

Saksnummer: 070-21

## Notat til Bestillerforum RHF

<b>Til:</b>	Bestillerforum RHF
<b>Fra:</b>	Statens Legemiddelverk
<b>Dato:</b>	12.03.2021

### Ad bestilling ID2020\_031 En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) hos voksne pasienter

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Produsenten av Spinraza, Biogen, har foreslått at det for ID2020\_031 gjøres en endring av metodevurderingsløp fra en hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C), og at metodevurderingsløp D «andre forenklinger» følges istedenfor. Metoden gjelder nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) hos voksne pasienter. Biogen har samtidig levert et pristilbud som gjelder for voksne pasienter, samt noe effekt og sikkerhetsdokumentasjon for denne gruppen. Biogen mener at det eksisterende dokumentasjonsgrunnlaget egner seg dårlig for en kostnad per QALY analyse (CUA).

Basert på en foreløpig vurdering av den innsendte dokumentasjonen er det åpenbart at Spinraza ikke er kostnadseffektivt hos voksne.

Bestillerforum bes ta stilling til hvordan den bestilte metodevurderingen skal håndteres videre i systemet allerede nå.

#### Bakgrunn for saken

22. juni 2020 bestilte Bestillerforum en hurtig metodevurdering med en kostnad per QALY-vurdering (løp C) for nusinersen til behandling av voksne pasienter med SMA, [ID2020\\_031](#).

11. og 12. oktober leverte Biogen et innspill om at bestillingen endres fra en kostnad per QALY-analyse (løp C), til en forenklet vurdering (løp D), Biogen leverte også dokumentasjon til en forenklet vurdering som inkluderer effekt, sikkerhet og en ny pris til Legemiddelverket.

Det er Biogen som har dokumentasjonsplikten i denne saken, og Biogens egen vurdering av dokumentasjonen de selv har tilgjengelig, er at denne er dårlig egnet for en CUA:

- Hovedstudien som dokumentasjonsgrunnlaget bygger på, er en prospektiv observasjonsstudie (Hagenacker et al. 2020).
- Hagenacker-studien er gjennomført av en ekstern forskergruppe i Tyskland, uavhengig av Biogen. Biogen har derfor ikke tilgang til individnivå-data, kun aggregerte data som er rapportert i publikasjonen.
- Hagenacker-studien var heller ikke designet for å undersøke komparativ effekt ettersom det ikke var noen kontrollarm i studien. Det var en enarmet studie der samtlige pasienter mottok behandling med nusinersen.
- Ingen tilgjengelige studier som kan utgjøre et solid sammenligningsgrunnlag for kontrollarm gjennom en indirekte sammenligning.
- Hagenacker-studien målte heller ikke helserelatert livskvalitetsutvikling hos studiedeltagerne. Livskvalitetsmål må derfor eventuelt baseres på antagelser eller hentes fra andre, lignende sykdomsgrupper i litteraturen.

Per i dag kan behandling med Spinraza startes hos barn med SMA type 1-3a, hvor det er dokumentert symptomdebut før 3 års alder (1, 2). Spinraza er innført for denne gruppen på bakgrunn av en metodevurdering hvor data fra ENDEAR (SMA type 1 og symptomdebut før 6 mnd alder) og CHERISH (SMA type 2 og 3, median alder ved symptomdebut 11 mnd) inngikk. Median alder ved screening i CHERISH studien var tre år, og de eldste pasientene i CHERISH-studien var 12 år gamle, med symptomdebut i underkant av 8 år tidligere. I tillegg var tre pasienter på 15 år ved studiestart i to andre studier inkludert i metodevurderingen (3). Tabellen under viser at prognose (uten aktiv behandling) varierer med type SMA.

Tabell 1 Fenotypisk klassifisering av SMA (4)

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

SMN2 = survival motor neuron 2 gene.

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

Source: Adapted from Kolb 2011 (6).

Ettersom behandling med Spinraza er svært kostbart, også med rabatterte LIS-priser, tilbys behandlingen per i dag kun til de pasientene man antar at vil ha størst nytte av den. Den største effekten ses ved å starte behandling tidlig hos de pasientene som har tidlig symptomdebut.

Behandlingsmålet hos voksne vil være å stabilisere sykdommen og motvirke funksjonstap, dette er behandlingsmål som er klinisk verdifulle hos voksne pasienter. Nye metoder ønsker pristilbud som kan gjøre legemiddelbehandling tilgjengelig for voksne pasienter velkommen. Samtidig kan ikke systemet innføre behandling som ikke antas å være kostnadseffektiv, ettersom dette vil prioritere ressurser bort fra andre behandlinger som er kostnadseffektive og som i dag tilbys andre pasientgrupper. Hver gang en ny behandling innføres, fører dette til at økonomiske ressurser må hentes fra et annet sted i helsevesenet. Dersom Spinraza skal innføres til behandling av voksne pasienter, må forutsetningen være at det er sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt.

