

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2020_104: Risdiplam til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos følgende pasienter med én til fire kopier av SMN2:

- barn med en klinisk dose av type 3b SMA, og
- voksne med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3 SMA.

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

08-04-2022

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

EVRYSDI TIL BEHANDLING AV SMA

Hva er Evrysdi?

Evrysdi er et legemiddel til behandling av spinal muskeltrofi (SMA), en sykdom som gir gradvis tap av muskelfunksjon og muskelmasse. Pasienter med SMA mangler et protein som kalles SMN-protein («Survival Motor Neuron» protein). SMN-proteinet lages av to gener, SMN1 og SMN2. Pasienter med SMA har en feil i SMN1-genet, men har en eller flere kopier av SMN2-genet. SMN2 lager for det meste et kort SMN-protein som ikke virker like bra som et SMN-protein med full lengde. Jo færre kopier av SMN2-genet pasienten har, jo mer alvorlig er sykdommen. Sykdommen deles i type 1 – 4, der type 1 SMA er den alvorligste formen.

Hvem kan få behandling med Evrysdi?

Det er barn eldre enn 2 måneder og voksne med SMA type 1, 2 eller 3 som er aktuelle for behandling med Evrysdi. Evrysdi er tatt i bruk til barn med type 1, type 2 og type 3a SMA.

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket sett på nytten av Evrysdi sammenlignet med kun støttebehandling hos voksne pasienter med SMA, og barn med type 3b SMA. Dette utgjør anslagsvis 70-80 pasienter totalt i Norge.

Hvor alvorlig er SMA?

Med kun støttebehandling får pasienter med type 2 SMA symptomer når de er 6 – 18 måneder, vil aldri lære å gå og har forventet levealder 20 – 40 år. Ved type 3 SMA får pasientene symptomer når de er 1,5 – 10 år og har vanligvis normal forventet levealder.

Hva er nytten av Evrysdi?

Evrysdi hjelper SMN2-genet til å lage virksomt SMN-protein med full lengde, og er vist å kunne forbedre motorisk funksjon hos pasienter med SMA. Evrysdi er en mikstur som skal tas hver dag.

Hvordan er nytten av Evrysdi undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Evrysdi ved SMA er undersøkt i flere kliniske studier.

En studie undersøkte effekten av Evrysdi hos pasienter med type 2 og type 3 SMA i alderen 2 år til 25 år. I studien ble pasientene trukket til å få behandling enten med Evrysdi eller med placebo (juksemedisin). Hovedmålet for effekt var motorisk funksjon målt ved hjelp av verktøyet MFM32 etter 12 måneder behandling. MFM32 brukes til å kartlegge en rekke ulike motoriske funksjoner, fra finmotorikk på en hånd til mer komplekse grovmotoriske aktiviteter som å stå og å gå. I studien hadde pasientene som ble behandlet med Evrysdi en svak forbedring i motorisk funksjon. Forskjellen var 1,6 poeng på 100-poengs skalaen MFM32 mellom pasienter som fikk Evrysdi og pasienter som fikk placebo etter 12 måneder behandling.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#)

Hva menes med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#)

Hva er spinal muskeltrofi (SMA)? Du kan lese om SMA på helsenorge.no

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studien og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet Roche har laget.

Studien er lite egnet til å si noe om effekten av risdiplam hos voksne SMA-pasienter. Det er fordi studien har noen svakheter:

- Det er svært få voksne med i studien. Det var bare 22 pasienter i alderen 18 – 25 år, og i beregningsmodellen har Roche brukt data for de 68 pasientene i studien som var over 12 år. Det gjør at modellen trolig overdriver effekten av risdiplam hos voksne SMA-pasienter.
- Vi har data etter 2 års behandling med risdiplam. Dette kan være for kort tid til å kunne måle effekt av behandlingen siden SMA utvikler seg langsommere hos voksne. Samtidig er det for kort tid til å si noe om effekt av livslang behandling med risdiplam, for eksempel effekt på utviklingen av motoriske funksjoner over tid, behovet for pustehjelp og overlevelse.
- Pasientene i studien er veldig forskjellige, og dette gjør det vanskelig å tolke resultatene. Både type 2 og type 3 SMA-pasienter er med, og det er stor variasjon i sykdomsvarighet og motorisk funksjon mellom pasientene.
- Bare pasienter som ikke lenger kan gå er med i studien, mens det er aktuelt å behandle både gående og ikke-gående voksne pasienter.

Legemiddelverket har fått hjelp av kliniske eksperter som behandler pasienter med SMA i Norge til å vurdere hva disse svakhetene betyr for analysene våre. Klinikerne mener at studien er lite egnet til å si noe om effekten av risdiplam hos voksne pasienter. De mener likevel at det er sannsynlig at risdiplam kan ha effekt hos voksne SMA-pasienter basert på hvordan risdiplam virker og at risdiplam har vist effekt hos barn med SMA. De kliniske ekspertene forventer ikke at risdiplam kan forbedre motorisk funksjon vesentlig hos voksne, men eventuelt kunne stabilisere funksjonsnivået.

Hvor mye koster Evrysdi?

Roche har satt prisen på Evrysdi slik at det koster omtrent 225 000 kroner for en måneds behandling uten merverdiavgift. Dette tilsvarer rundt 2,7 millioner kroner hvert år. Pasientene får behandling hele livet. Det foreligger imidlertid en rabattert pris på Evrysdi, men denne er hemmelig fordi legemiddelindustrien anser slike rabatter som forretningshemmeligheter. I tillegg kommer kostnader til støttebehandling. Trolig vil behovet for støttebehandling, og dermed også kostnadene for slik støttebehandling, bli litt lavere for pasienter som får Evrysdi.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Dokumentasjonen tyder på at voksne pasienter som behandles med Evrysdi kan bevare motorisk funksjon lenger, men vi vet lite om langtidseffekten.

Når vi vurderer nytte og kostnad ved bruk av Evrysdi beregner vi hvor mye det koster å vinne et «godt leveår» (på fagspråket «kvalitetsjustert leveår») når behandling med Evrysdi sammenlignes med støttebehandling. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer.

Selv med god behandling vil ikke sykdommen kunne kureres. En person med SMA vil derfor kunne oppleve lavere livskvalitet og kortere levetid enn en person helt uten sykdom, og vil få færre «gode leveår» enn en helt frisk person. I denne metodevurderingen er det beregnet at en pasient som får

behandling med Evrysdi kan regne med å få ca. 3,9 ekstra «gode leveår» sammenlignet med en pasient som kun får støttebehandling. Vi har beregnet at kostnaden for å vinne et «godt leveår» ved behandling med Evrysdi sammenlignet med støttebehandling, vil være rundt 12 millioner kroner.

Hvem bestemmer om Evrysdi skal tas i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene i de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Evrysdi (risdiplam). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av risdiplam i henhold til bestilling (ID2020_104), og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

Pasientgrunnlag i Norge

Denne metodevurderingen gjelder behandling med risdiplam til voksne pasienter med spinal muskeltrofi (SMA) type 1, type 2 eller type 3, og barn med type 3b SMA. Med unntak av voksne som startet behandling med nusinersen (Spinraza) før de fylte 18 år, har disse pasientene ikke tilbud om årsakskorrigerende legemiddelbehandling i dag.

Roche viser til at interesseorganisasjonen SMA Norge har identifisert 46 aktuelle voksne pasienter i Norge. Ifølge norske klinikere kan det være noen flere voksne pasienter enn dette som ikke er registrert. Klinikere anslår at antall voksne pasienter i Norge sannsynligvis ligger mellom 70-80 pasienter, men at estimatet er usikkert.

Norske klinikere har foreslått at barn med SMA type 3b med dokumentert sykdomsprogresjon kan være aktuelle for behandling etter gitte kriterier. Ifølge klinikerne omfatter dette svært få barn, både i dag og fremover. Klinikere ønsker også at pasienter over 18 år, som startet behandling med nusinersen før de fylte 18 år, gis mulighet til å bytte fra nusinersen til risdiplam. Noen pasienter ønsker å ta risdiplam peroralt, heller enn nusinersen intratekalt.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at SMA for denne populasjonen med dagens støttebehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 43 QALY.

Beregningene av alvorlighetsgrad er basert på den helseøkonomiske modellen som benytter data fra SUNFISH del 2, subgruppe 12 – 25 år. Gjennomsnittsalder ved behandlingsstart for pasientgruppen er på ca. 16 år. Data fra SUNFISH er lite egnet til å si noe om effekten av risdiplam hos voksne pasienter. Det er derfor særlig stor usikkerhet forbundet med alvorlighetsberegningene. Gjennomsnittsalderen på 16 år i modellen er også lavere enn det som forventes i klinisk praksis i Norge. APT er derfor sannsynligvis overestimert.

Behandling i norsk klinisk praksis

Dagens tilbud til voksne med SMA, og barn med type 3b SMA, er støttebehandling (Best Supportive Care, BSC). Pustefunksjon, ernæring og forebygging av feilstillinger i rygg og andre ledd anses som hovedpunkter for best mulig livskvalitet og reduksjon av komplikasjoner. Ved mer alvorlig SMA og lavere funksjonsnivå kan pasientene trenge hjelpemidler og pleie.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt er basert på den kliniske studien SUNFISH del 2. Dette er en randomisert, dobbeltblindet studie som sammenlignet risdiplam med placebo. Pasientene i kontrollgruppen fikk behandling med risdiplam etter 12 måneder. Studien inkluderte 180 pasienter med type 2 og type 3 SMA i alderen 2 – 25 år, som ikke kunne gå. Primært utfallsmål var endring i totalskår på MFM32 (Motor Function Measure), fra baseline til 12 måneder. MFM32 måler de fysiske ferdighetene til pasienten, både fin- og grovmotorikk.

I den helseøkonomiske analysen har Roche brukt data for subgruppen ≥ 12 år ($n = 68$) fra SUNFISH del 2, som proxy for voksne SMA-pasienter. I denne subgruppen var gjennomsnittsalderen 16 år, 57 % av pasientene hadde SMA type 2, 43 % hadde SMA type 3 og 56 % hadde alvorlig skoliose. Det ble ikke vist statistisk signifikant forskjell i MFM32 totalskår mellom risdiplam og placebo i denne subgruppen.

Andelen pasienter med stabilisering eller forbedring (endring i MFM32 totalskår ≥ 0 poeng fra baseline til 12 måneder) var imidlertid numerisk høyere i risdiplam-armen enn i placebo-armen, hhv. 61 % vs. 46 %.

Legemiddelverket vurderer at resultatene fra SUNFISH del 2 er lite egnet til å si noe om effekten av risdiplam hos voksne SMA-pasienter. Dette er også vurderingen til de norske kliniske ekspertene. Studien inkluderer i hovedsak feil aldersgruppe (2 – 25 år), det er få pasienter over 18 år ($n = 22$) og oppfølgingstiden er foreløpig kort gitt den langsomme sykdomsprogresjonen ved type 2 og type 3 SMA (12 måneder placebokontrollert og 24 måneder totalt). Videre er tolkning av resultatene vanskelig fordi studiepopulasjonen er svært heterogen, både type 2 og type 3 SMA-pasienter er inkludert og det er stor variasjon i sykdomsvarighet og motorisk funksjon blant pasientene. På den annen side er pasienter med bevart gangfunksjon ikke med i studien, og dette er pasienter som er aktuelle å behandle i klinisk praksis. Både hva slags effekt og hvor stor effekt behandling med risdiplam kan gi, er forventet å avhenge av bl.a. type SMA, pasientens alder, sykdomsvarighet og sykdomsgrad. De kliniske ekspertene mener det er biologisk plausibelt at risdiplam kan ha effekt også hos voksne med SMA, basert på virkningsmekanismen og at risdiplam har vist effekt i studier hos barn med SMA. De forventer imidlertid ikke at risdiplam kan forbedre motorisk funksjon vesentlig hos voksne, men eventuelt kun stabilisere funksjonsnivået.

Bruk av effektdata for subgruppen ≥ 12 år fra SUNFISH del 2 i den helseøkonomiske analysen vil trolig overestimere nytten av risdiplam hos voksne SMA-pasienter.

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene som ble observert i kliniske studier var feber (22 %), hodepine (20 %), diaré (17 %) og utslett (17 %).

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket mener det er særdeles høy usikkerhet knyttet til resultatene av den helseøkonomiske analysen fordi effektdataene som benyttes i modellen er lite egnet til å si noe om effekten av risdiplam hos voksne pasienter med SMA. I hvilken grad resultatene fra modellen er representative for pasientpopulasjonen som omfattes av denne metodevurderingen er derfor særdeles usikkert.

Studiepopulasjonen er i liten grad overførbart til aktuell populasjon for metodevurderingen, hovedsakelig fordi studiepopulasjonen er for ung. Effektdata fra studiepopulasjonen vil trolig overestimere effekten av risdiplam hos en voksen populasjon. Legemiddelverket har, i mangel på data, ikke justert effektdata i den helseøkonomiske modellen. Kostnad per QALY i den helseøkonomiske analysen er derfor sannsynligvis underestimert.

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket i stor grad benyttet de samme antagelsene som Roche har brukt i sine analyser, uten fullstendig validering av modellen og av alle antagelsene. Legemiddelverket har imidlertid endret noen få parametere i den helseøkonomiske analysen der vi mener antagelsene til Roche er urimelige. Legemiddelverket mener denne forenklete tilnærmingen er tilstrekkelig i denne saken for å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt med dagens prisnivå på risdiplom. Denne forenklingen innebærer at selv om Legemiddelverket i denne saken har benyttet mange av de samme antagelsene som Roche, til tross for svak dokumentasjon, betyr ikke dette at Legemiddelverket har validert og godkjent antagelsene. Antagelsene som ligger til grunn i denne metodevurderingen er derfor ikke overførbare eller representative i andre metodevurderinger, inkludert eventuelle fremtidige metodevurderinger av risdiplom.

Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i basecaseanalysen til Roche, bortsett fra følgende:

- Virkning på pårørendes helserelaterte livskvalitet er ikke tatt med
- Livskvalitetsvekter er aldersjustert
- Ekstra nyttetape ved alvorlig skoliose og ved ventilasjonsstøtte er ikke tatt med, men antas å være fanget opp i de anvendte nyttevektene

Resultatene fra Legemiddelverkets hovedanalyse er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse når legemiddelpris er basert på apotekenes maksimale utsalgspris uten merverdiavgift. Per pasient Diskonterte tall.

	Risdiplom	BSC	Differanse
Totale kostnader NOK)	85 882 877	38 570 659	47 312 218
Totale QALYs	12,05	8,19	3,9
Totale leveår	21,10	19,98	1,1
Merkostnad per vunnet QALY	12 246 086		
Merkostnad per vunnet leveår	42 088 437		

Merkostnad for risdiplom sammenliknet med BSC når legemiddelpris er basert apotekenes maksimale utsalgspris uten merverdiavgift er:

- Ca. 12 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- Ca. 42 millioner NOK per vunnet leveår.

Følgende parametre påvirker resultatene i Legemiddelverkets hovedanalyse i størst grad:

- Nyttvekte for pasientene
- Legemiddelpris for risdiplom.

Det foreligger en konfidensiell prisavtale som innebærer en redusert pris på risdiplom. Resultater av Legemiddelverkets hovedanalyse når legemiddelprisen for risdiplom er basert på konfidensielle priser vil bli presentert i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Roche sin base case analyse avviker fra den Legemiddelverkets hovedanalyse. Resultatene i denne analysen er gjengitt i Tabell 2.

Tabell 2: Resultater fra basecase analysen til Roche

	Risdiplom	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	85 882 877	38 570 659	47 312 218
Totale QALY	43,76	30,86	12,9
• QALY pasient	10,65	6,35	4,3
• QALY pårørende	33,11	24,50	8,6
Totale leveår	21,10	19,98	1,1
Merkostnad per vunnet QALY		3 665 435	
Merkostnad per vunnet leveår		42 088 437	

Følgende parametre påvirker resultatene i basecase analysen til Roche i størst grad:

- Nyttevekter for pårørende
- Legemiddelpris for risdiplom
- Antall pårørende

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene er beregnet med utgangspunkt i legemiddelpriser basert på apotekenes maksimale utsalgspris (inkludert merverdiavgift). Det foreligger en konfidensiell prisavtale som innebærer en redusert pris på Evrysdi (risdiplom). De faktiske budsjettkonsekvensene vil derfor være lavere enn det som er beregnet her, og vil bli presentert i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Det har blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Evrysdi (risdiplom) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 230 millioner NOK inkludert merverdiavgift i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenkede. Beregningen er basert på at 75 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med Evrysdi (risdiplom) og inkluderer kun legemiddelkostnader.

Det er vanskelig å anslå nøyaktig antall pasienter som vil få behandling dersom Evrysdi innføres for indikasjonen som omfattes av denne metodevurderingen. Legemiddelverket har derfor også regnet på scenarioer med utgangspunkt i pasientgrunnlag på 46 og 105 pasienter. Budsjettkonsekvenser i år 5 blir da på ca. 140 millioner og ca. 320 millioner NOK med pasientgrunnlag på henholdsvis 46 og 105 pasienter.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Det har blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Evrysdi (risdiplom) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 220 millioner NOK inkludert merverdiavgift i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenkede. Beregningen er basert på at 75 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med Evrysdi (risdiplom), og inkluderer legemiddel- og helsetjenestekostnader.

Dersom man legger til grunn 46 og 105 pasienter i budsjettberegningene blir budsjettkonsekvenser i år 5 på henholdsvis ca. 130 millioner og ca. 300 millioner NOK.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er mange sentrale usikkerhetsmomenter i den helseøkonomiske analysen, og særlig i forbindelse med modellering av effekt og helserelatert livskvalitet.

Effektmodelleringen er basert på kliniske studier med kort oppfølgingstid på en yngre pasientpopulasjon enn det som forventes i klinisk praksis i Norge. Studiedata er derfor lite egnet til å si noe om effekten av risdiplam for voksne pasienter. Det er derfor særlig stor usikkerhet til om resultatene fra den helseøkonomiske analysen er representative for voksne pasienter i Norge. Legemiddelverket mener modelleringen av klinisk effekt av behandling med risdiplam hos voksne sannsynligvis er overestimert, og at kostnad per kvalitetsjusterte leveår derfor er underestimert.

Legemiddelverket mener også det er særdeles stor usikkerhet knyttet til både nyttevektene som benyttes i modellen og også om nyttevektene som benyttes er representative for pasientene som omfattes av denne metodevurderingen. Usikkerheten skyldes i stor grad følgende faktorer:

- Nyttevektene som benyttes i modellen er ikke pasientrapporterte, men basert på andres vurderinger (dvs. klinikere som proxy for pasientene). Dette kan være hensiktsmessig når man skal estimere helserelatert livskvalitet hos små barn, men ikke hos voksne pasienter.
- Nyttevektene som antas i modellen er basert på en annen pasientpopulasjon enn det som omfattes av denne metodevurderingen. Nyttevektene som benyttes er anslått for barn, mens denne metodevurderingen omfatter voksne pasienter med SMA. I hvilken grad nyttevekter anslått for barn er overførbare til voksne pasienter er vanskelig å vurdere.

Om nyttevektene som benyttes i modellen er over eller underestimert er imidlertid vanskelig å vurdere. Nyttevektene er basert på innspill fra klinikere i forbindelse med metodevurderingen av nusinersen i England. Disse nyttevektene er forholdsvis høye og vesentlig høyere enn de to andre kildene for nyttevekter som kan brukes i modellen. På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket at det er større sannsynlighet for at nyttevektene er overestimert enn at de er underestimert. Lavere nyttevekter i modellen har potensiale for å øke kostnad per QALY i analysen i veldig stor grad¹.

