parere del Segretariato HTA	14 luglio 2020
Parere della CTS	5 agosto 2020 (straordinaria), 16, 18 e 23 settembre 2020, 11-13 novembre 2020, 10-12 febbraio 2021 8 marzo 2021 (seduta permanente COVID-19)
Approvazione delle schede del registro di monitoraggio <a href="https://www.aifa.gov.it/en/registri-e-piani-terapeutici1">https://www.aifa.gov.it/en/registri-e-piani-terapeutici1</a>	16, 18, 23 settembre 2020
Riconoscimento dell'innovatività terapeutica <a href="https://www.aifa.gov.it/en/farmaci-innovativi">https://www.aifa.gov.it/en/farmaci-innovativi</a>	16, 18, 23 settembre 2020
Parere del CPR	23-25 febbraio 2021
Durata dell'accordo negoziale	24 mesi
Deliberazione del CdA	9 marzo 2021
Pubblicazione in GU	13 marzo 2021
Prima versione approvata del report tecnico-scientifico	22/06/2021
Versione finale approvata del report tecnico-scientifico	12/07/2021

## Registri di monitoraggio

In questa sezione saranno pubblicati gli approfondimenti relativi ai dati raccolti attraverso il registro di monitoraggio di Zolgensma® nel momento in cui saranno richiesti dalle Commissioni AIFA, o previsti ad esito di procedure di rinegoziazione del prezzo e/o della rimborsabilità.

## Commenti dell'azienda titolare dell'AIC di Zolgensma®

In seguito riportiamo i commenti mossi dall'azienda in merito alle assunzioni sviluppate nel Report HTA dall'Agenzia:

- Il modello condiviso con l'Agenzia alla sottomissione del Dossier P&R considera una mediana di sopravvivenza, per i pazienti trattati con nusinersen, pari a 3 anni. Tale sopravvivenza è estrapolata dal primo Studio di Fase 3 ENDEAR. Benché la sopravvivenza registrata nella *real-world practice* potrebbe essere differente rispetto a quella osservata in un contesto sperimentale, l'azienda ritiene che l'applicazione di ipotesi di efficacia di nusinersen migliorative potrebbe presentare delle criticità metodologiche. In ogni caso, l'analisi di scenario in tabella 8 evidenzia che dal punto di vista economico l'assunzione fatta dall'azienda nel modello è stata conservativa.
- L'azienda rileva che l'analisi di scenario in tabella 8, che considera un orizzonte temporale a 10 anni, evidenzia che i costi di Zolgensma® si concentrano nel periodo iniziale di vita, mentre i benefici continuano ad accumularsi nel tempo grazie alla prolungata aspettativa di vita permessa dal trattamento. Questa dinamica è profondamente diversa da quella del comparatore nusinersen, dove costi e i benefici si accumulano e si possono manifestare all'unisono, lungo tutto il corso di vita e di trattamento del paziente.