Innspillet fra Biogen betyr i praksis at det foreslås at man ikke skal bruke en kvantitativ metode (CUA) i vurderingen av om prioriteringskriteriene er oppfylt hos de voksne pasientene. Konkret innebærer dette:

- At det ikke legges fram dokumentasjon som estimerer og kvantifiserer hvor mye bedre effekt Spinraza har sammenlignet med beste støttebehandling (BSC) i et livstidsperspektiv
- At det ikke beregnes og kvantifiseres hvor mange gode leveår pasientene på BSC taper sammenlignet med den friske befolkningen (Absolutt prognosetap, APT, vil ikke beregnes)
- At det ikke beregnes hvor mye nytte en får av behandlingen sammenlignet med hva behandlingen koster (kostnad per QALY, IKER, vil ikke beregnes)

I mange saker kan det være hensiktsmessig å gjøre slike forenklinger, men om en metode/ny behandling skal innføres må forutsetningen likevel være at man antar det som sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt, og at behandlingen er kostnadseffektiv.

I denne konkrete saken, med den nye prisen fra Biogen, er det åpenbart at prioriteringskriteriene ikke er oppfylt. Dette begrunnes med at effektgevinsten av behandling er mindre hos voksne enn hos barn med alvorlig SMA, og fordi behandling med Spinraza ikke kvalifiserer for finansiering ved «SMÅ-ordningen».

Da Spinraza til barn ble innført, var det på bakgrunn av at prioriteringsmeldingen åpnet for en høyere betalingsvillighet i gitte tilfeller for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand (SMÅ-ordningen). Prioriteringsmeldingen tilsier at det kan aksepteres en høyere ressursbruk enn det som vanligvis aksepteres for behandlinger som kvalifiserer for SMÅ-ordningen. Følgende tre kriterier må da være oppfylt:

- forekomsten av tilstanden som metoden skal brukes mot er mindre enn om lag én pasient per 100 000 innbyggere per metode på verdensbasis, eller mindre enn om lag 50 pasienter i Norge for alle indikasjoner som omfattes av behandlingen/metoden.
- absolutt prognosetap må være høyere enn 30 tapte gode leveår (QALYs)

- helsegevinsten ved behandlingen må være større enn 2 vunne QALYs.

Per i dag behandles 68 pasienter med Spinraza. Dette viser at Spinraza benyttes av flere pasienter enn det som lå til grunn da det ble innført. Vi mener det er åpenbart at en utvidelse av bruksområdet til behandling med Spinraza for voksne ikke tilfredstiller kriteriene for når myndighetene kan akseptere høyere kostnad per QALY.

Biogen har i den innsendte dokumentasjonen lagt til grunn en ytterligere rabatt på Spinraza som kun gjelder for voksenindikasjonen. Selv ved dette prisnivået er IKER åpenbart alt for høy til å kunne oppfylle prioriteringskriteriene.

For legemiddelbehandling av SMA hos voksne er vår vurdering at det bør gjøres en kostnad per QALY analyse, slik at man kan prioritere denne behandlingen opp mot andre behov i spesialisthelsetjenesten.

#### Informasjon til Bestillerforum RHF

Det er bestilt en kostnad per QALY analyse for en annen legemiddelbehandling med indikasjon for behandling av voksne SMA pasienter ([ID2020\\_104](#)). Denne behandlingen (risdiplam, handelsnavn Evrysdi) fikk positive opinion av EMA 26. februar 2021<sup>1</sup>, og det er forventet at firma snart leverer dokumentasjon til en hurtig metodevurdering (CUA, løp C). Det foreligger ingen åpenbar grunn for at et lavere krav for å vise at prioriteringskriteriene er oppfylt skal gjelde for Spinraza enn for Evrysdi.

#### Anbefaling til Bestillerforum:

Det anbefales at saken (ID2020\_031), basert på en foreløpig vurdering, tas rett til beslutning nå. Saken kan bestilles på nytt når legemiddelkostnadene er blitt senket vesentlig slik at det er mulig å oppfylle prioriteringskriteriene.

#### Referanser:

1. Nye metoder. Kriterier for behandling med nusinersen (Spinraza®) for barn. 2018.
2. De Regionale Helseforetakene. Kriterier for behandling med nusinersen (Spinraza®) for barn (0–18 år). 2018.
3. Legemiddelverket. Hurtig metodevurdering av nusinersen (Spinraza) ved behandling av spinal muskelatrofi (SMA). ID2017\_001. 2017.
4. EMA. Assessment report for Zolgensma. 2020.

<sup>1</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-oral-treatment-spinal-muscular-atrophy-sma-recommended-approval>