¹ Nyttevekter basert på EQ-5D fra SUNFISH gir eksempelvis en kostnad per QALY på ca. 130 millioner NOK

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
EVRYSDI TIL BEHANDLING AV SMA.....	3
SAMMENDRAG.....	6
INNHOLDSFORTEGNELSE	11
LOGG	13
ORDLISTE	15
1 BAKGRUNN.....	16
1.1 PROBLEMSTILLING.....	16
1.2 SPINAL MUSKELATROFI (SMA)	16
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	18
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	18
1.4 BEHANDLING AV SMA	19
1.4.1 <i>Behandling med risdiplom</i>	19
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	20
1.4.3 <i>Komparator</i>	20
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	21
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	21
3 PICO.....	23
3.1 PASIENTPOPULASJON	23
3.2 INTERVENSJON	28
3.3 KOMPARATOR	29
3.4 UTFALLSMÅL.....	29
3.4.1 <i>Effekt</i>	29
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	45
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	46
4 ØKONOMISK ANALYSE	51
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	51
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	52
4.1.2 <i>Kostnader</i>	52
4.2 RESULTATER.....	55
4.2.1 <i>Firmaets base caseanalyse</i>	55
4.2.2 <i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	56
4.2.3 <i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	56
4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON OM INKREMENTELL KOSTNADSEFFEKTIVITETS-RATIO	60

5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	61
6	OPPSUMMERING	62
	REFERANSER.....	66
	APPENDIKS 1: RELEVANTE STUDIER PÅ HELSERELATERT LIVSKVALITET FRA LITTERATURSØK.....	70
	APPENDIKS 2: KRITERIER FOR BEHANDLING MED NUSINERSEN, RISDIPLAM OG ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC	79
	KRITERIER FOR BEHANDLING MED NUSINERSEN (SPINRAZA®) FOR BARN (0–18 ÅR).....	79
	KRITERIER FOR BEHANDLING MED RISDIPLAM (EVRYSDI®) FOR BARN FRA 2 MÅNEDER MED EN KLINISK DIAGNOSE AV TYPE 1, TYPE 2 ELLER TYPE 3A SMA	83
	FØLGENDE KRITERIER LEGGES TIL GRUNN FOR OPPSTART AV BEHANDLING MED ZOLGENSMA:.....	85
	APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	86
	APPENDIKS 4: BUDSJETTBEREGNINGER.....	89
	<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i>	<i>89</i>
	<i>A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	<i>89</i>
	<i>A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....</i>	<i>90</i>
	6.1.1 <i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	<i>91</i>
	6.1.2 <i>Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten</i>	<i>92</i>
	A.2.2 <i>Estimat av utgifter til helsetjenestekostnader per pasient.....</i>	<i>92</i>
	A.2.3 <i>Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten</i>	<i>93</i>
	VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA ROCHE	94

LOGG

Bestilling:	ID2020_104: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for risdiplam til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos følgende pasienter med én til fire kopier av SMN2: 1) barn med en klinisk dose av type 3b SMA, og 2) voksne med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3 SMA. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Roche
Preparat:	Evrysdi
Virkestoff:	risdiplam
Indikasjon:	Behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos pasienter fra 2 måneder og eldre, med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3 SMA eller med én til fire kopier av SMN2.
ATC-nr:	M09AX10
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet	26-03-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17-11-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22-03-2021
Klinikere kontaktet for første gang	26-04-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	12-04-2021
Oppdatert bestilling fra Bestillerforum	31-05-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	30-04-2021, 10-06-2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	25-05-2021, 09-07-2021
Rapport ferdigstilt:	08-04-2022
Saksbehandlingstid:	Oppdatert dokumentasjonspakke relevant for denne metodevurderingen ble mottatt 09-07-2021. Det gir følgende saksbehandlingstid: 273 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 273 dager.

Saksutredere:	Kirsti Hjelme Randi Krontveit Kristian Samdal
Kliniske eksperter:	Laurence Albert Bindoff Arvid Heiberg Magnhild Rasmussen Kristin Ørstavik
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BBB	Blod hjerne barrieren
BSC	Best Supportive Care
CUA	Kostnad-nytte analyse
DNA	Deoribonucleic acid
EMA	European Medicines Agency
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
LIS	Sykehusinnkjøp, avdeling legemidler
mRNA	Budbringer RNA
MVA	Merverdiavgift
NOK	Norske kroner
Nusinersen	Spinraza
OA	Onasemnogeneabeparvovec (Zolgensma)
OS	Totaloverlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
Risdiplam	Evrysdi
RNA	Ribonucleic acid
SMA	Spinal muskelatrofi
SMN	Survival motor neuron, et protein
SMN-1	Hovedgenet som koder for SMN proteiner
SMN-2	Kopigen som koder for SMN proteiner

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk.

Risdiplam (Evrysdi) er et legemiddel med markedsføringstillatelse til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos pasienter fra 2 måneder og eldre, med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3 SMA eller med én til fire kopier av SMN2.

Bestillerforum RHF har bestilt to metodevurderinger av risdiplam:

- ID2021_088. En forenklet metodevurdering (løp B) for risdiplam til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos barn fra 2 måneder og eldre, med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3a SMA.
- ID2020_104. En hurtig metodevurdering (løp C) for risdiplam til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos følgende pasienter med én til fire kopier av SMN2: barn med en klinisk diagnose av type 3b SMA, og voksne med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3 SMA.

Denne rapporten omhandler ID2020_104. Metodevurderingene baserer seg på dokumentasjon levert av Roche, som innehar markedsføringstillatelsen (MT) for risdiplam. Risdiplam er sammenlignet med beste støttebehandling (BSC) i en kostnad per QALY-analyse.

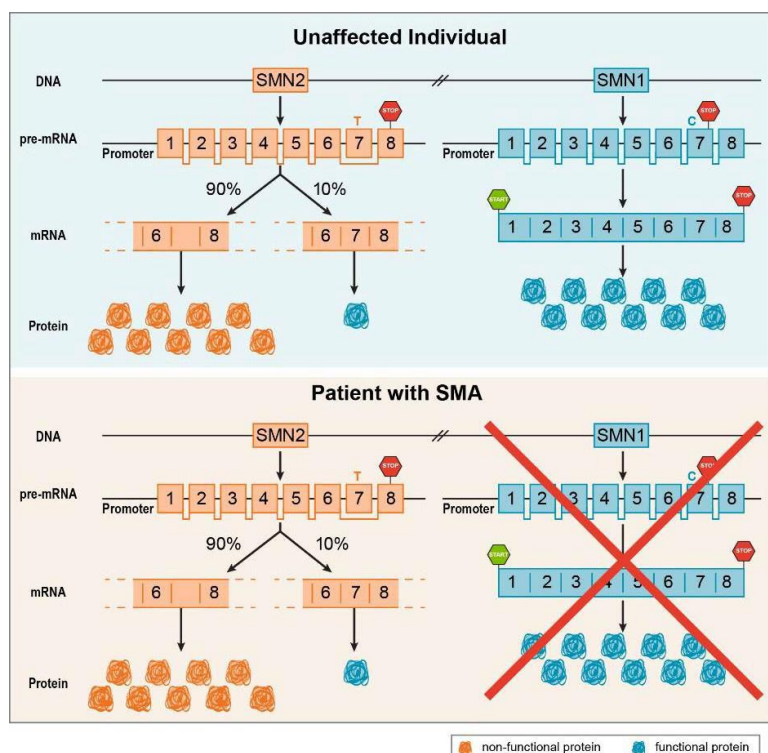
Norske klinikere har foreslått at barn med SMA type 3b med dokumentert sykdomsprogresjon kan være aktuelle for behandling etter gitte kriterier. Ifølge klinikerne omfatter dette svært få barn, både i dag og fremover. Klinikerne ønsker også at pasienter over 18 år, som startet behandling med nusinersen før de fylte 18 år, gis mulighet til å bytte fra nusinersen til risdiplam. Klinikerne vurderer at disse pasientgruppene skiller seg klart fra øvrige voksne, og er mer i samme situasjon som pasientgruppen under 18 år. Peroral administrering av risdiplam, heller enn intratekal administrering av nusinersen, kan i mange tilfeller være ønskelig enten av medisinske årsaker (unngå gjennomlysning og/eller narkose) eller på grunn av pasientens preferanser.

1.2 SPINAL MUSKELATROFI (SMA)

SMA er en arvelig, neurologisk sykdom som fører til muskelsvakhet i tverrstripet muskulatur. I 95 % av tilfellene er årsaken til SMA en homozygot delesjon i SMN1-genet, som ligger på kromosom 5 (5q SMA) (1). Noen få norske pasienter har også en sjelden heterozygot variant med en delesjon på det ene kromosomet og en mutasjon² på det andre kromosomet, som resulterer i to ikke-fungerende utgaver (alleler) av SMN1-genet (2). SMN1-genet koder for et protein, SMN (survival motor neuron), som er nødvendig for vedlikehold av motornevronceller som overfører signaler til muskelcellene. Mangel på SMN er direkte korrelert med tap av motornevroner, noe som igjen fører til gradvis tap av muskelfunksjon og tap av muskelmasse (atrofi). Det oppstår tap av viljestyrte muskelbevegelser og koordinasjon, og hos

² Norsk variant NM_000344.3(SMN1):c.93_96dup, p.(11e33*).

pasienter med alvorlig SMA vil det til slutt oppstå lammelser som gjør det vanskelig å svelge, snakke og puste.



Figur 1 Produksjon av SMN proteiner hos SMA pasienter (3)

Kromosom 5, som SMN1-genet ligger på, inkluderer også en eller flere (opptil 8) kopier av en nesten identisk genvariant; SMN2-genet. Mens transkripsjon av SMN1-genet leder til mRNA av full lengde, genererer SMN2-genet i hovedsak forkortet mRNA hvor en sekvens mangler (exon 7). Det fører til at 85-90 % av proteinene som SMN2-genet produserer er avkuttet og dermed ikke funksjonelle (1, 4).

Genetisk bekreftelse av SMA gjøres med DNA-analyse (gentest) som identifiserer ikke-fungerende alleler for SMN1 genet. Antall kopier av SMN2-genet telles også.

SMA er et klinisk spekter av sykdom der sykdommens alvorlighetsgrad i grove trekk er høyere jo lavere antall SMN2-genkopier pasienten har og jo yngre pasienten er ved symptomdebut. Alvorligheten av SMA symptomene påvirkes imidlertid også av en rekke genetiske modifikatorer (1, 5, 6).

Genotypen av SMA angir bl.a. hvor mange kopier av SMN2 pasienten har, mens fenotypen angir når symptomene debuterer ved naturlig forløp og uten årsakskorrigerende behandling, samt hva som vil være høyeste grad av funksjon pasientene kan forvente å oppnå. En klinisk diagnose stilles på bakgrunn av oppståtte symptomer (fenotype). DNA-analyse kan bekrefte en klinisk diagnose eller stille en pre-symptomatisk diagnose.

Barn født med ≤ 3 kopier av SMN2 har alvorlig type og vil med stor sannsynlighet ikke kunne gå, har høy risiko for respirasjonskomplikasjoner som i ulik grad krever ventilasjonsstøtte og redusert forventet levealder. Dårlig vektøkning, søvnforstyrrelser, lungebetennelse, skoliose (skjevheter i ryggstøtten) og stive ledd er vanlige komplikasjoner ved alle former for SMA (4).

Tabell 3: 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).

1.2.1 Pasientgrunnlag

I Norge har det de siste årene vært diagnostisert om lag 6- 7 nye pasienter med SMA årlig, mens det samtidig har vært 55 000 fødsler (2).

Per i dag står om lag 70 pasienter på behandling med nusinersen (Spinraza). I henhold til gjeldende kriterier kan behandling med nusinersen startes hos barn med SMA type 1-3A (7, 8), og med unntak av pasienter som har blitt voksne etter at de startet på nusinersen, er pasientene som per i dag behandles med nusinersen barn.

Roche viser til at interesseorganisasjonen SMA Norge har identifisert 46 voksne pasienter med type 1, type 2 eller type 3 SMA som kan være aktuelle for sykdomsmodifiserende behandling med risdiplam. De norske klinikerne Legemiddelverket har snakket med, mener at SMA Norge trolig har det beste registeret over antall voksne SMA-pasienter i Norge. Antallet kan likevel være underestimert. Det er trolig noen voksne pasienter som ikke er registrert, bl.a. fordi det ikke har vært aktiv behandling å tilby og oppfølging fra helsetjenesten skjer lokalt. Basert på ekstrapolering av antall voksne pasienter klinikerne kjenner til i sine egne områder, kan det være 70 – 80 voksne SMA-pasienter i Norge, men dette antallet er svært usikkert.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Som beskrevet i kapittel 1.2 er SMA ofte en svært alvorlig sykdom. Prognosen til pasientene varierer avhengig av hvilken type SMA pasienten har (se **Feil! Fant ikke referansekilden.**).

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med SMA. Nærmere omtale finnes i **Feil! Fant ikke referansekilden.**

Beregning av alvorlighetsgrad for den samlede pasientpopulasjonen ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 43 QALY.

Beregningene av alvorlighetsgrad er basert på den helseøkonomiske modellen som benytter data fra SUNFISH del 2, subgruppe 12 – 25 år. Gjennomsnittsalder ved behandlingsstart for pasientgruppen er på ca. 16 år. Siden data fra SUNFISH er lite egnet til å si noe om effekten av risdiplam hos voksne pasienter er det tilsvarende usikkerhet i alvorlighetsberegningene som det er i resultatene av den helseøkonomiske analysen. Gjennomsnittsalderen på 16 år i modellen er også lavere enn det som forventes i klinisk praksis i Norge. APT er derfor overestimert.

1.4 BEHANDLING AV SMA

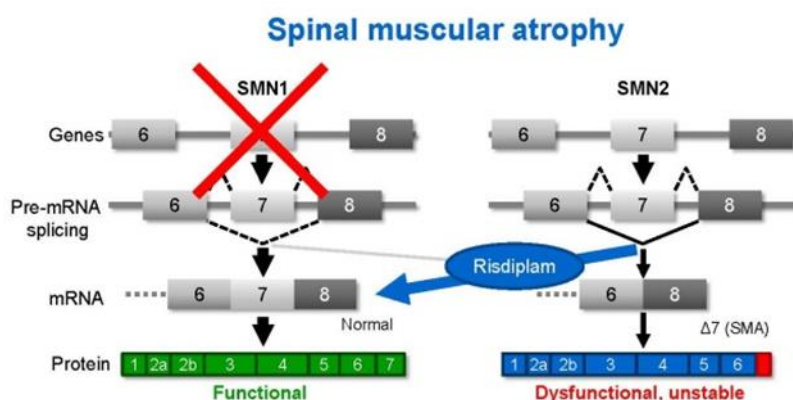
1.4.1 Behandling med risdiplam

Indikasjon

Risdiplam er indisert til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos pasienter fra 2 måneder og eldre, med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3 SMA eller med én til fire kopier av SMN2.

Virkningsmekanisme

Risdiplam er en survival of motor neuron 2 (SMN2) pre-mRNA splicing modifier, og virker på en lignende måte som nusinersen. Risdiplam korrigerer i likhet med nusinersen splicing av SMN2 slik at ekson 7 leses av og inkluderes i mRNA. Selve risdiplam-molekylet er relativt mindre enn nusinersen-molekylet, og risdiplam kan, til forskjell fra nusinersen, krysse blod-hjerne barrieren.



Figur 2 Virkemekanisme risdiplam. Kilde Roche

Dosering

Risdiplam er en peroral behandling, en mikstur som inntas daglig som angitt i tabellen under. Pasienter som ikke kan svelge, kan motta risdiplam via en nasogastrisk- eller gastrostomitube.

Tabell 4: Dosering basert på alder og kroppsvekt

<i>Alder og kroppsvekt</i>	<i>Anbefalt daglig dose</i>
2 måneder til < 2 år	0,20 mg/kg
≥ 2 år (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 år (≥ 20 kg)	5 mg

Behandling med en daglig dose over 5 mg er ikke undersøkt.

Bivirkninger

Behandling med risdiplam er forbundet med initiale bivirkninger som feber, hodepine, diaré og utslett. Basert på ikke-kliniske funn, kan mannlig fertilitet påvirkes under behandling. I reproduksjonsorganer hos rotte og ape ble det observert spermiedegenerasjon og redusert antall spermier. Basert på observasjoner fra dyrestudier er effektene på sædceller forventet å være reversible ved behandlingsavbrudd (9).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Nusinersen (Spinraza) er innført i spesialisthelsetjenesten til behandling av barn med minst 2 kopier av SMN2-genet og SMA type 1-3a med symptomdebut før treårs alder. Gjeldende start- og stoppkriterier for nusinersen er gjengitt i appendiks 2. Risdiplam er nå innført til behandling av barn fra 2 måneders alder med klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3a SMA. Forutsetninger, start- og stoppkriterier er gjengitt i appendiks 2. Onasemnogene abeparovvec (Zolgensma) er også innført til behandling av SMA hos spedbarn etter gitte kriterier (appendiks 2).

Denne metodevurderingen av risdiplam gjelder behandling av pasienter som per i dag ikke har tilbud om nusinersen. Dette er voksne med SMA type 1, 2 eller 3 og barn med SMA type 3b. Dagens tilbud til disse pasientene er støttebehandling (Best Supportive Care, BSC).

Fokus ved BSC legges på tilrettelegging av hverdagen, energiøkonomisering, sunt kosthold og hensiktsmessig aktivitetsprogram. Pustefunksjon, ernæring og forebygging av feilstillinger i rygg og andre ledd anses som hovedpunkter for optimal livskvalitet og reduksjon av komplikasjoner (10). Ved mer alvorlig SMA og lavere funksjonsnivå kan pasientene være avhengige av mer hjelp i form av pleie og hjelpemidler.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er støttebehandling (Best Supportive Care, BSC).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

De pivotale studiene det europeiske legemiddelkontoret, EMA (The European Medicines Agency), vurderte i forbindelse med markedsføringstillatelsen for risdiplam (Evrysdi) var FIREFISH og SUNFISH, med JEWELFISH og RAINBOWFISH som supplerende studier.

SUNFISH er relevant for denne metodevurderingen. Studien undersøkte effekt av risdiplam vs. BSC hos pasienter med SMA type 2 eller 3 i aldersgruppen 2-25 år.

De tre andre studiene som EMA vurderte, FIREFISH, JEWELFISH og RAINBOWFISH vil ikke bli omtalt videre i denne rapporten. FIREFISH inkluderte pasienter med SMA type 1 mellom 1-7 måneder, og er vurdert i metodevurderingen av risdiplam til barn (ID2021_088). JEWELFISH undersøker effekten av risdiplam hos pasienter som tidligere har mottatt behandling mot SMA, f.eks. nusinersen (Spinraza) eller onasemnogene aberparovovec (Zolgensma). RAINBOWFISH undersøker effekten av risdiplam hos pre-symptomatiske pasienter yngre enn 6 uker.

De fire studiene FIREFISH, SUNFISH, RAINBOWFISH og JEWELFISH og/eller oppfølgingsstudiene til disse er fremdeles pågående.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

SUNFISH er en todelt studie i fase II/III, som inkluderte pasienter med SMA type 2 og 3 mellom 2 og 25 år. Del 1 er en dosefinnende del, og del 2 en randomisert, dobbeltblindet del der pasienten ble randomisert til å motta enten risdiplam i anbefalt dose, eller placebo. Pasienter fra del 1 deltok ikke i del 2. Det er del 2 av SUNFISH som er relevant for denne metodevurderingen, og som er beskrevet videre.

