

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) vid spinal muskeltrofi typ 1 hos spädbarn

En preliminär bedömning

Datum för leverans: 2019-04-16

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänns och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (Västra Götalandsregionen, Region Stockholm, Region Östergötland och Region Skåne) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Johanna Glad) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Onasemnogene abeparvovec (AVXS-101, Zolgensma®) utvecklas av Novartis Biologics och AveXis Inc och är en intravenös given genterapi innehållande ett virus som har modifierats till att innehålla SMN1-genen [1]. Indikationen är spinala muskeltrofi (SMA) typ 1 [1]. SMA beror på mutationer, oftast en deletion, i genen SMN1 (Survival Motor Neuron 1) [1, 2]. Det protein som SMN1 kodar för krävs för centrala nervcellers tillväxt och funktion. När detta protein saknas bryts motoriska nervceller i hjärnan, mellan hjärnan (diencephalon, bland annat thalamus), hjärnstammen och ryggmärgen ned. Man har visat att det krävs minst 22 procent SMN-protein för att vara symtomfri, ju mindre SMN-protein en person har desto mer uttalade symtom. När onasemnogene abeparvovec injiceras så förväntas det modifierade viruset föra SMN1-genen till nervcellerna och därmed möjliggöra tillräcklig produktion av SMN-protein för att symtomen ska försvinna [2]. Behandlingen ges som en intravenös engångsinfusion som ges under 30–60 minuter i dosen 1,1 x 10¹⁴ vg/kg [2].

Onasemnogene abeparvovec har fått sär-läkemedelsstatus i både EU och USA för SMA och fick PRIME-status av EMA på indikationen SMA typ 1 [1, 2].

Förväntat godkännande

Ansökan om marknadsföringstillstånd lämnades in till EMA samt även till FDA och japanska myndigheter tredje kvartalet 2018 och besked väntas av EU redan i mitten av 2019 då man har fått godkänt för accelererad godkännandeprocess [1, 2].

Kliniskt behov och patientpopulation

SMA är en av de vanligare ärftliga neuromuskulära sjukdomarna, är orsakad av mutationer i genen *SMN1* och betecknar en grupp sjukdomar som kännetecknas av att motoriska centrala nervceller bryts ned vilket leder till muskelsvaghet och muskeltrofi [3]. *SMN2* är en gen som ligger på samma kromosom som *SMN1* och kodar för ett protein som är mycket likt det som *SMN1* kodar för. Beroende på hur många *SMN2*-kopior en person har kan detta protein till viss del kompensera för förlusten av *SMN1*-proteinet. Personer med tre eller fler kopior får en lindrigare form av SMA [3].

Sjukdomen kan ha olika svårighetsgrader och olika prognos beroende på form av SMA [2, 3]. SMA 0 är en mycket svår medfödd form som debuterar prenatalt och ofta leder till döden inom ett par veckor efter födelsen [3]. SMA typ 1 (ibland även kallad Werdnig-Hoffmanns sjukdom) är den svåraste formen som förekommer hos spädbarn, cirka 4–8/100 000 i Sverige, och är förenad med muskelhypotoni vilket inte bara ger motoriska problem utan även andnings- och sväljsvårigheter. Majoriteten av barn med SMA typ 1 avlider före tre års ålder. SMA typ 2 är något lindrigare men 30 procent beräknas avlida före 25-års ålder. Incidensen för SMA II är 2–3/100 000, är vanligare hos pojkar och debuterar vanligen i barna-/ungdomsåren. SMA typ 3 (även kallad Kugelberg-Welanders sjukdom) har likartad incidens, 2–3/100 000, förekommer hos ungdomar och vuxna och är lindrig även om de som har sjukdomen så småningom behöver hjälp vid förflyttningar på grund av muskelsvaghet. SMA typ 4 är den lindrigaste formen av spinal muskelatrofi som ger symtom först i vuxen ålder, ofta lindriga och där diagnos sällan ställs [3]. Det finns även andra, ovanliga former av SMA som inte beror på samma genförändring och därmed inte är relevanta för den aktuella behandlingen. SMA typ 1-3 ärvs autosomt recessivt [2, 3].

En ny behandling för SMA, nusinersen (Spinraza), introducerades 2017 [2]. Utan behandling lever barn med SMA typ 1 vanligen till 1–2 års ålder, med behandling betydligt längre. Varje år föds fyra till åtta barn med SMA typ 1 [3]. Före introduktion av nusinersen var prevalensen i Sverige 6–9/100 000 [3]. I en tidigare bedömningsrapport har antalet personer i Sverige som lever med SMA typ 2 och typ 3 beräknats vara 400–550, baserat på antagandet att personer med SMA typ 2 har en medellivslängd på 25 år [4].