Tabell 5 Metode SUNFISH del 2

	SUNFISH del 2
Design	Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, multisenter, fase II/III Stratifisert etter aldersgruppe (2 – 5 år, 6 – 11 år, 12 – 17 år, 18 – 25 år) Primæranalyse etter 12 måneder. Varighet 24 måneder. Åpen forlengelsesstudie (OLE) i ytterligere 3 år (dvs. total varighet 5 år).
Pasienter	Klinisk diagnose av type 2 eller ikke-ambulatorisk (ikke gående) type 3 SMA 2 – 25 år Eksklusjonskriterier: tidligere SMA-behandling (f.eks. nusinersen eller OA), invasiv ventilasjonsstøtte eller trakeostomi, skoliosekirurgi siste år eller planlagt neste 18 måneder n=180
Intervensjon	Risdiplam, oralt én gang daglig, anbefalt dose basert på alder og kroppsvekt n=120
Komparator	Placebo Kontrollgruppen fikk behandling med risdiplam etter 12 måneder (blindet behandlingsbytte)

	n=60
Primært utfallsmål	MFM32 totalskår, endring fra baseline til måned 12
Noen sekundære utfallsmål	Motorisk funksjon: MFM32 (andel stabilisering/forbedring, andel endring i skår ≥ 3) HFMSE RULM Respirasjon: SNIP, FEV1, FVC, PCF, MIP og MEP Bivirkninger Pasientrapporterte utfall (PRO) SMAIS CGI-C

CGI-C = Clinical Global Impression of Change, FEV1 = Forced Expiratory Volume in 1 second, FVC = Forced Vital Capacity, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale, MFM = Motor Function Measure, MIP = Maximal Inspiratory Pressure, MEP = Maximal Expiratory Pressure, PCF = Peak Cough Flow, RULM = Revised Upper Limb Module, SMAIS = SMA Independence Score, SNIP = Sniff Nasal Inspiratory Pressure

Primært utfallsmål var endring i totalskår på **MFM32 (Motor Function Measure)**, fra baseline til 12 måneder. MFM32 er et verktøy som brukes til å vurdere de fysiske ferdighetene til pasienter med nevromuskulær sykdom. MFM32 har 32 deler fordelt på 3 domener, D1 (stå, forflytting og gangfunksjon), D2 (bevegelse i liggende eller sittende posisjon) og D3 (distal motorfunksjon). For hver del gis en skår på en 4-poengsskala, totalt 0 – 96 poeng hvor høyere poeng betyr bedre motorisk funksjon. Skår fra de 32 delene regnes om til en 0 – 100 skala, slik at MFM32 totalskår oppgis som prosent av mulig maksimalskår.

HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale expanded) evaluerer motorisk utvikling hos pasienter med SMA type 2 og 3, og er tilpasset pasienter ≥ 24 måneder. Verktøyet inneholder 33 elementer som blir vurdert på en 3-poengsskala, totalt 0 – 66 poeng hvor høyere poeng betyr bedre motorisk funksjon.

RULM (Revised upper limb module) brukes ofte til å komplementere HFMSE. HFMSE inkluderer, til forskjell fra RULM, ikke måling av finmotorikk i hender, håndledd og albue. RULM består av 19 deler som tester proksimal og distal motorfunksjon i armene, noe som er særlig verdifullt å ha informasjon om hos svakere pasienter som ikke kan gå. RULM er relevant for å måle om pasienten bevarer funksjonen i armene og dermed selvstendig kan gjøre dagligdagse gjøremål som å spise, vaske seg og kle på seg. RULM måler også styrke i armene, om pasienten kan løfte gjenstander. RULM kan brukes for barn ≥ 30 måneder. Pasientene kan oppnå 0 – 37 poeng, og jo høyere skår, jo bedre funksjon.

Legemiddelverkets vurdering

SUNFISH del 2 er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase II/III studie. Det er en styrke at studien har en relevant kontrollgruppe, og dermed data om relativ effekt av risdiplam vs. BSC for det første behandlingsåret.

Primært utfallsmål er endring fra baseline til måned 12 i MFM32 totalskår. MFM32 er vurdert å være et klinisk relevant verktøy siden det kan fange opp/evaluere ulike nivå av motorfunksjon hos SMA-pasienter, fra distal finmotorikk på en hånd og til mer komplekse grovmotoriske aktiviteter som ståing og forflytting. Verktøyet er egnet til å vurdere pasienter med ulike grader av sykdomsutvikling, noe som er nyttig i en heterogen populasjon av SMA type 2 og 3 pasienter.

Til bruk i metodevurderingen har den kliniske dokumentasjonen noen svakheter:

- Det er dårlig samsvar mellom studiepopulasjonen og aktuell populasjon for metodevurderingen. SUNFISH del 2 inkluderte ikke-ambulatoriske barn og unge voksne mellom 2 og 25 år, mens aktuell populasjon for metodevurderingen er voksne pasienter (> 18 år), både ambulatoriske og ikke-ambulatoriske, samt barn med type 3b SMA. Dette er diskutert i kapittel 3.1.
- Subgruppen av pasienter ≥ 12 år fra SUNFISH del 2 er brukt som proxy for å representere resultater for den voksne SMA populasjonen (type 2 og 3). Studiepopulasjonen var stratifisert etter aldersgrupper (2 – 5 år, 6 – 11 år, 12 – 17 år, 18 – 25 år), men studien hadde ikke statistisk styrke for subgruppeanalyser på aldersgrupper.
- Oppfølgingstiden fra SUNFISH del 2 er foreløpig kort. Den randomiserte, kontrollerte studiefasen er kun 12 måneder og total oppfølgingstid er foreløpig 24 måneder. Det betyr at det finnes studiedata om relativ effekt av risdiplam vs. BSC for kun 12 måneder. Gitt den langsomme sykdomsprogresjonen ved type 2 og type 3 SMA, er 12 måneder kort studievarighet.
- Det mangler studiedata om effekt av risdiplam på ventilasjonsfri overlevelse eller totaloverlevelse hos aktuell populasjon for metodevurderingen.

3 PICO³

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Denne metodevurderingen gjelder voksne pasienter med SMA, og barn med SMA som ikke har fått tilbud om å starte behandling med nusinersen eller risdiplam.

Nusinersen ble innført til behandling av SMA hos barn, etter gitte start- og stoppkriterier (se appendiks 2), ved beslutning av 12-02-2018 i Beslutningsforum for nye metoder. Det betyr at norske pasienter under 22 år med type 1, type 2 eller type 3a SMA i dag behandles med nusinersen. Per august 2021 er dette om lag 70 pasienter totalt.

Fra 17-01-2022 er også risdiplam innført til behandling av SMA hos barn fra 2 måneder med type 1, type 2 eller type 3a SMA, etter tilsvarende start- og stoppkriterier som for nusinersen (se appendiks 2). Pasienter < 18 år, som har startet behandling med nusinersen, kan bytte til risdiplam etter individuell vurdering. De kliniske ekspertene forteller at flere pasienter ønsker å prøve dette, kanskje særlig tenåringer og unge voksne, for å slippe intratekal administrering av nusinersen og heller kunne ta risdiplam peroralt. I beslutningen for risdiplam er det imidlertid ikke åpnet for at de voksne pasientene (>18 år) som startet behandling med nusinersen som barn, kan bytte til risdiplam. I dag er det om lag 10 pasienter i alderen 18

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

– 22 år som behandles med nusinersen. De kliniske ekspertene ønsker at også pasienter > 18 år får mulighet til å bytte fra nusinersen til risdiplam. Dersom administrasjon av nusinersen må skje ved gjennomlysning og/eller i narkose, er det opplagt viktige tilleggsargumenter for å bytte såfremt effekten er likeverdig.

I norsk klinisk praksis kan det ifølge klinikerne være aktuelt å behandle et bredt spekter av voksne pasienter med SMA med ulik grad av motorisk funksjon, både ambulatoriske og ikke-ambulatoriske. Dagens støttende behandling blir tilpasset individuelt og er i utgangspunktet ikke avhengig av om pasienten har type 2 eller type 3 SMA, men prognosen ved de to typene er forskjellig.

Barn med SMA type 3 og symptomdebut etter 3 årsalder (type 3b), har ikke tilbud om nusinersen eller risdiplam i dag. Den nasjonale faggruppen har foreslått at barn med SMA type 3b i visse tilfeller kan være aktuelle for behandling etter samme kriterier og samme vurdering som for barn med SMA type 2 og 3a dersom progresjon av sykdom (debut eller forverring av symptomer) er godt dokumentert før behandlingsstart slik at effekt av behandlingen kan vurderes (11). Ifølge klinikerne omfatter dette svært få pasienter, både i dag og fremover. Etter start av nyfødtscreening fra 01-09-2021, vil pasienter med SMA heretter bli fanget opp og diagnostisert ved fødsel, og noen av pasientene som hittil har fått diagnosen SMA type 3b vil oppfylle kriteriene for behandling med genterapien Zolgensma, og dermed ikke være aktuelle for behandling med risdiplam/nusinersen. Zolgensma er innført bl.a. til spedbarn < 6 mnd. med presymptomatisk SMA og 2 eller 3 kopier av SMN2-genet. Mange med type 3b SMA forventes å ha 4 kopier SMN2, og skal ikke behandles før de får symptomer. Disse pasientene kan dermed bli aktuelle for behandling med risdiplam/nusinersen.

Roche viser til at interesseorganisasjonen SMA Norge har identifisert 46 voksne pasienter med type 1, type 2 eller type 3 SMA som kan være aktuelle for sykdomsmodifiserende behandling, se tabellen under. De norske klinikerne Legemiddelverket har snakket med, mener at SMA Norge har det beste registeret over voksne SMA-pasienter i Norge, selv om det trolig finnes noen flere voksne pasienter enn de som er registrert her. I oversikten fra SMA Norge er flertallet av pasientene < 40 år, og fordelingen mellom type 2 og type 3 SMA er omtrent lik for voksenpopulasjonen sett under ett. Alle pasientene over 50 år i registeret har type 3 SMA.

Tabell 6 Voksne pasienter med SMA type 1, 2 eller 3 i Norge. Anslag fra Roche/SMA Norge (Kilde: Roche innsendt dokumentasjon)

	Age 20-30	Age 30-40	Age 40-50	Age 50-60	Age > 60
SMA type 1	-	1	-	-	-
SMA type 2	10	12	2	-	-
SMA type 3	10	3	2	6	-
SUM	20	16	4	6	-

Innsendt klinisk dokumentasjon

SUNFISH del 2 inkluderte pasienter med SMA type 2 eller 3 i aldersgruppen 2-25 år. Studiepopulasjonen var stratifisert etter aldersgruppe (2 – 5 år, 6 – 11 år, 12 – 17 år, 18 – 25 år). Roche har brukt subgruppene av pasienter ≥ 12 år (n = 68) i den helseøkonomiske analysen.

Pasientkarakteristika ved baseline var godt balansert mellom risdiplam- og placebo-armene, med unntak av skoliose (89 % av pasientene i risdiplam-armen og 100 % av pasientene i placebo-armen).

Tabell 7 Pasientkarakteristika ved baseline i SUNFISH del 2, subgruppe 12 – 25 år (Kilde: Roche innsendt dokumentasjon)

	Age group 12-25 (n=68)	
	Risdiplam (n=44)	Placebo (n=24)
Median age at screening, years	15.5	15
Mean age at screening, years (SD)	16.3 (3.5)	16.7 (3.9)
Age group, years, n (%)		
2-<6	0	0
6-11	0	0
12-17	30 (68.2)	16 (66.7)
18-25	14 (31.8)	8 (33.3)
Median age of onset of initial symptoms, months (range)	12.8 (0-57)	14.9 (7-135)
Median time between onset for initial symptoms to first treatment, months (range)	168 (132- 275)	171.5 (34 -271)
Sex, n (%)		
Male	22 (50.0)	11 (45.8)
Female	22 (50.0)	13 (54.2)
Race, n (%)		
White	27 (61.4)	18 (75.0)
Asian	7 (15.9)	3 (12.5)
Black or African American	0	0
Multiple	1 (2.3)	0
Unknown	9 (20.5)	3 (12.5)
SMN2 copy number, n (%)		
2	1 (2.3)	0
3	37 (84.1)	19 (79.2)
4	6 (13.6)	4 (16.7)
Unknown	0	1 (4.2)
SMA type, n (%)		
Type II	23 (52.3)	16 (66.7)
Type III	21 (47.7)	8 (33.3)
Patients that could or could not stand, n (%)		
Standing	3 (6.8)	1 (4.2)
Could not stand	41 (93.2)	23 (95.8)
Patients that could or could not walk, n (%)		
Walking	0	1 (4.2)
Could not walk	44 (100)	23 (95.8)

Scoliosis, n (%)		
Yes	39 (88.6)	24 (100)
No	5 (11.4)	0
MFM-32 Total Score, median (min, max)	44.79 (20.8, 63.5)	43.75 (30.2, 71.9)
RULM Total Score, median (min, max)	19 (8, 36)	18.5 (3, 31)
HFMSE Total Score, median (min, max)	6.5 (1, 42)	6 (2, 36)

Når det gjelder barn med type 3b SMA, viser Roche til at noen pasienter med denne fenotypen var inkludert i begge behandlingsarmer i SUNFISH del 2. SMA type 3b vil si at symptomene starter etter alder 3 år (36 måneder). Median alder ved symptomdebut til inkluderte pasienter i SUNFISH del 2, subgruppe 12 – 25 år, var 12,8 (spredning 0-57) måneder i risdiplam-armen og 14,9 (spredning 7-135) måneder i placeboarmen. Det betyr at det var inkludert noen pasienter med symptomdebut etter 3 år i begge armer.

Innsendt helseøkonomisk modell

Baseline pasientkarakteristika i innsendt modell fra Roche er hentet fra SUNFISH del 2 for subgruppen 12 – 25 år, se tabellen under.

Tabell 8 Baseline pasientkarakteristika i innsendt helseøkonomisk modell (Kilde: Roche innsendt dokumentasjon)

Input	Value
Age, years	16
Female (SE)	52%
Type 2	57%
Type 3	43%
Not sitting	0%
Sitting (supported)	21.0%
Sitting (unsupported)	71%
Standing	1.0%
Walking	7.0%
Respiratory support	According to health state
Severe scoliosis	56%

Roche beskrev at SMA type 3b ikke var prespesifisert subgruppe i SUNFISH del 2. Denne subgruppen er derfor ikke inkludert som egen subgruppe i den oppdaterte modellen fordi den var svært liten og beheftet med stor usikkerhet.

Legemiddelverkets vurdering

Det er dårlig samsvar mellom studiepopulasjonen og aktuell populasjon for metodevurderingen. Dette påpeker også de kliniske ekspertene. SUNFISH del 2 inkluderte ikke-ambulatoriske barn (dvs. pasienter som ikke lenger kan gå ≥ 10 meter uten støtte) og unge voksne mellom 2 og 25 år, mens aktuell

populasjon for metodevurderingen er voksne pasienter (> 18 år), både ambulatoriske og ikke-ambulatoriske, samt barn med type 3b SMA.

De kliniske ekspertene mener det er vanskelig å si noe om effekten av risdiplam hos voksne SMA-pasienter basert på resultater for den aldersgruppen som er inkludert i studien. Alle pasientene i SUNFISH er under 25 år, og flertallet (88 %) av pasientene er under 18 år. Studiepopulasjonen var stratifisert etter aldersgrupper (2 – 5 år, 6 – 11 år, 12 – 17 år, 18 – 25 år). Subgruppen av voksne pasienter (18 – 22 år) i SUNFISH del 2 var imidlertid totalt kun 22 pasienter, og ifølge Roche var det for få observasjoner i denne subgruppen til å kunne informere baseline pasientkarakteristika og overgangssannsynligheter i modellen. Subgruppen av pasienter ≥ 12 år fra SUNFISH del 2 er derfor brukt som proxy for å representere resultater for den voksne SMA populasjonen (type 2 og 3). Gjennomsnittsalder i denne subgruppen var 16 år, mens oversikten fra SMA Norge viser at aktuelle voksne pasienter i Norge hovedsakelig er i aldersgruppen 20 – 40 år (Tabell 6).

Studien inkluderte både type 2 og type 3 SMA-pasienter, og studiepopulasjonen er svært heterogen. Det er stor variasjon i for eksempel sykdomsvarighet og motorisk funksjon hos inkluderte pasienter, også i subgruppen ≥ 12 år. Median tid fra symptomdebut til behandlingsstart varierte fra 34 måneder (ca. 3 år) til 275 måneder (ca. 23 år), og motoriske målinger ved baseline viste også stor spredning (min – maks) i totalskår; MFM32: 21 – 72 poeng, RULM: 3 – 36 poeng og HFMSE: 1 – 42 poeng. Dette har den fordelten at studiepopulasjonen representerer et bredt spekter av SMA-pasienter som er aktuelle for behandling i klinisk praksis. Samtidig vil heterogeniteten i studiepopulasjonen gjøre tolkningen av resultatene vanskelig. Både hva slags effekt og hvor stor effekt behandlingen gir, er forventet å avhenge av bl.a. type SMA, pasientens alder, sykdomsvarighet og sykdomsgrad.

Pasienter med alvorlig SMA og ambulatoriske pasienter var ikke inkludert i SUNFISH del 2. Pasienter med type 3 SMA kan bevare gangfunksjon langt inn i voksenlivet, og klinikerne forteller at i norsk klinisk praksis vil det være aktuelt å behandle også disse pasientene. Det er derfor en svakhet at det ikke finnes effektdokumentasjon for risdiplam hos ambulatoriske pasienter. Videre var det pasienter med mild til moderat alvorlighet som ble inkludert i studien, og effekt og sikkerhet av risdiplam hos pasienter med alvorlig sykdom er ikke kjent.

Inkluderte pasienter i SUNFISH del 2 var behandlingsnaive. Det betyr at det ikke finnes data på effekten av risdiplam hos pasienter som tidligere har fått behandling med nusinersen.

Oppsummert er studiepopulasjonen i liten grad overførbar til aktuell populasjon for metodevurderingen, hovedsakelig fordi studiepopulasjonen er for ung. Effektdata fra studiepopulasjonen vil trolig overestimere effekten hos en voksen populasjon, se kapittel 3.4.1.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at risdiplam vil doseres i tråd med anbefalingene i preparatomtalen, se kapittel 1.4.1.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I SUNFISH del 2 ble risdiplam dosert i tråd med anbefalingene i preparatomtalen.

I den placebokontrollerte fasen av SUNFISH del 2 var det 4 pasienter, av 180 randomiserte pasienter, som avsluttet studiebehandlingen, 3 pasienter i risdiplam-armen og 1 pasient i placebo-armen. Alle de 4 pasientene avsluttet studiebehandlingen for å bytte til annen aktiv behandling (nusinersen for 3 pasienter og ikke spesifisert for 1 pasient).

Innsendt helseøkonomisk modell

Intervensjon i modellen er risdiplam 5 mg daglig, dvs. anbefalt dosering for pasienter ≥ 2 år (≥ 20 kg).

Relativ doseintensitet på 97,5 % i risdiplam-armen fra SUNFISH del 2 er brukt i modellen.

Roche har modellert at behandling med risdiplam ikke avsluttes av noen pasienter gjennom hele modellens tidshorison. De 3 pasientene som avsluttet behandling med risdiplam i SUNFISH del 2 gjorde dette for å bytte til annen aktiv behandling. Roche viser også til innspill fra en kliniker om at behandling trolig ikke vil avsluttes hos en pasient som er stabil. Roche beskriver videre at klinkeren mente at selv om pasientens tilstand forverres under behandling med risdiplam, vil avgjørelsen om å seponere risdiplam være basert på om forverringen antas å være langsommere enn ved BSC, og om alternativ behandling er tilgjengelig.

Legemiddelverkets vurdering

Dosering av risdiplam i klinisk dokumentasjon og innsendt modell er representativt for slik behandlingen vil bli brukt i klinisk praksis.

Legemiddelverket har ikke endret Roche sin antagelse om at ingen pasienter avslutter behandlingen med risdiplam. Dette er konsistent med antagelsen i den helseøkonomiske modellen om at motorisk funksjon opprettholdes for pasienter som får risdiplam, se kapittel 3.4.1. Antagelsen stemmer også overens med erfaringen fra behandling med nusinersen i norsk klinisk praksis. Det er satt stoppkriterier knyttet til forverring i grovmotorisk funksjon eller forverring i respirasjonsstatus som tilsier at det skal vurderes å stoppe behandling med nusinersen, se Appendix 2. Det er ingen pasienter som har avsluttet behandlingen med nusinersen så langt.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Best Supportive Care (BSC) er relevant komparator i norsk klinisk praksis, se kapittel 1.4.3.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Komparator i SUNFISH del 2 var placebo. Det finnes derfor studiedata om relativ effekt av risdiplam vs. placebo for det første behandlingsåret.

Innsendt helseøkonomisk modell

Komparator i modellen er BSC. Data fra SUNFISH del 2 er brukt til å modellere sykdomsforløpet i komparatorarmen i den helseøkonomiske analysen, se kapittel 3.4.1.

Legemiddelverkets vurdering

Komparator i SUNFISH del 2 (første år) og i innsendt modell er i samsvar med relevant komparator i norsk klinisk praksis.

Det er en viktig begrensning ved dokumentasjonen at sykdomsutvikling i komparatorarmen er basert på studiedata med kun 12 måneders varighet.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Primært utfallsmål i SUNFISH del 2, endring i MFM32 totalskår fra baseline til måned 12, viste i ITT-populasjonen (2-25 år, n = 180) en klinisk relevant og statistisk signifikant forskjell mellom risdiplam og placebo (forskjell i gjennomsnittlig LS fra baseline 1,55 (95 % KI 0,30 – 2,81), p = 0,0156). MFM32 totalskår ble forbedret fra baseline i risdiplam-armen (1,36; 95 % KI 0,61 – 2,11) og forverret i placebo-armen (-0,19; 95 % KI -1,22 – 0,84). For det sekundære utfallsmålet HFMSE var det ikke statistisk signifikant forskjell mellom risdiplam og placebo (12).

Resultatene for subgruppen som er brukt i denne metodevurderingen (12-25 år, n=68), er vist i tabellen under.

Outcome	Risdiplam (n = 44)	Placebo (n = 24)	Difference (risdiplam minus placebo) (95% CI)	P-value
Primary endpoint				
Motor Function Measure 32 (MFM32)	n = 44	n = 24		
Change in MFM32 total score from baseline to Month 12, least squares mean change (SE)	-0.35 (0.63)	-0.85 (0.84)	0.49 (-1.58, 2.56)	Unadjusted: 0.6383
Secondary Endpoints				
Motor Function Measure 32 (MFM32)	n = 44	n = 24		
Number (%) of patients with change in MFM-32 \geq 3 (Baseline to Month 12)	8/44 (18.2%)	2/24 (8.3%)	OR for overall response: 2.36 (0.45, 12.40)	
Number (%) of patients with change in MFM-32 \geq 0 (Baseline to Month 12)	27/44 (61.4%)	11/24 (45.8%)	OR for overall response: 1.87 (0.68, 5.15)	
Revised Upper Limb Module (RULM)	n = 44	n = 24		
Change in RULM total score from baseline to Month 12, least squares mean change (SE)	-0.02 (0.50)	-0.64 (0.68)	0.63 (-1.04, 2.29)	Unadjusted: 0.4594
Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HF MSE)	n = 44	n = 24		
Change in HF MSE total score from baseline to Month 12, least squares mean change (SE)	-0.19 (0.56)	-0.46 (0.75)	0.27 (-1.56, 2.09)	Unadjusted: 0.7734
Forced vital capacity (FVC)	n = 44	n = 24		
Change in FVC Percentage Predicted Value from Baseline to Month 12, in patients aged 6–25 years, least squares mean change (SE)	-6.55 (1.83)	-3.31 (2.54)	-3.25 (-9.43, 2.94)	Unadjusted: 0.3007
Clinical Global Impression of Change Scale (CGI-C)	n = 44	n = 24		
Number (%) of patients with an 'improved' response based on the CGI-C assessment	12/44 (27.3%)	6/24 (25.0%)	OR for response:1.12 (0.35, 3.62)	

Number (%) of patients with 'improved' or 'no change' response based on the CGI-C assessment	38/44 (86.4%)	19/24 (79.2)	OR for response: 1.68 (0.45, 6.22)	
Spinal Muscular Atrophy Independence Scale (SMAIS) – caregiver-reported	n = 43	n = 24		
Change in patient-reported SMAIS Total score from Baseline to Month 12, least squares mean change (SE)	1.32 (0.80)	-2.32 (1.04)	3.65 (1.06, 6.23)	Unadjusted: 0.006
Spinal Muscular Atrophy Independence Scale (SMAIS) – patient-reported	n = 43	n = 23		
Change in patient-reported SMAIS Total score from Baseline to Month 12, least squares mean change (SE)	1.04 (0.65)	-0.40 (0.86)	1.45 (-0.68, 3.57)	Unadjusted: 0.1778

Resultater etter 24 måneder for pasienter opprinnelig randomisert til risdiplam, og som fortsatte behandling med risdiplam, er vist i tabellen under (datakutt 30-09-2020).

Tabell 9 Subgruppeanalyser alder av MFM32, RULM og HFMSE opptil måned 24

	Age 2-5 (N=37)		Age 6-11 (N=39)		Age 12-17 (N=30)		Age 18-25 (N=14)	
Visit	Value at Visit	Change from Baseline	Value at Visit	Change from Baseline	Value at Visit	Change from Baseline	Value at Visit	Change from Baseline
Change from baseline in MFM32 total score								
Baseline								
n	32		39		30		14	
Mean (SD)	45.02 (11.00)		47.36 (14.04)		45.97 (10.80)		40.25 (10.75)	
95% CI	(41.05, 48.98)		(42.80, 51.91)		(41.94, 50.00)		(34.04, 46.46)	
Month 12								
n	30	30	38	38	30	30	14	14
Mean (SD)	51.39 (9.68)	5.59 (4.01)	48.11 (13.16)	0.71 (4.95)	45.94 (11.52)	-0.03 (3.21)	39.58 (10.69)	-0.67 (3.10)
95% CI	(47.78, 55.00)	(4.09, 7.09)	(43.78, 52.44)	(-0.91, 2.34)	(41.64, 50.24)	(-1.23, 1.16)	(33.41, 45.76)	(-2.46, 1.12)
Month 24								
n	28	28	35	35	29	29	11	11
Mean (SD)	52.53 (10.24)	6.55 (5.56)	47.23 (14.10)	0.36 (5.60)	46.19 (12.06)	-0.18 (3.41)	38.73 (11.03)	-0.19 (3.12)
95% CI	(48.56, 56.50)	(4.39, 8.70)	(42.39, 52.08)	(-1.57, 2.28)	(41.61, 50.78)	(-1.48, 1.12)	(31.32, 46.14)	(-2.28, 1.91)
Change from baseline in RULM total score								
	Age 2-5 (N=37)		Age 6-11 (N=39)		Age 12-17 (N=30)		Age 18-25 (N=14)	
Visit	Value at Visit	Change from Baseline	Value at Visit	Change from Baseline	Value at Visit	Change from Baseline	Value at Visit	Change from Baseline
Change from baseline in RULM total score								
Baseline								
n	37		38		30		14	
Mean (SD)	18.11 (6.88)		20.11 (7.36)		21.37 (7.29)		18.21 (6.59)	
95% CI	(15.81, 20.40)		(17.69, 22.52)		(18.64, 24.09)		(14.41, 22.02)	
Month 12								
n	35	35	37	37	30	30	14	14
Mean (SD)	23.11 (6.59)	4.57 (4.07)	21.73 (8.73)	1.59 (3.80)	20.83 (7.88)	-0.53 (2.19)	19.50 (7.19)	1.29 (2.13)
95% CI	(20.85, 25.38)	(3.17, 5.97)	(18.82, 24.64)	(0.33, 2.86)	(17.89, 23.78)	(-1.35, 0.29)	(15.35, 23.65)	(0.06, 2.51)
Month 24								
n	32	32	34	34	29	29	10	10
Mean (SD)	24.88 (6.68)	6.16 (4.49)	21.85 (8.56)	2.35 (3.83)	21.55 (8.17)	0.03 (2.73)	18.70 (8.29)	1.50 (2.88)
95% CI	(22.47, 27.28)	(4.54, 7.77)	(18.87, 24.84)	(1.02, 3.69)	(18.45, 24.66)	(-1.00, 1.07)	(12.77, 24.63)	(-0.56, 3.56)
Change from baseline in HFMSE total score								
	Age 2-5 (N=37)		Age 6-11 (N=39)		Age 12-17 (N=30)		Age 18-25 (N=14)	
Visit	Value at Visit	Change from Baseline	Value at Visit	Change from Baseline	Value at Visit	Change from Baseline	Value at Visit	Change from Baseline
Change from baseline in HFMSE total score								
Baseline								
n	37		39		30		14	
Mean (SD)	19.05 (11.10)		17.90 (13.38)		13.07 (12.84)		9.79 (9.45)	
95% CI	(15.35, 22.75)		(13.56, 22.24)		(8.27, 17.86)		(4.33, 15.24)	
Month 12								
n	35	35	38	38	30	30	14	14
Mean (SD)	22.43 (10.53)	2.97 (4.58)	18.79 (12.90)	0.82 (3.77)	13.47 (13.01)	0.40 (1.96)	9.14 (9.55)	-0.64 (1.69)
95% CI	(18.81, 26.05)	(1.40, 4.54)	(14.55, 23.03)	(-0.42, 2.05)	(8.61, 18.32)	(-0.33, 1.13)	(3.63, 14.66)	(-1.62, 0.33)
Month 24								
n	32	32	35	35	29	29	10	10
Mean (SD)	26.13 (13.13)	5.97 (5.83)	18.29 (13.72)	0.46 (5.19)	14.34 (13.35)	0.90 (2.43)	9.70 (10.73)	-0.50 (3.50)
95% CI	(21.39, 30.86)	(3.87, 8.07)	(13.57, 23.00)	(-1.32, 2.24)	(9.27, 19.42)	(-0.03, 1.82)	(2.02, 17.38)	(-3.01, 2.01)

Legemiddelverkets vurdering

Resultatet for det primære utfallsmålet MFM32 totalskår var en statistisk signifikant, men beskjeden forskjell i effekt mellom risdiplam og placebo i ITT-populasjonen (1,6 poeng forskjell på en 100-poengskala). Den beskjedne effekten som ble målt i studien kan være den effekten som faktisk kan forventes av risdiplam i denne pasientgruppen, men kan også forklares med kort studievarighet (12 måneder) eller heterogenitet i studiepopulasjonen. I den aktuelle subgruppen for denne metodevurderingen (12 – 25 år) ble det ikke vist statistisk signifikant forskjell i MFM32 totalskår mellom risdiplam og placebo, men studien hadde heller ikke statistisk styrke for subgruppeanalyser på aldersgrupper.

Andelen MFM32-respondere, dvs. andelen pasienter med endring i MFM32 totalskår ≥ 3 poeng fra baseline til 12 måneder, var høyere i risdiplam-armen enn i placebo-armen i subgruppen ≥ 12 år, hhv 18 % vs. 8 %. En forbedring på ≥ 3 poeng i MFM32 totalskår regnes som en markant forbedring av funksjon ettersom dette indikerer at en pasient kan ha lært seg en ny motorisk funksjon eller forbedret utførelsen av flere funksjoner. Andelen pasienter med stabilisering eller forbedring (endring fra baseline ≥ 0 i MFM32 totalskår) var også høyere i risdiplam-armen enn i placebo-armen i subgruppen ≥ 12 år, hhv. 61 % vs. 46 %. SMA-pasienter beskriver at en stabilisering av funksjonsstatus er et verdifullt behandlingsmål.

Det var ikke statistisk signifikant forskjell i HFMSE totalskår mellom risdiplam og placebo, verken i ITT-populasjonen eller i subgruppen 12 – 25 år. Lav gjennomsnittlig HFMSE totalskår ved baseline (om lag 6 poeng) kan være en forklaring på at risdiplam ikke viste effekt på dette utfallsmålet.

SUNFISH del 2 inkluderte kun ikke-ambulatoriske pasienter, og RULM er derfor et viktig utfallsmål. RULM måler motorisk funksjon i skuldre, albuer, håndledd og hender. Bevart funksjon i armene er av stor betydning siden det kan sørge for uavhengighet i hverdagsaktiviteter som å spise og kle på seg. For pasienter med langtkommen sykdom er bevart finmotorikk viktig blant annet for å kunne styre rullestol og for sosial kontakt via telefon og pc. Resultatene etter 12 og 24 måneder for de eldste pasientene i SUNFISH del 2 tyder på en stabilisering i RULM-skår.

Risdiplam viste ikke effekt på respirasjonsstatus i SUNFISH del 2.

Det finnes heller ikke studiedata om effekt av risdiplam på ventilasjonsfri overlevelse eller totaloverlevelse hos pasienter med type 2 eller type 3 SMA.

Denne metodevurderingen gjelder i hovedsak voksne SMA-pasienter. Subgruppeanalyser viser størst effekt av risdiplam i de yngste aldersgruppene. Dette er som forventet siden tapet av motornevroner ved SMA er irreversibelt. Behandling som øker nivåene av SMN-proteiner bidrar til å begrense varig skade på motornevronene, og tidspunktet for behandlingsstart er derfor en viktig prognostisk faktor. For subgruppen 12 – 25 år, som inngår i den helseøkonomiske analysen, er det tendenser til at behandlingseffekten er større i aldersgruppen 12 – 17 år enn i aldersgruppen 18 – 25 år, se

Tabell 9. Det er derfor trolig at bruk av effektdata for aldersgruppen 12 – 17 år i den helseøkonomiske analysen overestimerer nytten av risdiplam hos SMA-pasienter > 18 år.

De kliniske ekspertene som har bistått Legemiddelverket i denne metodevurderingen, mener at data fra SUNFISH er lite egnet til å si noe om effekten av risdiplam hos voksne med SMA. De påpeker at studien i hovedsak inkluderer feil aldersgruppe, dvs. pasienter < 18 år, at det er få pasienter inkludert og at oppfølgingstiden foreløpig er kort. Samtidig mener klinikerne at det er biologisk plausibelt at risdiplam kan ha effekt også hos voksne med SMA, basert på virkningsmekanismen og at risdiplam har vist effekt i studier hos barn med SMA. De forventer imidlertid ikke at risdiplam kan forbedre motorisk funksjon vesentlig hos voksne, men eventuelt kun stabilisere funksjonsnivået. Det vil si at de forventer mindre effektstørrelse jo eldre og jo dårligere motorisk funksjon pasienten har ved behandlingsstart, siden effekten avhenger av hvor mange bevarte motornevroner pasienten fortsatt har. De kliniske ekspertene forteller også at en erfaring med nusinersen-behandling i klinisk praksis, er at pasienter og pårørende rapporterer om positive effekter av nusinersen som ikke er målbare på motoriske funksjonstester, som for eksempel økt energinivå. Dette er en viktig effekt for pasientens livskvalitet. I denne sammenhengen viser klinikerne til at risdiplam viser numerisk bedre effekt enn placebo på både pårørende-rapportert og pasient-rapportert SMAIS (SMA Independence score) i SUNFISH del 2, se

Tabell 9, SMAIS er et verktøy som ble utviklet i forbindelse med SUNFISH studien, og som måler hvor mye hjelp pasienten trenger for å utføre daglig oppgaver.

Innsendt helseøkonomisk modell

Modellen er en Markov-modell med fem helsestadier bestående av de motoriske milepælene ikke sittende, sittende med støtte, sittende uten støtte, stående (med eller uten støtte), gående (med eller uten støtte) og død. Det primære endepunktet i subgruppen 12-25 år fra SUNFISH del 2 Motor Function Measure 32 (MFM-32) informerer tre av helsestadiene, og elektroniske spørreskjemaer med pasientrapporterte data informerer ett helsestadium. Det ble ikke registrert noen dødsfall SUNFISH del 2 basert på 12 måneders data. Estimer på overlevelse som kunne informere helsestadiet død i modellen ble derfor hentet fra eksterne datakilder. Andel pasienter som trenger ventilasjonsstøtte i hver motorisk milepæl modelleres basert på litteratur. I Roche sitte basecase er subgruppen asiater ekskludert for at populasjonen skulle samsvare mer med norsk klinisk praksis.

Motoriske milepæler

Utfallsmålet MFM-32 informerer helsestadiene relatert til motoriske milepæler i modellen. MFM-32 inneholder 32 deler (items). Tabell 10 viser hvilken MFM-32 del med tilhørende skår som informerer de ulike helsestadiene i modellen.

Tabell 10 Oversikt over MFM-32 del og skår som representerer spesifikke motoriske helsestadier i modellen

Health state	MFM-32 item	Score
Not sitting	Item 9 (maintain seated position)	0
Sitting with support	Item 9 (maintain seated position)	1
Sitting without support	Item 9 (maintain seated position)	2, 3
Standing (with or without support)	Item 25 (maintain standing position)	1, 2, 3

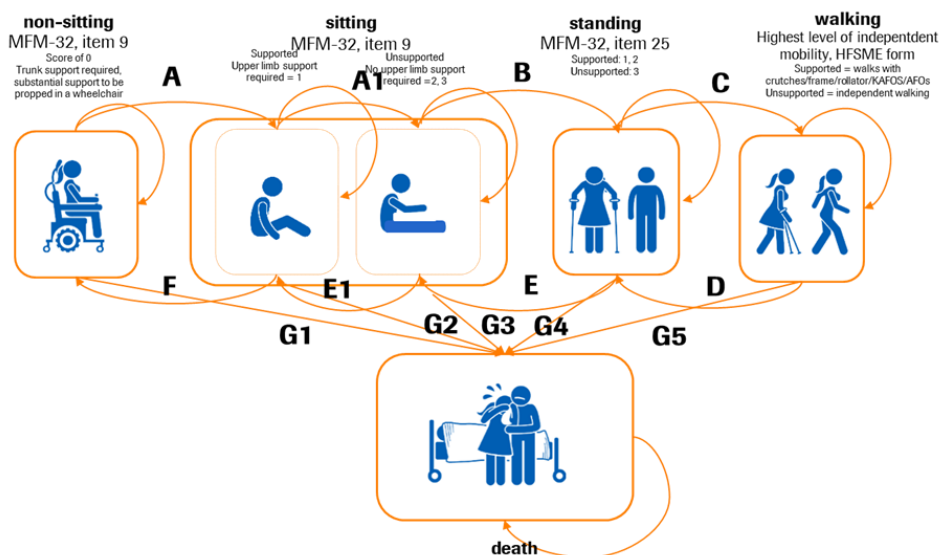
I del 9 (Item 9) er utgangsposisjonen sittende og pasienten skal kunne bli sittende uten støtte fra armene i 5 sekunder for å vurderes som sittende uten støtte. En skår på 2 og 3 brukes i modellen for sittende uten støtte. En skår på 0 indikerer at pasienten trenger ryggstøtte og klassifiseres i modellen som ikke sittende, mens en skår på 1 indikerer at pasienten må bruke armene som støtte for å kunne sitte.