Förskrivarkategori

Specialister i barnneurologi med inriktning på neuromuskulära sjukdomar. Detta är en högspecialiserad behandling som rimligen kommer ske på ett fåtal nationella centra.

Rekommenderad behandling idag

Botande behandling saknas men 2017 introducerades en antisens-oligonukleotid som ges med upprepade lumbala injektioner, nusinersen, och som ökar halten SMN-protein genom att bindas till ett område på SMN2 [2, 4]. Övrig behandling är symtomatisk och kräver vanligen omfattande insatser av habiliteringsteam med sjukgymnast, logoped, nutritionsteam, andningsstöd och utprovning av hjälpmedel [2, 3]. Användning av nusinersen är föremål för ordnat införande och inkluderar bedömning i ett nationellt behandlingsråd [5].

Klinisk effekt

Det finns en publicerad fas I-studie, se tabell 1 [6]. Syftet med denna studie var säkerhet vid doseskalering men sekundära och exploratoriska utfallsvariabler avseende effekt finns med i utvärderingen [6]. Förhöjda transaminaser (ASAT/ALAT) var den enda allvarliga (grad 4) och även vanligaste mindre allvarliga behandlingsrelaterade biverkan man fann hos de 15 barn som behandlades i studien (tabell 1).

Olika effektmått användes som sekundära eller explorativa utfallsvariabler. Vid 20 månaders ålder levde samtliga barn och inget barn som gavs den högre dosen behövde kontinuerligt ventilatorstöd [6]. Historiska kontroller [7] samt data från nusinersenstudien [8] kan användas som jämförelse, men man bör vara medveten om att populationerna inte är matchade. I en historisk kohort med medianålder vid symtomdebut på 1,2 månader hade spädbarn med två kopior av *SMN2* en medianålder på 10,5 månader vid död eller behov av kontinuerligt ventilatorstöd och endast åtta procent levde utan ventilatorstöd vid 20 månader [7]. Flera barn behandlade med den högre dosen av onasemnogene abeparvovec fick huvudkontroll (11/12,

92%) och kunde sitta utan stöd (11/12, 92%), motoriska funktioner vilket inget barn någonsin utvecklade i den historiska kohorten [6, 7]. Detta är även bättre jämfört med den randomiserade, dubbelblindade, sham-kontrollerade nusinersenstudien (n=122, 81 nusinersen, 41 kontroll) där åtta procent av de nusinersenbehandlade barnen kunde sitta självständigt [8]. Andelen barn som levde utan kontinuerligt ventilatorstöd efter minst sex månader var 49/80 (61%) i nusinersengruppen och 13/41 (32%) i kontrollgruppen [8].

Liksom vid nusinersenbehandling fann man i fas I-studien av effekten av onasemnogene abeparvovec att de barn som gjorde de största motoriska framstegen fick behandlingen mycket tidigt [6, 9].

Två fas III-studier har startat som planerar att inkludera 30 barn under sex månaders ålder i varje, en i USA (STRIVE) och en i Europa (STRIVE-EU) (se tabell 2) [10]. Båda är öppna multicenterstudier med singelarm och -dos. Den använda dosen motsvarar den högre dosen i den publicerade fas I-studien [2, 10, 11]. De primära utfallsvariablerna som prövas är förmåga att sitta självständigt under 30 sekunder vid 18 månaders ålder och händelsefri överlevnad vid 14 månader. En händelse definieras som död eller mer än 16 timmar per dag med ventilatorstöd under 14 konsekutiva dagar i frånvaro av tillfällig sjukdom eller operation. I STRIVE-EU har man en screeningperiod på upp till en månad, själva generationsättningen som sker med en iv-infusion och sedan en uppföljningsperiod (fram till 18 månaders ålder) [2, 11].

Kliniska observanda

Säkerheten som beskrivs i den publicerade fas I-studien var god. Flera exklusionskriterier som fanns i denna studie, till exempel pågående aktiv virusinfektion och hepatit- eller HIV-positivitet återfinns inte i beskrivningarna för fas II-studierna [6, 10-13]. Det fanns ett par grad 4-biverkningar som bedömdes vara behandlingsrelaterade, två fall med förhöjda transaminaser och tre lindrigare ASAT/ALAT-förhöjningar [6]. Transaminasstegringarna bedömdes som icke kliniskt signifikanta och gick tillbaka på prednisolonbehandling.