I del 25 (Item 25) er utgangsposisjonen stående med støtte fra armene via krykke eller stokk. Pasienten vurderes som stående uten støtte dersom pasienten står i 5 sekunder uten støtte og holder seg oppreist med rett kropp og med føttene i posisjon litt fra hverandre. En skår på 1 og 2 inkluderes i helsestadiet stående som stående med støtte, og en skår på 3 inkluderes som stående uten støtte i helsestadiet stående.

Helsestadiet gående (med eller uten støtte) ble informert av data fra pasientenes elektroniske spørreskjemaer fra studien der de rapporterte om oppnådde motoriske milepæler. Svar som «går med krykker/gåstol/rullator», «går med kne-ankel-fot ortose/ankel-fot ortose» ble brukt som mål på gående med støtte, mens svar som «går uavhengig» ble brukt som gående uten støtte.

Pasientene starter i en av de fem motoriske milepælerelaterte helsestadiene og tilordnes behandling med risdiplam eller BSC. En syklus i modellen varer i én måned. Pasientenes helsetilstand kan forbedres,

forverres eller forbli uendret i hver modellsyklus, men kan ikke forflyttes over mer enn et helsestadium. En figur av modellen er vist under.



Figur 3 Skjematisk framstilling av modellen med forflytning av pasientene mellom helsestadiene

Overgangssannsynligheter

Overgangssannsynligheter ble så estimert for risdiplom og BSC. Behandling med risdiplom ble lagt inn som kovariat i overgangene mellom de motoriske milepælstadiene (A til F). Effekten av behandling for å beregne overgangssannsynligheter for risdiplom og BSC ble lagt inn med restriksjon og antatt den samme for

- “Not Sitting” to “Sitting supported” (A) and “Sitting supported” to “Sitting unsupported” (A1)
- “Sitting unsupported” to “Standing” (B) and “Standing” to “Walking” (C)
- “Walking” to “Standing” (D) and “Standing” to “Sitting unsupported” (E)
- “Sitting unsupported” to “Sitting supported” (E1) and “Sitting supported” to “Not Sitting” (F).

En kovariat for alder <12 år vs. ≥ 12 år ble inkludert for å beregne overgangssannsynligheter for alder ≥ 12 år.

For helsestadiet stående beskrev Roche at de brukte en kombinasjon av MFM-32 og HFMSE og imputering ble gjort ved manglende datapunkter. Manglende MFM-32 del 25 ble informert ved en kombinasjon av HFMSE del 18 (uten støtte) eller del 19 (med støtte). Hvis en av disse var manglende også, ble det anvendt imputering med LOCF⁴ hvis motoriske milepæler ved neste vurdering var bedre enn ved siste registrering, og imputering med NOCB⁵ hvis motoriske milepæler ved neste vurdering var dårligere enn ved siste registrering. For helsestadiet gående ble manglende data ved baseline hentet fra elektroniske spørreskjemaer der spørsmålet «Patient’s current level of function» tilsvarte HFMS01. Imputering ble gjort tilsvarende som beskrevet for stadiet gående. Data ble ikke imputert dersom data

⁴ LOCF last observation carried forward

⁵ NOCB next observation carried backward

manglet fordi pasienten hadde droppet ut av studien (n = 4). Tabellen under viser de estimerte overgangssannsynlighetene.

Tabell 11 Månedlige overgangssannsynligheter for risdiplam og BSC basert på SUNFISH del 2 alder ≥ 12 år

From\To	Not sitting	Sitting supported	Sitting unsupported	Standing	Walking
Risdiplam					
Not sitting	0.8511	0.1454	0.0035	0.0000	0.0000
Sitting supported	0.0759	0.8808	0.0432	0.0001	0.0000
Sitting unsupported	0.0004	0.0104	0.9838	0.0052	0.0001
Standing	0.0000	0.0005	0.0995	0.8792	0.0207
Walking	0.0000	0.0000	0.0049	0.0882	0.9070
Best supportive care					
Not sitting	0.9085	0.0902	0.0013	0.0000	0.0000
Sitting supported	0.0727	0.9014	0.0260	0.0000	0.0000
Sitting unsupported	0.0004	0.0097	0.9899	0.0000	0.0000
Standing	0.0000	0.0005	0.1029	0.8965	0.0000
Walking	0.0000	0.0000	0.0051	0.0908	0.9040

For pasientene i risdiplam-armen har Roche modellert slik de antas enten forbedres eller være stabile og når et platå etter 26 måneder hvor de så holder seg gjennom hele modellperioden. Dette gjorde at andelen pasienter som predikeres å nå milepælene stående eller gående reduseres og dermed mener Roche at inkrementell overlevelsesevinst for risdiplam også reduseres fordi flere pasienter dør. Denne antagelsen er i tråd med det NICE har gjort for risdiplam og nusinersen. Roche viste til at resultater fra 24 måneders datakutt fra SUNFISH del 2 viser fortsatt forbedring og stabilisering i alle de målte endepunktene og la inn en justering slik at sannsynligheten for forverring i milepæler ble redusert med 75 %. I modellen er det mulig å velge ekstrapolering basert på studiedata uten justering eller med antagelse om kun forbedret eller stabil tilstand.

For pasienter i BSC modellerte Roche at pasientene enten ville være stabile eller forverres, basert på innspill fra kliniker. Roche brukte overgangssannsynlighetene fra studien fram til 24 måneder. Etter 24 måneder ble overgangssannsynlighetene justert slik at overgang til forbedret motorisk milepæl ble 0 %. Roche beskrev dette som konservativt fordi studiedata bare var tilgjengelig opp til 12 måneder. Tabellen under viser modellens prediksjon for BSC og risdiplam. Populasjonen består av 57 % med type 2 SMA og 43 % med type 3 SMA.

Tabell 12 SMA type 2/3 modellprediksjon andel pasienter som når ulike motoriske milepæler for BSC/risdiplam alder ≥ 12 år, 57 % type 2 SMA, 43 % type 3 SMA

Years	Age	Not sitting BSC/risdiplam	Sitting (supported) BSC/risdiplam	Sitting (unsupported) BSC/risdiplam	Standing BSC/risdiplam	Walking BSC/risdiplam	Dead BSC/risdiplam
1	17	9% / 7%	15% / 15%	70% / 70%	3% / 5%	2% / 3%	1% / 0
2	18	12% / 7%	16% / 16%	69% / 70%	2% / 5%	1% / 2%	1% / 1%

5	21	40% / 5%	8% / 16%	48% / 69%	0 / 5%	0 / 2%	4% / 3%
10	26	63% / 5%	4% / 15%	25% / 67%	0 / 5%	0 / 2%	8% / 6%
20	36	73% / 5%	1% / 14%	7% / 61%	0 / 5%	0 / 2%	19% / 14%
30	46	66% / 4%	0 / 12%	2% / 53%	0 / 5%	0 / 2%	32% / 24%
50	66	44% / 3%	0 / 8%	0 / 35%	0 / 5%	0 / 2%	56% / 48%

Roche viser til kliniker og publisert litteratur som støtte for å velge denne modelleringen (13-15).

Det er mulig å velge ekstrapolering basert på studiedata alene uten justering, noe Roche hevder gir usannsynlige anslag. For eksempel vil dette estimere at 55 % er i stand til å sitte etter 10 år (gjennomsnittlig alder 26 år).

Legemiddelverkets vurdering

MFM-32 er et egnet verktøy for å kartlegge motorisk funksjon hos pasienter med nevromuskulære sykdommer i kliniske studier, men brukes i liten grad i klinisk praksis i Norge. I klinisk praksis brukes RULM og HFMSE.. Legemiddelverket har fått innspill fra klinikere på det ikke er gode studiedata fra SUNFISH for å vurdere effekten hos voksne pasienter. Det er biologisk plausibelt at det vil være effekt hos voksne basert på virkningsmekanismen til risdiplam og at det er vist effekt hos barn. Hos voksne forventes ikke en vesentlig forbedring, men stabilisering og mindre effektstørrelse jo eldre pasientene er og jo dårligere motorisk funksjon de har ved behandlingsstart på grunn av at sykdommens natur gir færre nevroner er bevart. SMA type 2 og 3 har ulikt klinisk forløp, og det kan være problematisk at de motoriske milepælene modelleres sammenslått. Studien inkludere ikke pasienter med type 3 som er på et godt motorisk nivå, disse er også aktuelle å behandle i praksis. Det finnes få pasienter som sitter hele tiden uten støtte, og det vil ikke være gunstig for pasienten hvis de må bruke armene mens de sitter. Energibesparing er viktig for pasienten, og det gjør at de fleste av rullestolbrukerne også anbefales å ha støtte. Pasienter med langkommet SMA har også andre typer problemer og for eksempel bevart håndfunksjon til å kunne bruke en joystick vil være kritisk for pasientens uavhengighet.

Legemiddelverket vurderer at modelleringen av de motoriske milepælene ikke nødvendigvis representerer forløpet til pasienter i klinisk praksis og at det er vanskelig å vurdere overførbarheten fra modellen til klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer at den modellerte effekten av risdiplam sannsynligvis er overestimert.

Ventilasjonsstøtte

En studie med 170 pasienter med SMA type 1c-4 viste en sammenheng mellom lungefunksjon og SMA type 1-4 (16). SMA type ble anvendt som proxy for hvilken motorisk milepæl som ble oppnådd. Wadman et al. (17) viste til at i et naturlig forløp vil pasienter med SMA ha færre respiratoriske komplikasjoner med forbedret motorisk funksjon. I modellen til Roche var det en bestemt andel pasienter ved hver motorisk milepæl som ville behøve ventilasjonsstøtte. Dette ble basert på innspill fra kliniske eksperter fra England.

Tabell 13 Andel med ventilasjonsstøtte (elektiv og non-elektiv) med frekvens per modellsyklus for de ulike motoriske stadiene

Resource	Unable to sit		Sitting with support		Sitting without support		Standing		Walking	
	Proportion	Frequency	Proportion	Frequency	Proportion	Frequency	Proportion	Frequency	Proportion	Frequency
Initiation of invasive ventilator support (elective)	43 %	1,33	26 %	0,61	4 %	1,04	10 %	0,17	0 %	0,00
Initiation of invasive ventilator support (non-elective)	14 %	0,17	15 %	0,17	2 %	0,17	0 %	0,17	0 %	0,17

I modellen er det mulig å velge at 50 % av pasientene får ventilasjonsstøtte uavhengig av motorisk funksjon.

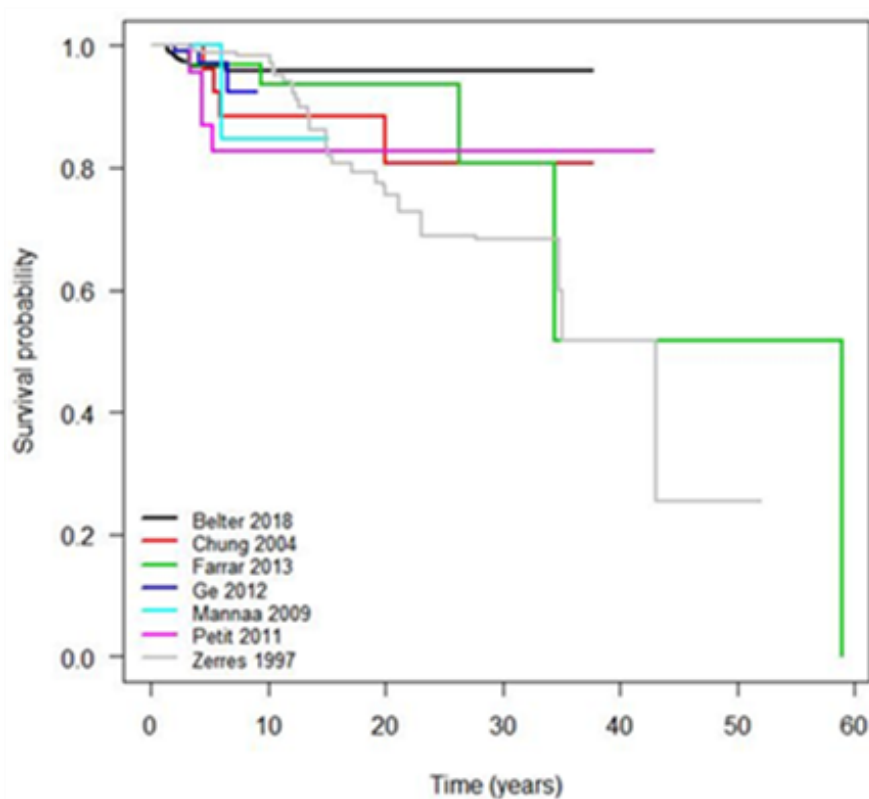
Legemiddelverkets vurdering

Det er rimelig å modellere at en viss andel pasienter vil trenge ventilasjonsstøtte og at bedret motorisk funksjon vil kunne gi mindre behov for ventilasjonsstøtte. Fordi andel med ventilasjonsstøtte varierer med motorisk funksjon, vil det være flere pasienter i BSC med slikt behov ettersom det over tid er flere pasienter i denne armen med lavere motorisk funksjonsnivå. Legemiddelverket vurderer dette som rimelig innenfor oppfølgingstiden for SUNFISH del 2, men det er usikkert hvorvidt andelene er plausible over tid da det ikke finnes langtidsdata for risdiplams effekt. Endringer i antatte andeler av pasienter som har behov for ventilasjonsstøtte ved ulike funksjonsnivåer har imidlertid liten betydning for resultatene av analysen. Legemiddelverket har derfor ikke gjort endringer i disse antagelsene.

Framskrivning av overlevelse

Overlevelse - komparator BSC

Overlevelse ble hentet fra eksterne datakilder fordi det ikke ble registrert dødsfall i SUNFISH del 2. I modellen ble mortalitet håndtert separat for SMA type 2 og type 3. For type 2 ble et litteratursøk for å identifisere helserelaterte nyttevekter hos pasienter med SMA utvidet til å også inkludere forløp og mortalitet for pasienter med SMA type 2. Etter fulltekst litteraturgjennomgang, ble syv studier identifisert som aktuelle da de rapporterte overlevelseskurver for SMA type 2 (18-24). De publiserte kurvene ble digitalisert for generering av pseudo-individuelle pasientdata med Guyots algoritme (25).



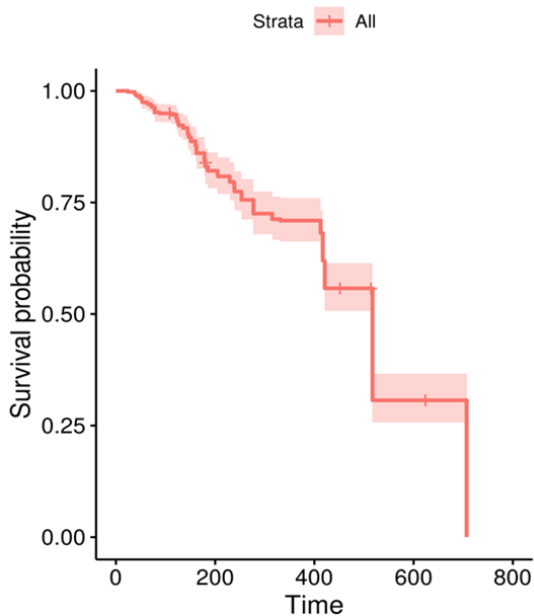
Figur 4 Digitaliserte Kaplan-Meier kurver for overlevelse for SMA type 2 per identifisert studie.

Studien til Belter et al rapporterte høyere overlevelse enn de andre identifiserte studiene. Forfatterne rapporterte mulig bias i studien fordi den anvendte data fra Cure SMA databasen (enrollment bias), og fordi dataene var pasientrapporterte. Roche konsulterte kliniske eksperter for å få anslag på overlevelse for pasienter med SMA type 2 ved BSC. Tabellen under viser disse anslagene sammen med scenarier med og uten studien til Belter et al.

Tabell 14 Anslag på overlevelse SMA type 2 og overlevelse basert på scenario med og uten studien til Belter et al.

Year	Expert focus group	Pooling scenario including all studies	Pooling scenario excluding Belter 2018
15	~85%	92%	84%
30	~60%	87%	71%
50	<30%, >10%	45%	31%

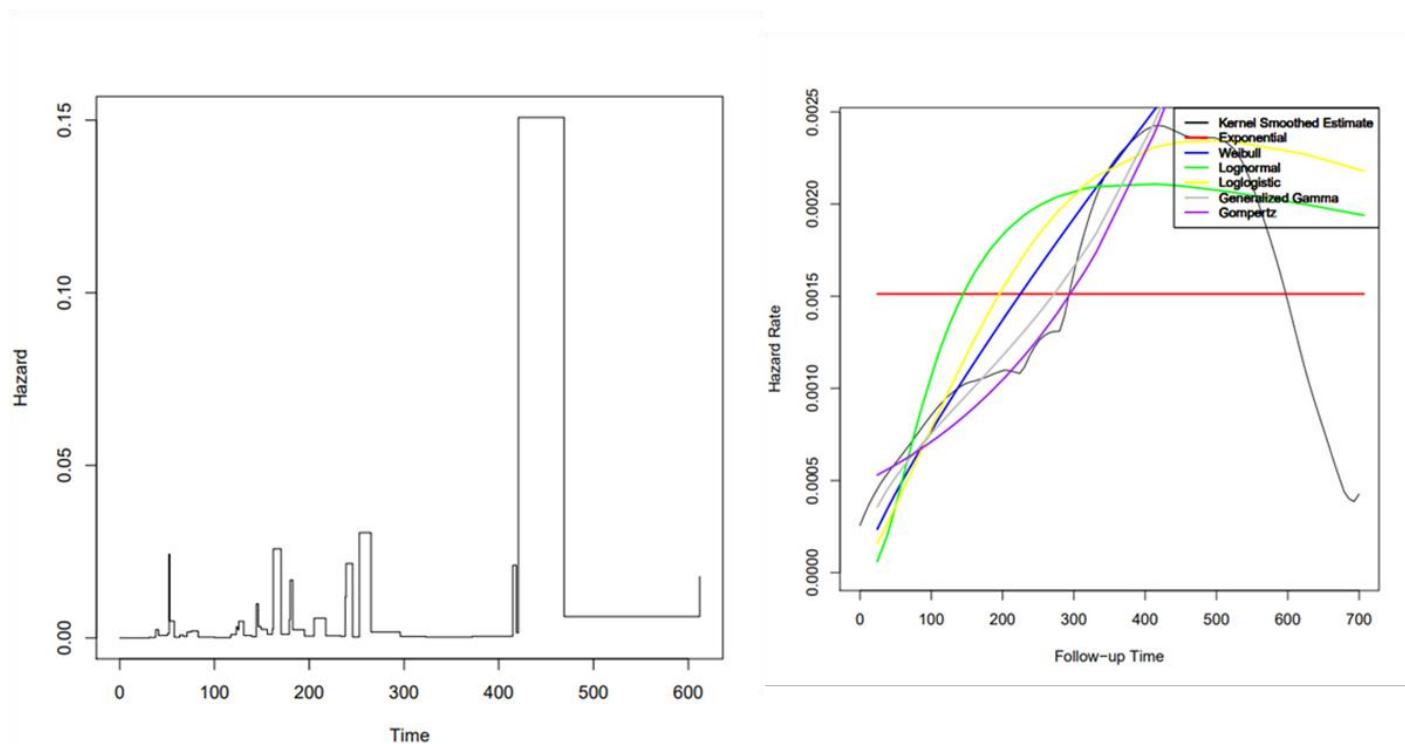
Roche valgte å ekskludere studien til Belter et al. da scenario uten denne gav estimater på overlevelse som var mer i overenstemmelse med klinikernes anslag. De seks resterende studiene ble så sammenslått for å lage én enkelt digitalisert Kaplan-Meier kurve, som vist under.



Figur 5 Kaplan-Meier kurve basert på sammenslåtte pseudo-IPD fra Chung et al. 2004, Farrar et al. 2013, Ge et al. 2012, Mannaa et al. 2009, Petit et al. 2011 and Zerres et al. 1997.

Parametrisering og framskrivning ble gjort og mest plausible kurve valgt basert på statistisk og visuell tilpasning til den digitaliserte Kaplan-Meier kurven, vurdering av hasard, og innspill fra kliniske eksperter for plausibilitet av den ekstrapolerte delen av kurven. Mangel på kliniske studiedata gjorde det nødvendig å anta at populasjonen i den sammenslåtte digitaliserte Kaplan-Meier kurven er representativ for SUNFISH del 2, og at antagelsen om proporsjonal hasard holder.

Roche viste unsmoothed og smoothed hazard for de sammenslåtte digitaliserte Kaplan-Meier-dataene, med plott av hasardsfunksjonen for parametriske kurver i samme figur, som vist i Figur 6.



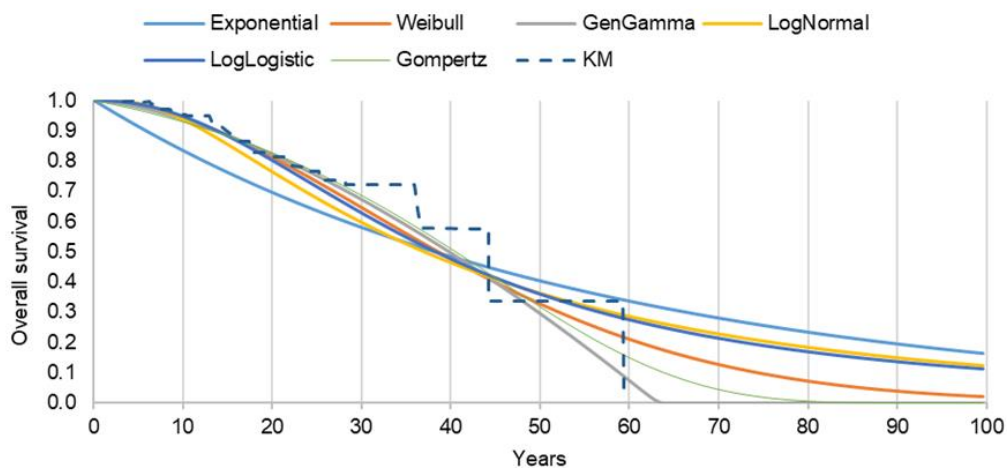
Figur 6 Unsmoothed hasardsplott (venstre) og smoothed hasardsplott med hazard for parametriske kurver (høyre) for overlevelse ved SMA type 2 BSC basert på sammenslåtte digitaliserte Kaplan-Meier-data fra eksterne kilder.

Statistisk tilpasning er vist i tabellen under og de ulike parametriske kurvenes visuelle tilpasning i Figur 7.

Tabell 15 Statistisk tilpasning av ulike parametriske kurver til sammenslåtte Kaplan-Meier data for overlevelse ved SMA type 2

Parametric distribution	AIC (rank)	BIC (rank)
Exponential	3434.1 (6)	3438.2 (6)
Weibull	3338.0 (3)	3346.1 (3)
Log-normal	3376.9 (5)	3385.1 (5)
Generalised gamma	3314.2 (1)	3326.5 (1)
Log-logistic	3363.9 (4)	3372.1 (4)
Gompertz	3328.0 (2)	3336.1 (2)

AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion



Figur 7 Sammenslåtte digitaliserte Kaplan-Meier data for overlevelse ved SMA type 2 med undersøkte parametriske kurver

Roche beskrev at generalisert gamma var best tilpasset vurdert ut fra statistisk tilpasning, fulgt av Gompertz og Weibull. Visuell tilpasning indikerte at Gompertz, Weibull og generalisert gamma var best tilpasset. Roche valgte Gompertz som framskrivning i sin basecase med Weibull som scenario basert på innspill fra kliniske eksperter på plausibel langtidsoverlevelse for pasienter med SMA type 2.

Overlevelse for pasienter med SMA type 3 ble basert på litteraturen, antatt lik normalbefolkningen, og dødelighetsestimater ble basert på tall fra Statistisk sentralbyrå for 2019 (SSB 2019). Roche modellerte videre at pasienter med SMA type 2 som oppnådde de motoriske milepælene stående eller gående fikk bedre overlevelse og skiftet over til overlevelsesestimater fra SSB 2019.

Overlevelse – intervensjon risdiplam

Under antagelsen om proporsjonal hasard antok Roche at behandling med risdiplam ville øke overlevelsen for pasienter med SMA type 2 tilsvarende en Hasard Ratio (HR) på 0,75. Roche henviser til metodevurderingen av nusinersen i NICE (TA588) der tilsvarende HR mellom nusinersen og BSC ble anvendt for estimering av overlevelse.

Legemiddelverkets vurdering

Det ble ikke registrert dødsfall i studien SUNFISH del 2, hverken i ITT populasjonen eller subgruppen over 12 år med SMA type 2 og 3. For type 3 har Roche antatt at dødeligheten er som hos normalbefolkningen, med støtte i litteraturen (26). Klinikere har gitt innspill på at ikke alle pasienter med type 3 har normal forventet levetid, at dårlig rygg og ventilasjonsstøtte kan forkorte livet. Legemiddelverket vurderer derfor at overlevelsen for type 3 kan være overestimert.

For SMA type 2 hentet Roche data fra eksterne kilder for å framskaffe overlevelsesdata for BSC. Roche sin beskrivelse av søk etter eksterne data, digitalisering av Kaplan-Meier data og parametrisering og framskrivning av digitaliserte data er transparent og følger litteraturen på området. Guyots algoritme for digitalisering av Kaplan-Meier data og generering av pseudo IPD har vist god nøyaktighet, men også at presisjonen blir dårligere når det mangler informasjon om totalt antall hendelser og antall pasienter at risk ved flere tidspunkter enn ved starten av studien/oppfølgingstiden (25). Det var likevel ganske god

overenstemmelse mellom de genererte dataene og de publiserte. Presisjonen er likevel påvirket av at fire av studiene var små og at ingen studier viste antall pasienter at risk. Legemiddelverket vurderer at dette er en kilde til unøyaktighet i estimatene for langtidsoverlevelse i BSC. Overlevelsen har økt over tid når man sammenlikner den eldste studien (Zerres 1997) med den nyeste (Belter 2018), og det er svært sparsomt med data utover 30 år. Studien varierte også med hensyn på om de rapporterte overlevelse ut fra pasientenes alder eller etter sykdomsvarighet. De eldre studiene kan ha stor innvirkning på sammenslått overlevelse og dermed kan BSC være underestimert. Fordi det modelleres en HR for risdiplom i forhold til BSC vil dette trolig likevel få mindre betydning for inkrementell overlevelse modellert over tid.

Studiene varierer med hensyn på hvor de er gjennomført og spenner over en 20 årsperiode, noe som gir stor variasjon i pasientpopulasjonenes støttebehandling. Oppfølgingstiden varierer, og den studien med lengst oppfølgingstid (nesten 60 år) er liten (Farrar 2013, n=31) og får stor innflytelse på langtidsestimatet i det sammenslåtte datasettet. Det var begrenset rapportering av pasientkarakteristika. I tillegg var ikke dette randomiserte kliniske studier, men retrospektive studier av sykehusdatabaser.

Tabell 16 Oversikt over studienes rapporterte overlevelse for SMA type 2

Publication	Belter 2018 (25)	Chung 2004 (26)	Farrar 2013 (27)	Ge 2012 (28)	Mannaa 2009 (29)	Petit 2011 (30)	Zerres 1997 (24)
Data source, territory	Cure SMA database, US	Neuromuscular clinic, Hong Kong	Specialised adult/paediatric neuromuscular clinic, Australia	Paediatric Institute, China	Cincinnati Children's Hospital Medical Center, USA	Lille and Toulouse University Hospitals, France	German/Polish hospitals (collaborative database)
SMA II, N	635	26	31	105	13	23	240
SMA II patient characteristics	<ul style="list-style-type: none"> • Female, 298 (31.9%) • Mean age at diagnosis (SD), 22.1 (28.6) months Current age: <ul style="list-style-type: none"> • <5 years, 267 (35.4%) • 6-10 years, 218 (52.3%) • 11-15 years, 23 (40.6%) • 16-20 years, 14 (31.1%) • 21-29 years, 15 (30.0%) • 30-39 years, 10 (58.8%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Female, 17 (65%) • Mean age at onset (SD), 11.5 (7.0) months 	<ul style="list-style-type: none"> • Female, 15 (48%) • Mean age at onset (SD), 11.7 (4.1) months 	<ul style="list-style-type: none"> • Female, 43 (41%) • Mean age at onset (SD), 8.7 (3.8) months • Mean age at first visit (SD), 12.8 (10.0) months Mean age at diagnosis (SD), 23.0 (15.0) months 	<ul style="list-style-type: none"> • Female, 8 (62%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mean age at onset, 11.0 months Brainstem involvement (57%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Female, 122 (51%)
Approximate follow-up time*	452 months (age)	38 years (disease duration)	58 years (age)	110 months (age)	15 years (disease duration)	510 months (disease duration)	50 years (age)

Abbreviations: SD, standard deviation; SMA, spinal muscle atrophy. * As indicated by the survival curves.

Fordeling mellom kjønnene var om lag som i SUNFISH del 2 subgruppe 12-25 år. Alder ved diagnose og alder ved sykdomsdebut varierte fra 8,7 til 22,1 måneder. Legemiddelverket vurderer at pasientpopulasjonen i den genererte BSC-armen for SMA type 2 ikke kan vurderes tilstrekkelig for sammenliknbarhet og representativitet i forhold til SUNFISH del 2 subgruppe 12-25 år. Dermed er det stor usikkerhet i overlevelsesestimaterne for SMA type 2 i modellen. Lenger oppfølging av pasientene i SUNFISH vil kunne gi informasjon om overlevelsen, men vil måtte følges opp svært lenge.

Modelleringen antar proporsjonal hasard mellom BSC og risdiplom armene, og HR 0,75 basert på NICE sin vurdering av nusinersen. Legemiddelverket vurderer at proporsjonal hasard mellom ingen aktiv

behandling og en SNM2-modulerende behandling ikke er sannsynlig. Hvordan effekten av behandling med risdiplam på overlevelse vil endres over tid er imidlertid ikke kjent. Størrelsen på inkrementell overlevelse i klinisk praksis er heller ikke kjent. Anslaget på 0,75 i vurderingen av nusinersen var basert på klinikerinnspill, men de hadde også anslått en stor variasjon i overlevelsesanslag (fra 0,5 til 1) noe som indikerer høy grad av usikkerhet. Endring av HR for risdiplam i modellen til Roche mellom 0,5 og 1 gir relativt sett mindre endring i modellens resultat. Legemiddelverket vil vise dette i scenarioanalyser.

Roche sitt valg av Gompertz kurve for framskrivning av BSC i modellen vurderes som rimelig selv om Legemiddelverket vurderer at generalisert gamma kanskje er bedre tilpasset de foreliggende dataene. Estimerer for langtidsoverlevelse varierer en del for de ulike kurveframskrivningene fra det mest konservative med generalisert gamma med 4 % i live ved 60 år til mer optimistiske prediksjoner med noe over 30 % i live ved 60 år. I modellen til Roche fører en endring av kurve fra den mest konservative til den mest optimistiske til en relativt sett liten endring i modellens resultat, og Legemiddelverket legger derfor mindre vekt på valg av kurve, men viser dette i scenarioanalyser.

Oppsummert mener Legemiddelverket at modelleringen av overlevelse for SMA type 2 er svært usikker og ikke mulig å vurdere plausibiliteten. Type 3 overlevelse kan være overestimert.

3.4.1.1 Oppsummering effektmodellering

Legemiddelverket har vurdert effektmodelleringen og aksepterer valgene i modellen. Effektmodelleringen har flere antagelser som påpekes her og som ikke automatisk kan godtas i andre metodevurderinger:

- Studiens svært korte oppfølgingstid gjør at framskrivning av effekt er tilnærmet umulig å vurdere om er klinisk plausibel
- Type 2 og 3 SMA er slått sammen i modellen med unntak av for overlevelse. Siden de to typene SMA har ulik utvikling over tid vil ikke sammenslått modellering være representativt for noen av dem hver for seg hverken for motoriske milepæler eller overlevelse.
- Effektdataene som benyttes i modellen er basert på en annen pasientpopulasjon enn det som omfattes av denne metodevurderingen. Effektdata i modellen er basert en subgruppe fra SUNFISH for pasienter fra 12-25 år, mens denne metodevurderingen omfatter voksne pasienter over 18 år og barn med type 3b (> 3 år).
- Det finnes ikke studiedata for totaloverlevelse eller ventilasjonsfri overlevelse
- Overlevelse for type 2 er hentet fra litteratur og ikke automatisk overførbar til det man kunne forvente fra klinisk praksis i dag.
- Ventilasjonsfri overlevelse er hentet fra litteratur og ikke automatisk overførbar til det man kunne forvente fra klinisk praksis i dag.

Endringer i modell-input for effekt gir relativt sett små endringer i resultatet av den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket belyser derfor bare noen scenarier med endret effektinput da det er andre faktorer som har svært mye større innvirkning på resultatet og resultatets størrelsesorden totalt sett.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkningsdata ble sammenslått for alle pasienter i FIREFISH del 1 og 2 (Type 1), SUNFISH del 1 og 2 (type 2 og 3) og JEWELFISH (type1, 2 og 3), til sammen 467 pasienter hvor 465 hadde fått minst en dose risdiplam. Alle pasientene hadde fått minst 78,5 % av antall foreskrevne doser, og median doseintensitet var 100 %. I tabellen under er uønskede hendelser oppsummert.

Tabell 17 Oversikt over uønskede hendelser for behandling med risdiplam, sammenslått datasett

n, (%)	Type 1 n=77	Type 2 and Type 3 n=388	All Patients N=465
Total number of people with at least one AE	72 (93.5)	321 (82.7)	393 (84.5)
Total number of AEs, n	532	2479	3011
Total number of deaths	7 (9.1)	0	7 (1.5)
Total number of people withdrawn from study due to an AE	0	0	0
Total number of people with at least one			
AE with fatal outcome	6 (7.8)	0	6 (1.3)
Serious AE	42 (54.5)	61 (15.7)	103 (22.2)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	1 (1.3)	0	1 (0.2)
Serious AE leading to dose modification/treatment interruption	2 (2.6)	13 (3.4)	15 (3.2)
Related serious AE			
AE leading to withdrawal from treatment	1 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.4)
AE leading to dose modification/interruption	1 (1.3)	0	1 (0.2)
Related AE	3 (3.9)	30 (7.7)	33 (7.1)
Related AE leading to withdrawal from treatment	9 (11.7)	56 (14.4)	65 (14.0)
Related AE leading to dose modification/interruption	0	0	0
Grade 3–5 AE	0	1 (0.3)	1 (0.2)
	35 (45.5)	53 (13.7)	88 (18.9)

Vanligste rapporterte bivirkninger (≥ 10 per 100 person år) var hodepine, feber, øvre luftveisinfeksjon og nasofaryngitt.

Hos SMA-pasienter med senere sykdomsdebut er de vanligste bivirkningene som ble observert i kliniske studier feber (21,7 %), hodepine (20,0 %), diaré (16,7 %) og utslett (16,7 %).

Innsendt helseøkonomisk modell

Det ble ikke inkludert bivirkningsdata i modellen fordi forekomsten relatert til behandling i både SUNFISH og FIREFISH var lav (< 5 %).

Legemiddelverkets vurdering

Gitt de bivirkningene som er rapportert for risdiplam, antar Legemiddelverket at eventuelle kostnader og påvirkning på livskvalitet knyttet til disse bivirkningene vil ha lite å si for resultatet av den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket godtar derfor at bivirkninger ikke er inkludert i analysen i dette tilfellet.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Det er innsendt dokumentasjon for helserelatert livskvalitet for både pasienter og pårørende.

For pasienter:

Data på helserelatert livskvalitet (HRQoL) for pasientene ble samlet inn med EQ-5D-5L i SUNFISH. Dataene ble konvertert til EQ-5D-3L ved metoden til van Hout et al. (27), og verdsatt med britisk tariff. Roche hevder at de helserelaterte livskvalitetsdataene fra SUNFISH mangler differensiering mellom de ulike helsestadiene som benyttes i den helseøkonomiske modellen, og også validitet sammenliknet med verdiene fra metodevurderingen av nusinersen (10).

Roche har også gjort et systematisk litteratursøk i august 2019 for å identifisere andre relevante kilder for HRQoL hos pasienter med SMA. Følgende 5 kilder ble av Roche vurdert å være relevante for denne metodevurderingen (for mer detaljert beskrivelse av studiene, se appendiks 1):

- Lloyd et al fra 2019 (28)
- Lopez-Bastida et al fra 2017 (29)
- Malone et al 2019 (30)
- Sampson et al 2018 (31)
- Thompson et al 2017 (32) –

For pårørende:

Roche har inkludert hvordan HRQoL for pårørende påvirkes av SMA i den helseøkonomiske analysen. Data er hentet fra flere kilder:

- en studie på sykdomsbyrde forbundet med SMA utført av Roche hvor HRQoL for pårørende ble målt med EQ-5D (33)
- studien til Lopez-Bastida et al (29)
- nyttevekter anslått for den generelle befolkningen i England av Ara et al fra 2010 (34)

Innsendt helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen antas det ulike nyttevekter knyttet til helsestadiene i modellen. Helsestadiene er definert etter motoriske milepæler og død (se kapittel 4.1). Nytttevektene i modellen er ikke aldersjustert, og de antas dermed å være konstante over tidsperspektivet på 80 år.

For pasienter:

I modellen kan man velge nyttevekter basert på antagelsene som lå til grunn for National Institute for Care and Excellence (NICE) sin vurdering av innføring av nusinersen for SMA i England (TA588 (35)), eller nyttevekter basert på EQ-5D-data fra SUNFISH. Av studiene som ble identifisert i litteratursøket er det kun studien til Lloyd et al som er inkludert i modellen, som er den samme som ble benyttet i TA588. Roche har ikke begrunnet hvorfor de andre kildene for nyttevekter ikke er inkludert.

I TA588 ble studien til Lloyd et al benyttet til å anslå nyttevekter i firmaet sitt basecase. Etter en kritisk vurdering av innsendt dokumentasjon i TA588 ble det anbefalt alternative nyttevekter basert på innspill fra kliniske eksperter. Nytttevektene som ble vurdert i TA588 er vist i tabellen under.

Tabell 18: Nytttevekter brukt i TA588

	Lloyd et al	Kliniske eksperter
Helsestadie	Nytttevekt	Nytttevekt
Ikke sittende	-0,17	0,35
Sittende med støtte	0,04	0,60
Sittende uten støtte	0,04	0,60
Stående (med og uten støtte)	0,55	0,80
Gående (med og uten støtte)	0,55	0,80
Død	0	0

I en nylig publisert vurdering av NICE i forbindelse med innføring av risdiplam i England (TA755) ble nyttevektene basert på innspill fra klinikere fra TA588 lagt til grunn (36). Roche har derfor brukt disse nyttevektene i sin basecase analyse.

I modellen kan man også velge nyttevekter basert på målinger med EQ-5D fra SUNFISH. Disse er vist i Tabell 19.