Observera dock att endast 15 patienter ingick vilket gör att biverkningar som förekommer i lägre frekvens än 20 procent inte kan förutsättas upptäckas [14].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Den aktuella ansökan om marknadsföringstillstånd rör spädbarn med SMA typ 1 men en intrathecal behandling planeras för SMA typ 2 och 3. I denna öppna fas I-studie med akronymen STRONG (NCT03381729) som ska inkludera 27 barn med SMA som kan sitta men inte förflytta sig ges onasemnogene abeparvovec intratekalt [12].

Den enda indikation som onasemnogene abeparvovec är aktuell för är SMA av olika typer (se tabell 1 och 2).

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Risdiplam, som ges oralt och korrigerar klyvningen av SMN2-genen, har fått sär läkemedelsstatus i Japan, så kallad "Fast Track-designation" i USA och PRIME-status av EMA. En doseskaleringsstudie har publicerats (n=25) och visade på god tolerabilitet och fas II/III-studier pågår [15].

Fas III-studier av effekten av det välkända antiepileptiska läkemedlet och GABA-hämmaren valproat vid SMA pågår. En fas II-studie av L-karnitin och valproat till barn med SMA typ 1

(medianålder vid studiestart 5,8 månader) har publicerats (n=37) och visade ingen påverkan på överlevnad [16].

Branaplam är ett annat oralt läkemedel som prövas för SMA [17].

Pris

Pris för onasemnogene abeparvovec är ännu okänt men en summa som figurerat i amerikansk press är 4 miljoner USD per behandling [18].

Kostnadsmissiga och andra konsekvenser för vården

Förutsatt att onasemnogene abeparvovec blir godkänt och att 1) behandlingseffekten är lika god som de resultat som presenterats och 2) effekten även håller i sig på sikt som man har hypotetiserat skulle denna genterapi kunna vara ett alternativ till att initiera nusinersenbehandling för barn med SMA typ 1. Om effekten är god skulle behandlingen då kunna ersätta detta läkemedel på sikt samt göra omfattande habiliteringsinsatser, infektionsbehandlingar och ventilatorbehandling överflödiga.

Om behandlingseffekten inte håller i sig, är det oklart om onasemnogene abeparvovec kan kombineras med nusinersen eller om en ny injektion av onasemnogene abeparvovec kan komma att behövas så får detta naturligtvis stor påverkan på både kostnad och omvårdnadsbehov.

Baserat på de få behandlade patienter som rapporterats finns indikationer på att ju tidigare behandlingen ges, desto bättre resultat. Detta är teoretiskt ytterst rimligt. För bästa resultat skulle då screening av nyfödda behövas införas för att möjliggöra behandling under de första levnadsveckorna.

Uppföljningsmöjligheter

Uppföljning är möjlig genom att patienterna följs via kvalitetsregistret Neuromuskulära sjukdomar i Sverige NMiS [19]. Täckningsgraden har historiskt varit mycket god och man följer redan idag alla patienter som behandlas med nusinersen i detta register [5].

Andra marknader

Ansökan om marknadsföringstillstånd är inlämnad till FDA, EMA och japanska myndigheter men inte godkänt på någon marknad ännu [1]. FDA har gett så kallad "Breakthrough Therapy" status och japanska myndigheter SAKIGAKE status för onasemnogene abeparvovec vid SMA I. I början på december tillkännagavs att FDA gett substansen klartecken för en accelererad process och besked väntas före sommaren [1].

Troliga framtida försäljningsargument

I ett pressmeddelande framförde direktören för AveXis, David Lennon att introduktion av denna engångsbehandling är potentiellt kurativ för spädbarn som drabbats av denna ovanliga och gravt handikappande sjukdom [1]. "...Babies affected by this rare disease are currently faced with debilitating disease progression and lifelong invasive chronic treatment. As a one-time infusion that addresses the genetic root cause of SMA without the need for repeat dosing, Zolgensma represents a potentially significant therapeutic advance for these patients and their families... The introduction of one-time, potentially curative therapies will require rethinking how our healthcare system manages diagnosis, treatment, care and associated costs for patients with genetic disease." [1].

Författare

Docent Mia von Euler

Specialist i neurologi och klinisk farmakologi

Ordförande i expertrådet för neurologiska sjukdomar SLL

Klinisk Farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga uppgivna jävsförhållanden.