Tabell 19: Nytttevekter fra SUNFISH målt med EQ-5D

Helsestadie	Nytttevekt
Ikke sittende	0,095
Sittende med støtte	0,095
Sittende uten støtte	0,11
Stående (med og uten støtte)	0,17
Gående (med og uten støtte)	0,25
Død	0

Roche hevder at EQ-5D er et lite egnet måleinstrument hos pasienter med redusert mobilitet. Dette er også konklusjonen fra en kunnskapsoppsummering utført av Bray et al fra 2020 (37). Roche har også konsultert kliniske eksperter som vurderte at nyttevektene fra SUNFISH ikke var klinisk plausible. Likevel har Roche inkludert et nyttetap for pasienter med alvorlig skoliose og pasienter med behov for ventilasjonsstøtte basert på data fra SUNFISH i modellen. Nyttetapet for pasientene er antatt å være

på -0,085 og -0,070 for henholdsvis pasienter med alvorlig skoliose og pasienter med behov for ventilasjonsstøtte.

For pårørende:

I modellen kan man velge nyttevekter for pårørende basert på sykdomsbyrdestudien til Roche eller studien til Lopez-Bastida et al. kombinert med anslåtte nyttevekter for den generelle befolkningen i England fra Ara et al⁶. De anslåtte nyttevekter basert på disse to kildene er vist i Tabell 20.

Tabell 20: *Nyttevekter for pårørende i modellen*

	Roche (sykdomsbyrdestudie)	Bastida et al/Ara et al
Helsestadie	Nyttevekt	Nyttevekt
Ikke sittende	0,75	0,48
Sittende med støtte	0,74	0,61
Sittende uten støtte	0,74	0,74
Stående (med og uten støtte)	0,72	0,86
Gående (med og uten støtte)	0,75	0,86
Død	0	0

Roche har benyttet nyttevekter basert på Lopez-Bastida et al./Ara et al. i sin basecaseanalyse. Roche begrunner dette med å hevde at Lopez-Bastida et al. ble brukt i Legemiddelverkets metodevurdering av nusinersen. For mer om Legemiddelverkets vurdering av studien til Lopez-Bastida henvises det til metodevurderingen av nusinersen fra 2017(38). I tillegg har Roche konsultert kliniske eksperter som mener nyttevekter basert på Lopez-Bastida et al./Ara et al. virker mer realistiske enn nyttevektene målt med EQ-5D i sykdomsbyrdestudien til Roche. Dette er begrunnet med at de mener det er plausibelt å anta at HRQoL vil være lavere for pårørende til pasienter med lavere motorisk funksjonsnivå sammenlignet med pårørende til pasienter med et høyere mobilitetsnivå.

Modelleringen av HRQoL for pårørende er basert på en addisjonsmetode, som summerer antall vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pasient og pårørende. Basert på sykdomsbyrdestudien til Roche er det antatt at hver pasient har 2,2 pårørende.

Legemiddelverkets vurdering

Nyttevektene i den helseøkonomiske modellen var i utgangspunktet ikke aldersjustert. Legemiddelverket etterspurte derfor en oppdatert modell der nyttevektene var aldersjustert. Roche ville imidlertid ikke levere dette da de mente dette ville introdusere ytterligere usikkerhet i analysen. Legemiddelverket mener at dette ikke er spesielt for denne saken, og at aldersjustering av nyttevekter bør gjøres på lik linje i denne saken som i andre metodevurderinger. Uten aldersjustering vil nyttevektene som antas i modellen være like for eksempelvis en pasient på 16 år og en pasient på 90 år i samme helsestadium, noe som er lite klinisk troverdig. Legemiddelverket har derfor aldersjustert nyttevekter i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer (39).

⁶ For pasienter med høyt mobilitetsnivå (stående med og uten støtte og gående med og uten støtte) antas en nyttevekt tilsvarende som den generelle befolkningen.

For pasienter:

Legemiddelverket støtter Roche sin vurdering av at måling av HRQoL med EQ-5D hos pasienter med redusert mobilitet er problematisk, og at resultatene fra SUNFISH virker lite klinisk plausible.

Legemiddelverket har derfor lagt til grunn samme nyttevekter som Roche i sitt hovedscenario⁷. Resultater basert på de andre kildene for nyttevekter henholdsvis Lloyd et al og studiedata fra SUNFISH er vist som scenarioanalyser i kapittel 4.2.3. Legemiddelverket mener det er særdeles stor usikkerhet knyttet til både nyttevektene som benyttes i modellen og også om nyttevektene som benyttes er representative for pasientene som omfattes av denne metodevurderingen. Usikkerheten skyldes i stor grad følgende faktorer:

- Nyttevektene som benyttes i modellen er ikke pasientrapporterte, men basert på andres vurderinger (dvs. klinikere som proxy for pasientene). Dette kan være hensiktsmessig når man skal estimere HRQoL hos små barn, men pasientene som omfattes av denne metodevurderingen ville vært i stand til å vurdere egen HRQoL.
- Nyttevektene som antas i modellen er basert på en annen pasientpopulasjon enn det som omfattes av denne metodevurderingen. Nyttevektene som benyttes er anslått for barn, mens denne metodevurderingen omfatter voksne pasienter med SMA. I hvilken grad nyttevekter anslått for barn er overførbare til voksne pasienter er vanskelig å vurdere.

Legemiddelverket mener at nyttetapet ved alvorlig skoliose og ventilasjonsstøtte sannsynligvis er inkludert i nyttevektene som benyttes i modellen, og at inklusjon av disse vil føre til dobbelttelling av nyttetap. Legemiddelverket har derfor ikke inkludert et ekstra nyttetap for pasienter med alvorlig skoliose og pasienter med ventilasjonsstøtte.

For pårørende:

Roche hevder at Legemiddelverket modellerte nytte for pårørende i metodevurderingen av nusinersen fra 2017. Dette er ikke riktig. Fra metodevurderingen av nusinersen står det følgende: *«Legemiddelverket godtar ikke metoden Biogen har brukt for å modellere nytte for omsorgspersoner, men mener det skjønnsmessig bør legges vekt på at omsorgspersoner kan få en bedre helse relatert livskvalitet ved forbedring av helsetilstanden til pasientene»*.

For at nytte for pårørende skal kvantifiseres og modelleres i metodevurderinger stilles det tilsvarende krav til dokumentasjon av HRQoL som for pasienter. Fra Legemiddelverkets retningslinjer står det: *«I tilfeller der det er god grunn til å forvente vesentlige endringer i de pårørendes helse relaterte livskvalitet, men hvor det ikke foreligger god dokumentasjon, kan dette diskuteres, men da ikke inkluderes i kostnad-effekt brøken»* (39).

Som i metodevurderingen av nusinersen mener Legemiddelverket fortsatt at SMA er en sykdom som påvirker nytte for de pårørende, også for voksne pasienter, og at de kan få bedre HRQoL dersom helsetilstanden til pasientene forbedres. Samtidig mener Legemiddelverket at det ikke er godt nok dokumentert i hvilken grad behandling med risdiplam påvirker HRQoL hos pårørende. Dokumentasjonen som foreligger er basert på undersøkelser hos pårørende der pasientene er små barn. Legemiddelverket

⁷ Dette ble også benyttet av NICE i metodevurderingen av risdiplam i England

mener det er lite sannsynlig at resultatene fra disse studiene er overførbare til pårørende for voksne pasienter som har vesentlig forskjellig omsorgsbehov sammenlignet med små barn. Sykdomsbyrdestudien som Roche utførte viste i tillegg liten forskjell i HRQoL hos pårørende mellom de ulike helsetilstandene som benyttes i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket vurderer derfor at hensynet til pårørende er relevant å ta hensyn til ved beslutning, men at datagrunnlaget ikke er godt nok til at dette kan kvantifiseres i en kostnad-per-QALY analyse. Legemiddelverket har derfor ikke inkludert nytte for pårørende i sitt hovedscenario. Denne parameteren har imidlertid meget stor betydning for resultatene, og Legemiddelverket viser resultater både med og uten nytte for pårørende i Roche sitt basecase, for å illustrere dette. I den nylig publiserte metodevurderingen av risdiplam utført av NICE i England ble det konkludert med følgende: «*The committee concluded that it should consider carer utility in its decision making but that quantifying caregiver utility was extremely difficult*» (36).

Oppsummering:

Legemiddelverket har endret følgende antagelser vedrørende nyttevekter i sin hovedanalyse:

- Ekskludert nyttegevinst for pårørende.
- Ekskludert ekstra nyttetap for pasienter med alvorlig skoliose og pasienter med behov for ventilasjonsstøtte
- Inkludert aldersjustering av nyttevekter i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

Legemiddelverket mener det er særdeles stor usikkerhet knyttet til både nyttevektene som benyttes i modellen og også om nyttevektene som benyttes er representative for pasientene som omfattes av denne metodevurderingen.

4 ØKONOMISK ANALYSE

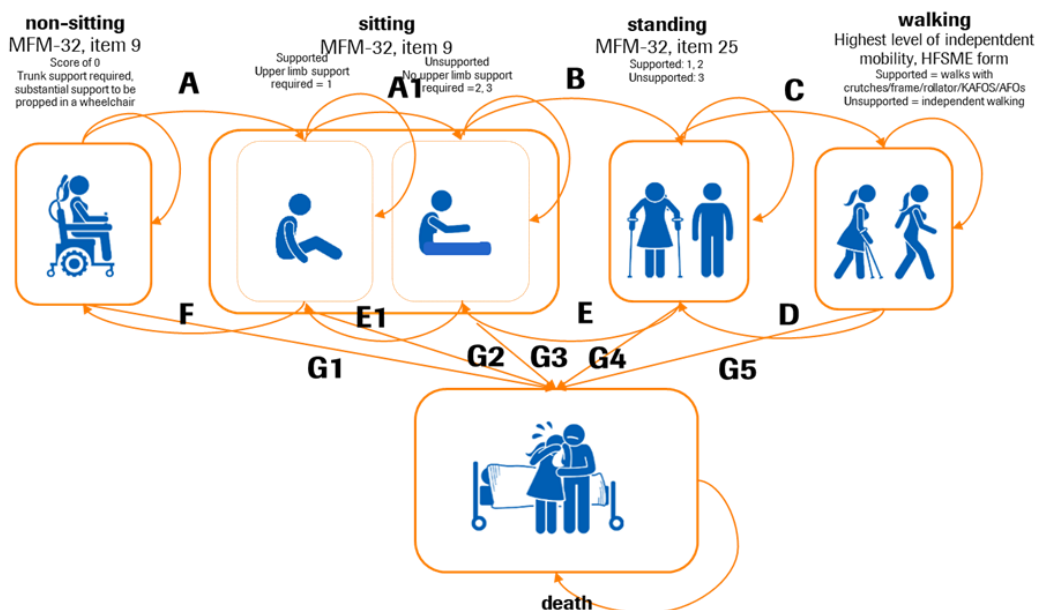
I den helseøkonomiske analysen sammenlignes behandling med risdiplom med støttebehandling (BSC). Analysen er basert på en modell som sammenligner kostnader og utfallene kvalitetsjusterte leveår (QALY) og leveår (LY) mellom behandlingsalternativene. Resultater fra analysen er presentert ved inkrementell kostnadseffektivitets ratio (IKER), dvs. merkostnad per vunne QALY og merkostnad per vunne LY.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Modellen er en Markovmodell med fem helsestadier bestående av de motoriske milepælene ikke sittende, sittende med støtte, sittende uten støtte, stående (med eller uten støtte), gående (med eller uten støtte) og død. Helsestadiene relatert til motoriske milepæler er definert etter det primære endepunktet i SUNFISH (MFM-32) og det sekundære endepunktet HFSME som vist i tabellen under.

Modellstrukturen er vist i Figur 8.



Figur 8 Modellstruktur

Det er beregnet overgangssannsynligheter mellom alle helsestadiene i modellen, representert ved pilene i Figur 8. Overgangssannsynlighetene mellom de motoriske milepælene er basert på studiedata fra SUNFISH. Dødelighet er modellert separat med en antagelse om at pasienter med SMA type 3 har en forventet levealder tilsvarende som den generelle befolkningen, mens dødeligheten for pasienter med SMA type 2 er basert på en studie fra Tyskland/Polen fra 1997 (40). Modellen tillater ikke Stadiene i modellen er gjensidig utelukkende og pasienter som for eksempel kan gå er også i stand til å stå pasienter å forflytte seg mellom stadier som ikke er tilstøtende, det vil si «hoppe over» et stadium.. Pasientene blir i slike tilfeller kun tilordnet helsestadiet med høyest mobilitetsnivå. I modellen starter pasientene med pasientkarakteristikk basert SUNFISH del 2, subgruppe 12 – 25 år som vist i Tabell 8 (kapittel 3.1). I løpet

av hver syklus i modellen (satt til en måned), vil pasientene bli værende i samme helsestadium, gå over til et helsestadium med bedre eller dårligere motorisk funksjon eller død.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er særdeles høy usikkerhet knyttet til resultatene av modellen fordi effektdataene som benyttes i modellen er basert på en annen pasientpopulasjon enn det som omfattes av denne metodevurderingen. Effektdata i modellen er basert en subgruppe fra SUNFISH for pasienter fra 12-25 år, mens denne metodevurderingen omfatter voksne pasienter over 18 år og barn med type 3b (>3 år). Som beskrevet i kapittel 3.4.1 mener klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med at data fra SUNFISH er lite egnet til å si noe om effekten av risdiplam hos voksne med SMA. I hvilken grad resultatene fra modellen er representative for denne pasientpopulasjonen er derfor særdeles usikkert. I forbindelse med tidligere metodevurderinger av behandlinger av SMA er det konkludert med at tidlig start på behandling er avgjørende for å oppnå best mulig effekt. Dette var også et viktig element for at screening for SMA ble inkludert i nyfødtscreening-programmet. Behandlingsstart hos voksne pasienter kan derfor være forbundet med dårligere effekt enn det som er vist i subgruppen fra SUNFISH. Dersom dette er tilfellet, vil modellen overestimere nytten av behandling med risdiplam. Til tross for den høye usikkerheten knyttet til om modellresultatene er overførbare til pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis, har Legemiddelverket valgt å benytte modellen, da dette ble vurdert som et bedre beslutningsgrunnlag i denne saken enn å ikke benytte modellen i det hele tatt. Tilsvarende helseøkonomisk modell ble forøvrig også benyttet i forbindelse med vurderingen av risdiplam i England. Til tross for svakheter ved modellen vurderte NICE at modellen var egnet som beslutningsgrunnlag, men med krav om senere oppdateringer (36).

4.1.1 Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske analysen er utført i et utvidet helsetjenesteperspektiv. Modellen har en tidshorisont på 80 år, der nytte og kostnader diskonteres med en årlig diskonteringsrate på 4 % de første 40 årene. Fra år 40-74 benyttes det en diskonteringsrate på 3 %, mens det fra år 75 og utover benyttes en diskonteringsrate på 2 %.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektiv, tidshorisont og diskonteringsrater er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

4.1.2 Kostnader

Innsendt dokumentasjon

Følgende kostnader er inkludert i den helseøkonomiske modellen:

- Legemiddelkostnader ved behandling med risdiplam
- Helsetjenestekostnader

Legemiddelkostnader ved behandling med risdiplam:

Legemiddelkostnaden for risdiplam i den helseøkonomiske analysen er basert på priser uten merverdiavgift. Dosering er basert på preparatomtalen, og det antas at alle pasientene får en dosering på 5 mg risdiplam per dag⁸. For en flaske med risdiplam pulver til mikstur (oppløsning 0,75 mg/ml, totalt 60 mg risdiplam) er apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) satt til 84 601 NOK uten mva. Dette tilsvarer en årskostnad per pasient ved behandling med risdiplam på ca. 2,7 millioner NOK når legemiddelprisen er basert på AUP uten mva. Gjennom prisforhandlinger mellom Roche og Sykehusinnkjøp HF har prisen på risdiplam blitt redusert. Denne prisavtalen er imidlertid konfidensiell.

Basert på data fra SUNFISH er det, i modellen, lagt til grunn en gjennomsnittlig relativ doseintensitet på 97,5 %. Det er ikke tatt hensyn til eventuelle stoppregler ved behandling med risdiplam, og kostnader forbundet med legemiddelsvinn er heller ikke inkludert.

Siden behandling med risdiplam administreres hjemme er det ikke inkludert tids- eller reisekostnader forbundet med behandling med risdiplam.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelsvinn er ikke inkludert i analysen. I modellen antas det at pasientene får 60 mg risdiplam ut av en flaske risdiplam (12 doser). Ifølge Legemiddelverkets beregninger vil en det være en liten rest igjen per flaske når pasientene har fått 12 doser. Dersom det forekommer noe svinn i klinisk praksis mener Legemiddelverket at de fleste pasientene likevel vil få 12 doser ut av en flaske. Samtidig er den gjenværende resten per flaske etter 12 doser såpass liten at Legemiddelverket antar det som lite sannsynlig at dette vil bli benyttet ved neste dosering. Legemiddelverket har derfor akseptert at det ikke er tatt hensyn til legemiddelsvinn i analysen. Legemiddelverket har også akseptert de øvrige antagelsene som ligger til grunn for legemiddelkostnadene ved behandling med risdiplam.

Helsetjenestekostnader:

Helsetjenestekostnadene inkluderer kostnader for pasientene forbundet med sykehusinnleggelser, legekonsultasjoner hos spesialist, tester og undersøkelser, kirurgiske inngrep og medisinsk utstyr.

I modellen kan man velge helsetjenestekostnader basert på to ulike kilder:

- En studie fra Sverige fra 2019 av Zuluaga-Sanchez et al (41). Roche utførte et litteratursøk etter studier relatert til kostnader og ressursbruk for pasienter med SMA. Det ble identifisert 2 447 artikler. Av disse ble kun studien til Zuluaga-Sanchez et al fra 2019 vurdert av Roche å være relevant i en norsk setting.
- Kostnader hentet fra metodevurderingen av nusinersen i England fra 2019 (35). Kostnadene er basert på innspill fra kliniske eksperter fra 9 ulike sentre i England som behandler pasienter med SMA.

Kostnadene som benyttes i modellen er omgjort til NOK og beregnet for de ulike helsestadiene i modellen. Antatte gjennomsnittlige helsetjenestekostnader per syklus i modellen, basert på de to kildene, er vist i Tabell 21.

⁸ Dette er anbefalt dosering for pasienter over 2 år og med kroppsvekt over 20 kg.

Tabell 21: Gjennomsnittlige helsetjenestekostnader per syklus i modellen (kilde: Roche)

Health state	TA588 Total costs per cycle (NOK)	Zuluaga-Sanchez et al. Total costs per cycle (NOK)
Not sitting	147 285	173 126
Sitting with support	147 285	173 126
Sitting without support	67 894	129 089
Standing	21 629	32 272
Walking	21 629	32 272

I basecaseanalysen har Roche valgt å basere helsetjenestekostnadene på studien til Zuluaga-Sanchez et al. Dette er begrunnet med at kostnadene er i samme størrelsesorden som det som ble antatt i forbindelse med metodevurderingen av nusinersen fra 2017, og at helsetjenestekostnadene som ble benyttet i TA588 ble kritisert for å være for lave.