Tabell 1. Publicerad studie

	Mendell JR et al NEJM 2017, NCT02122952
Studietyyp	Fas I-studie, öppen, singelarm
Antal patienter	15
Inklusionskriterier	SMA typ 1 med debut före 6 månaders ålder, genetiskt konfirmerad diagnos, homozygot SMN1 exon-7-deletion och två kopior av SMN2. Ålder: de första nio patienterna <9 mån, följande sex <6 mån
Exklusionskriterier, i urval	- Aktiv virusinfektion - Seropositiv HIV, HBV, HCV - Användning av invasiv ventilatorsupport eller saturation <95% - Samtidig läkemedelsbehandling för myopati, neuropati, diabetes mellitus eller immunsupprimerande läkemedelsbehandling inom 3 mån - Anti-AAV9 antikropps titer>1:50
Jämförelsearmar inkl dos	intravenös adeno-associerat virus serotyp 9 med SMN komplementärt DNA-kodande för SMN-protein. Lågdos (n=3): $6,7 \times 10^{13}$ vg/kg. Högdos: (n=12) $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg.
Uppföljningstid	2 år
Primär utfallsvariabel	Säkerhet – behandlingsrelaterad biverkan av grad 3 eller högre
Sekundär utfallsvariabel	Tid till död eller behov av permanent ventilationsstöd (>16 timmar/dygn under minst 14 dagar och ej pga tillfällig sjukdom)
Exploratoriska utfallsvariabler, urval	Motoriska milstolpar (ffa sitta utan stöd) CHOP INTEND scores*.
Bortfall	0%
Resultat primär utfallsvariabel	Grad 4 behandlingsrelaterade biverkningar: N=2: ASAT/ALAT-förhöjning (> x30 normalvärde) Icke-allvarliga biverkningar som var behandlingsrelaterade: N=3: lindrig ASAT/ALAT- förhöjning
Resultat sekundära utfallsvariabler, centrala	Överlevnad (minst 20 månader): 100% Behov av permanent ventilatorstöd: 0/15 vid 20 månader, 1/15 efter 29 månader (lågdosgruppen)
Resultat exploratoriska utfallsvariabler	Motoriska milstolpar: 11 barn kunde sitta utan stöd, 11 kunde prata, 11 kunde hålla huvudet utan stöd (samtliga i högdosgruppen), 7 behövde ej sondmatas CHOP INTEND >40: 11 barn Lågdosgruppen: medelökning 7,7 poäng (från 16,3 vid start) Högdosgruppen: medelökning 24,6 poäng (från 28,2 vid start)

*CHOP INTEND (The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disorders) score är en 40-gradig skala framtagen och validerad för SMA I som mäter motorisk funktion hos små barn.

Tabell 2. Pågående studier

	STRIVE, NCT03306277 [2, 10]	STRIVE-EU, NCT03461289 [2, 11]	SPRINT, NCT03505099 [13]
Studietyper	Fas III-studie, öppen, singelarm		
Planerat antal patienter	20	30	44
Studielokalisation	USA	Europa (8 länder)	Global
Rekryteringsstatus	Pågår	Pågår	Pågår
Planerat slutdatum	Mars 2020	November 2020	Oktober 2020
Inklusionskriterier	SMA typ 11 med genetiskt konfirmerad diagnos bi-allelisk SMN1 mutation med 1–2 kopior av SMN2. Ålder: <6 mån Sväljtest genomfört		Mutation för SMA typ 1, 2, 3 ≥6 veckor vid infusion Sväljtest utan aspiration
Exklusionskriterier, i urval	- Användning av invasiv ventilatorstöd ≥6 [#] –12*/h/dag eller saturation <95% - Aspirationstecken vid sväljtest - Vikt under WHO:s 3:e percentil för barn - Deltagande i interventionell SMA-behandlingsstudie - Tidigare/planerad skoliosoperation före 18 mån. ålder* Enbart för: * EU-studie, # USA-studien		- Vikt vid screening <2 kg Hypoxemi Tracehostomi Aspirationsproblematik Vikt under WHO:s 3:e percentil för barn Kliniska tecken på SMA
Jämförelsearmar inkl dos	intravenös adeno-associerat virus serotyp 9 (AAV9) med SMN-komplementärt DNA kodande för SMN-protein.		intravenös adeno-associerat virus serotyp 9 (AAV9) med SMN-komplementärt DNA kodande för SMN-protein. Dos: 1,1×10 ¹⁴ vg/kg.
Uppföljningstid	Upp till 18 månaders ålder		24 månaders ålder
Primär utfallsvariabel	Sittande utan stöd vid 18 mån. ålder Händelsefri överlevnad vid 14 mån.	Sittande utan stöd vid 18 mån. ålder	Andel deltagare med sittande utan stöd vid 18 mån. ålder (2 kopior SMN2) Andel stående utan stöd ≥3 s vid 24 mån. (3 kopior SMN2)
Sekundär utfallsvariabel	Ventilatorfri vid 18 mån. God tillväxt vid 18 mån.	Överlevnad vid 14 mån.	Ventilatorfri vid 18 mån. (2 kopior SMN2) Andel med vikt på/över 3:e percentilen utan sond (2 kopior SMN2) Andel gående (3 kopior SMN2)

Det finns även en långtidsstudie, START (NCT03421977) som ska följa upp säkerheten över 15 år för de studiedeltagare i STRIVE som accepterar deltagande [20]. Uppföljningen planeras pågå i 15 år till December 2033 och den primära utfallsvariabel är säkerhet [2, 20].

Referenser

1. Novartis Announces FDA Filing Acceptance and Priority Review for AVXS-101. [Hämtad 2018, Dec, 5]. <http://www.curesma.org/news/novartis-avexis-bla-acceptance.html>
2. AVXS-101 for spinal muscular atrophy [Hämtad 2018, Dec, 5]. <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/05/13672-AVXS-101-for-Spinal-muscular-atrophy-V1.0-APR2018-NON-CONF.pdf>
3. Spinala muskelatrofier. [Hämtad 2018, Dec, 5]. <https://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/spinalmuskelatrofi>
4. Tidig bedömningsrapport nusinersen (Spinraza) vid spinal muskelatrofi. [Hämtad 2018, Dec, 5]. [https://janusinfo.se/download/18.840e7ca163033c061f1dbac/1535626617577/Nusinersen-\(Spinraza\)-SMA-tidig-bedomningsrapport-170523.pdf](https://janusinfo.se/download/18.840e7ca163033c061f1dbac/1535626617577/Nusinersen-(Spinraza)-SMA-tidig-bedomningsrapport-170523.pdf)
5. Landstingens Samverkansmodell för läkemedel. Praktisk information inför behandlingsstart med Spinraza (nusinersen). [Hämtad 2019, Jan, 8]. <https://www.janusinfo.se/download/18.4cff5025166540fa67c75827/1539612496011/Praktisk%20information%20inf%C3%B6r%20behandlingsstart%20med%20Spinraza.pdf>
6. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377:1713-22.
7. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014;83:810-7.
8. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377:1723-32.
9. van der Ploeg AT. The Dilemma of Two Innovative Therapies for Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377:1786-7.
10. U.S. National Library of Medicine. Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STRIVE) Phase 3, open-label, single-arm, single-dose, study of AVXS-101 (gene replacement therapy). [Hämtad 2018, Dec, 6]. <https://clinicaltrials.gov/>
11. U.S. National Library of Medicine. Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STRIVE-EU) Phase 3, open-label, single-arm, single-dose, trial of AVXS-101 (gene replacement therapy) in patients with spinal muscular atrophy (SMA) Type 1 [Hämtad 2018, Dec, 6]. <https://clinicaltrials.gov/>
12. U.S. National Library of Medicine. Study of Intrathecal Administration of AVXS-101 for Spinal Muscular Atrophy (STRONG) [Hämtad 2018, Dec, 6]. <https://clinicaltrials.gov/>
13. U.S. National Library of Medicine. Pre-Symptomatic Study of Intravenous AVXS-101 in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (SPRINT). [Hämtad 2018, Dec, 6]. <https://clinicaltrials.gov/>
14. Onakpoya IJ. Rare adverse events in clinical trials: understanding the rule of three. *BMJ evidence-based medicine*. 2018;23:6.

15. Sturm S, Gunther A, Jaber B, et al. A phase 1 healthy male volunteer single escalating dose study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of risdiplam (RG7916, RO7034067), a SMN2 splicing modifier. *British journal of clinical pharmacology*. 2019;85:181-93.
16. Krosschell KJ, Kissel JT, Townsend EL, et al. Clinical trial of L-Carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy type I. *Muscle & nerve*. 2018;57:193-9.
17. Cheung AK, Hurley B, Kerrigan R, et al. Discovery of small molecule splicing modulators of survival motor neuron-2 (SMN2) for the treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *Journal of medicinal chemistry*. 2018.
18. Novartis' \$4 Million Gene Therapy -- Real Price Or A Negotiation Ploy? [Hämtad 2018, Dec, 5]. <https://www.forbes.com/sites/johnlamattina/2018/11/13/novartis-4-million-gene-therapy-real-price-or-a-negotiation-ploy/#221ca7e58fc2>
19. NMiS, Neuromuskulära sjukdomar i Sverige. [Hämtad 2019, Jan, 8]. <https://nmisse.wordpress.com/>
20. U.S. National Library of Medicine. Long-Term Follow-up Study for Patients From AVXS-101-CL-101 (START). [Hämtad 2018, Jan 8]. <https://clinicaltrials.gov/>