Legemiddelverkets vurdering

Fra tidligere metodevurderinger har det vist seg å være vanskelig å finne presise anslag for helsetjenestekostnader forbundet med behandling av SMA. Helsetjenestekostnadene som ble inkludert i kostnad-per-QALY analysen av nusinersen ble ikke validert av Legemiddelverket, men klinikere anslo at kostnadene ikke virket urimelige. Roche har valgt andre kilder for helsetjenestekostnader enn det som ble brukt i metodevurderingen av nusinersen. Dette ble gjort for å kunne anslå ulike kostnader i det forskjellige helsestadiene i modellen. Roche valgte å basere helsetjenestekostnadene i sin basecase analyse på studien til Zuluaga-Sanchez et al. fra Sverige, blant annet fordi dette gir kostnadsestimater som er på nivå med kostnadene som ble benyttet i metodevurderingen av nusinersen. Av hensyn til konsistens med tidligere metodevurderinger, og en anerkjennelse av at det er vanskelig å etablere presise anslag for helsetjenestekostnader forbundet med behandling av SMA i Norge, har Legemiddelverket valgt å bruke samme anslag som Roche benytter i sin basecase analyse uten å gjøre grundige vurderinger. Helsetjenestekostnadene som benyttes i denne metodevurderingen kan dermed ikke anses å være validert av Legemiddelverket, og er dermed heller ikke nødvendigvis representative i eventuelle fremtidige metodevurderinger relatert til behandling av SMA. I tillegg er kostnadsdata fra helsevesenet i andre land sjelden direkte overførbare til klinisk praksis i Norge. Hvordan endringer i antatte helsetjenestekostnader påvirker resultatet av analysen er presentert i scenarioanalyser (se kapittel 4.2.3). Dersom man bruker TA588 som kilde for helsetjenestekostnader blir resultatene av analysen tilnærmet lik som resultatene der helsetjenestekostnadene er basert på Zuluaga-Sanchez et al.

Helsetjenestekostnadene som er basert på Zuluaga-Sanchez et al. inkluderer produksjonsvirkninger. Roche har imidlertid begrenset disse kostnadene ved å benytte data som ble rapportert for år 2 i studien til Zuluaga-Sanchez et al. der kostnadene forbundet med produksjonsvirkninger var små i forhold til de totale kostnadene. Likevel vil dette isolert sett overestimere helsetjenestekostnadene, og det er heller ikke i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer eller Prioriteringsmeldingen som tydelig presiserer at produksjonsvirkninger ikke skal tas hensyn til i metodevurderinger (39, 42). På den andre siden har Roche ikke inkludert tidsbruk for pårørende i forbindelse med pleie av pasientene, noe som potensielt underestimerer kostnadene relatert til behandling av pasienter med SMA. Inklusjon av produksjonsvirkninger og fravær av tidskostnader for pårørende påvirker de totale kostnadene i ulik retning. Som en pragmatisk tilnærming i mangel på robuste data har Legemiddelverket i denne

metodevurderingen antatt at de totale kostnadene ikke ville blitt vesentlig forskjellig dersom man hadde fjernet alle kostnadene relatert produksjonsvirkninger og inkludert eventuelle tidskostnader, og at dette derfor eventuelt påvirker resultatene av metodevurderingen i mindre grad.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Resultater fra basecase analysen til Roche er vist Tabell 22. Resultatene inkluderer nytte for pårørende, noe som innebærer at totale QALY i tabellen inkluderer QALY for pasienten samt 2,2 omsorgspersoner/pårørende. Resultater fra basecaseanalysen til Roche uten å ta hensyn til nytte for pårørende er vist i Tabell 23.

Tabell 22: Kostnad (NOK) per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår når legemiddelpris er basert på maksimal AUP uten mva. Diskonterte tall. Inkluderer nytte for 2,2 pårørende.

	Risdiplom	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	85 882 877	38 570 659	47 312 218
Totale QALY	43,76	30,86	12,9
• QALY pasient	10,65	6,35	4,3
• QALY pårørende	33,11	24,50	8,6
Totale leveår	21,10	19,98	1,1
Merkostnad per vunnet QALY		3 665 435	
Merkostnad per vunnet leveår		42 088 437	

Tabell 23: Kostnad (NOK) per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår når legemiddelpris er basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. Inkluderer ikke nytte for pårørende.

	Risdiplom	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	85 882 877	38 570 659	47 312 218
Totale QALYs	10,65	6,35	4,3
Totale leveår	21,10	19,98	1,1
Merkostnad per vunnet QALY		11 000 937	
Merkostnad per vunnet leveår		42 088 437	

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Legemiddelverket har vurdert kostnader- og effektmodelleringen og aksepterer valgene i modellen. Effektmodelleringen har flere antagelser som ikke uten videre kan godtas i andre metodevurderinger (se 3.4.1.1). Endringer i forutsetningene som er gjort i forhold til basecase analysen til Roche er vist i Tabell 24. Tabellen viser også hvordan endringene påvirker kostnad per QALY (IKER).

Tabell 24: Endringer i Legemiddelverkets hovedanalyse sammenlignet med basecase analysen til Roche

Forutsetning	Roche basecase analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnelse	Endring IKER (NOK/QALY)
Nytte for pårørende	Inkludert	Ekskludert	Kap 3.4.3	+7 335 502
Aldersjusterte nyttevekter	Ekskludert	Inkludert	Kap 3.4.3	+182 768
Ekstra nyttetap ved alvorlig skoliose	0,085	0	Kap 3.4.3	-15 100
Ekstra nyttetap ved behov for ventilasjonsstøtte	0,070	0	Kap 3.4.3	+53 941

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse er presentert i Tabell 25.

Tabell 25: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår når legemiddelpris er basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Risdiplom	BSC	Differanse
Totale kostnader NOK)	85 882 877	38 570 659	47 312 218
Totale QALYs	12,05	8,19	3,9
Totale leveår	21,10	19,98	1,1
Merkostnad per vunnet QALY		12 246 086	
Merkostnad per vunnet leveår		42 088 437	

Det foreligger en konfidensiell prisavtale som innebærer en redusert pris på risdiplom. Resultater av Legemiddelverkets hovedanalyse når legemiddelprisen for risdiplom er basert på konfidensielle priser vil bli presentert i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

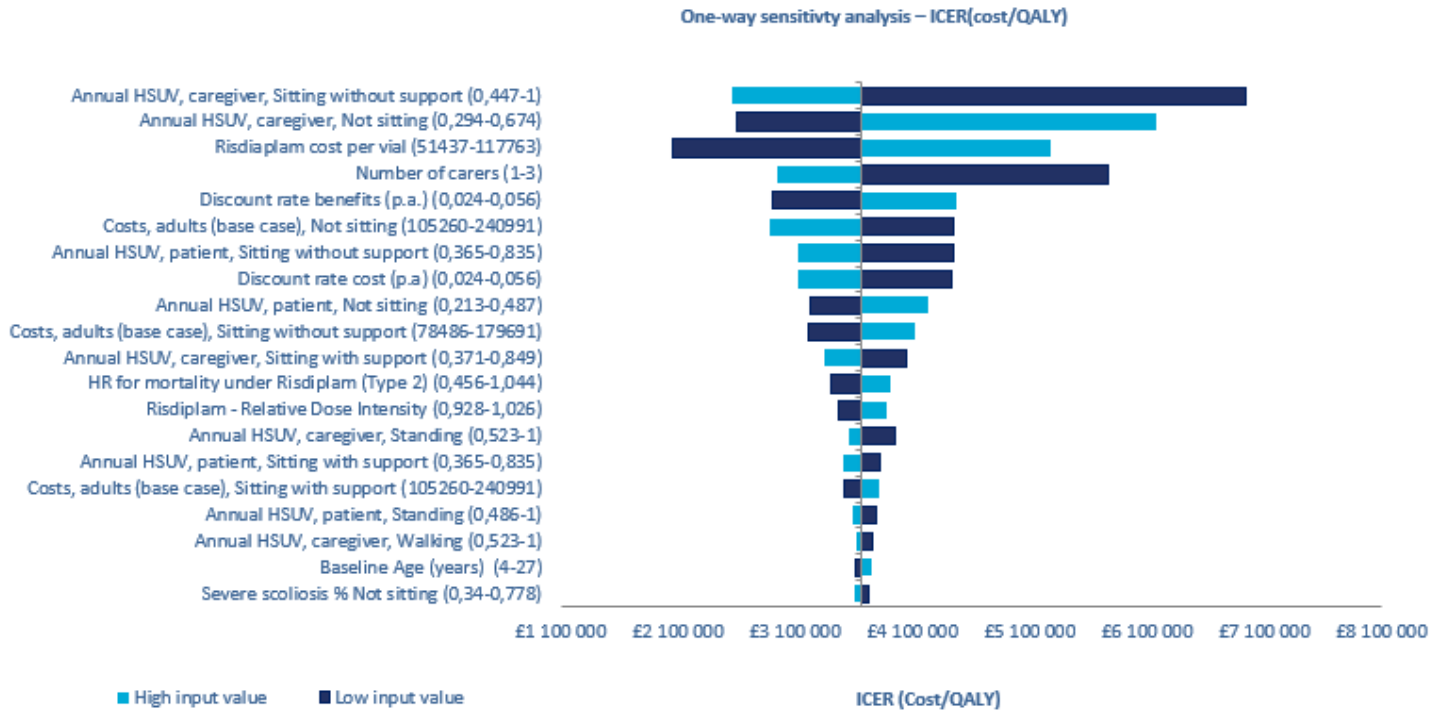
4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Sensitivitetsanalyser

Roche har utført deterministiske sensitivitetsanalyser. Figur 9 viser, i et tornadodiagram, hvilke enkeltparametere som har størst betydning for resultatene i basecase analysen til Roche.

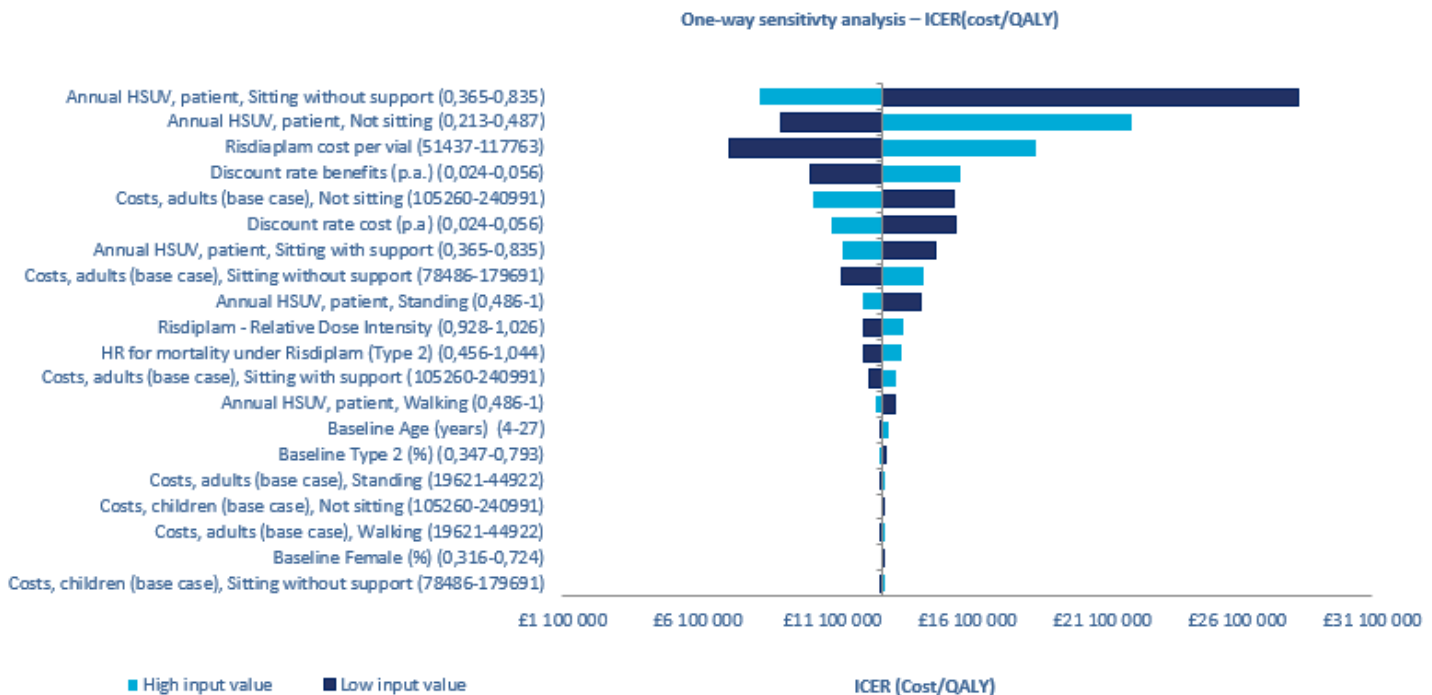
Parameterne som har størst påvirkning på IKER i Roche sin basecase analyse er:

- Nyttvekter for pårørende
- Legemiddelpris for risdiplom
- Antall pårørende



Figur 9: Tornadiagram Roche basecase

Tornadiagram for Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i Figur 10.



Figur 10: Tornadodiagram Legemiddelverkets hovedanalyse

I enveis sensitivitetanalyser basert på Legemiddelverkets hovedanalyse påvirker følgende parametere resultatene is størst grad:

- Livskvalitetsvekter for pasientene
- Legemiddelpris for risdiplam.

Scenarioanalyser

Legemiddelverket har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse ved å utføre enkelte scenarioanalyser. Disse er presentert i Tabell 26 under.

Tabell 26: Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse

	Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario analyse	IKER i scenarioanalysene (Maks. AUP eks mva) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
1	Kilde for nyttevekter	TA588 kliniske eksperter	TA 588 Lloyd et al SUNFISH EQ-5D	14 184 863 (+1 938 086) 131 745 679 (+119 499 593)
2	Legemiddelsvinn	0	5 % 10 %	12 968 184 (+722 098) 14 667 238 (+2 421 152)
3	Helsetjenestekostnader	Som i basecase til Roche	Basecase Roche + 20 % Basecase Roche - 20 % Fra England TA588	11 961 026 (-285 060) 12 531 146 (+285 060) 12 245 056 (-1 030)
4	Overlevelse type 2	HR: 0,75	HR: 0,5 HR: 1,0	11 718 804 (-527 282) 12 752 796 (+506 710)
5	Ekstrapolering - Overlevelse type 2	Gompertz	Weibull Ekspontentiell Log-logistisk Lognormal Generalisert gamma	12 109 581 (-136 505) 12 056 879 (-189 207) 12 033 642 (-212 444) 12 002 821 (-243 265) 12 308 211 (+62 125)

Kort vurdering av de ulike scenarioene:

1. Hvilke nyttevekter som legges til grunn i analysen har stor betydning for resultatene. Som beskrevet i kapittel 3.4.3 kan ingen av kildene som benyttes i modellen sies å være av god kvalitet med tanke på å representere pasientpopulasjonen som omfattes av metodevurderingen. Legemiddelverket mener nyttevekter basert på Lloyd et al og SUNFISH gir lite troverdige anslag og mener nyttevektene som Roche har lagt til grunn virker mest plausible. Det må likevel understrekes at det er særlig stor usikkerhet knyttet nyttevektene i modellen. Om nyttevektene som benyttes i modellen er over eller underestimert er imidlertid vanskelig å vurdere. Nyttvektene er basert på innspill fra klinikere i forbindelse med metodevurderingen av nusinersen i England. Disse nyttevektene er forholdsvis høye og vesentlig høyere enn de to andre kildene for nyttevekter som kan brukes i modellen. På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket at det er større sannsynlighet for at nyttevektene er overestimert enn at de er underestimert.
2. Dersom det blir et betydelig legemiddelsvinn ved behandling med risdiplam i klinisk praksis vil dette medføre høyere kostnad per QALY enn det som er beregnet i Legemiddelverkets hovedanalyse. Ved anbefalt dosering med risdiplam vil det være igjen en liten rest i hver flaske når pasientene har fått 60 mg risdiplam (12 doser). Det må derfor et betydelig svinn til før det vil være relevant å inkludere

legemiddelsvinn med risdiplom i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket mener sannsynligheten for dette er liten i klinisk praksis når det er voksne som behandles.

3. Endringer i helsetjenestekostnader har begrenset betydning på resultatene. I modellen kan man velge helsetjenestekostnader basert på anslag fra Sverige eller England. Hvilken kilde man velger påvirker resultatene i ubetydelig grad. Det er vanskelig å vurdere hvor representative helsetjenestekostnadene i modellen er i forhold til norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har ikke grunnlag for å konkludere hvorvidt de inkluderte kostnadene eventuelt er under- eller overestimert.
4. Legemiddelverket vurderer at proporsjonal hasard mellom ingen aktiv behandling og en SNM2-modulerende behandling er lite sannsynlig. Anslaget på HR = 0,75 er basert på NICE sin vurdering av nusinersen, og det finnes per i dag ingen data som kan bekrefte eller avkrefte denne antagelsen. Legemiddelverket har ikke grunnlag for å vurdere om en HR på 0,75 eventuelt overestimerer eller underestimerer dødelighet. Variasjon i HR for risdiplom i modellen påvirker imidlertid resultatene av analysene i mindre grad.
5. Valg av forskjellige parametriske funksjoner som ligger til grunn for ekstrapolering av overlevelse i modellen gir lite utslag på resultatene. Legemiddelverket mener at bruk av generalisert gamma kanskje har bedre statistisk tilpasning enn bruk av Gompertz, men at dette har liten betydning.

4.3 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON OM INKREMENTELL KOSTNADSEFFEKTIVITETS RATIO

I Legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnad for risdiplam sammenlignet med BSC:

- 12 246 086 NOK per vunnet QALY når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP uten mva.
- 42 088 437 NOK per vunnet leveår når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP uten mva.

Det foreligger en konfidensiell prisavtale som innebærer en redusert pris på risdiplam. Resultater av Legemiddelverkets hovedanalyse når legemiddelprisen for risdiplam er basert på konfidensielle priser vil bli presentert i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Legemiddelverket mener det er særdeles høy usikkerhet knyttet til resultatene av den helseøkonomiske analysen fordi effektdataene som benyttes i modellen er lite egnet til å si noe om effekten av risdiplam hos voksne pasienter med SMA. I hvilken grad resultatene fra modellen er representative for pasientpopulasjonen som omfattes av denne metodevurderingen er derfor særdeles usikkert. Studiepopulasjonen er i liten grad overførbart til aktuell populasjon for metodevurderingen, hovedsakelig fordi studiepopulasjonen er for ung. Effektdata fra studiepopulasjonen vil trolig overestimere effekten av risdiplam hos en voksen populasjon. Legemiddelverket har, i mangel på data, ikke justert effektdata i den helseøkonomiske modellen. Kostnad per QALY i den helseøkonomiske analysen er derfor sannsynligvis underestimert. I denne metodevurderingen har Legemiddelverket i stor grad benyttet de samme antagelsene som Roche har brukt i sine analyser, uten fullstendig validering av modellen og av alle antagelsene. Legemiddelverket har imidlertid endret noen få parametere i den helseøkonomiske analysen der vi mener antagelsene til Roche er urimelige. Legemiddelverket mener denne forenklete tilnærmingen er tilstrekkelig i denne saken for å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt med dagens prisnivå på risdiplam. Denne forenklingen innebærer at selv om Legemiddelverket i denne saken har benyttet mange av de samme antagelsene som Roche, til tross for svak dokumentasjon, betyr ikke dette at Legemiddelverket har validert og godkjent antagelsene. Antagelsene som ligger til grunn i denne metodevurderingen er derfor ikke overførbare eller representative i andre metodevurderinger, inkludert eventuelle fremtidige metodevurderinger av risdiplam.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 4: Budsjettberegninger.

Budsjettkonsekvensene er beregnet med utgangspunkt i legemiddelpriser basert på apotekenes maksimale utsalgspris (inkludert merverdiavgift). Det foreligger en konfidensiell prisavtale som innebærer en redusert pris på Evrysdi (risdiplom). De faktiske budsjettkonsekvensene vil derfor være lavere enn det som er beregnet her, og vil bli presentert i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Det har blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Evrysdi (risdiplom) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 230 millioner NOK inkludert merverdiavgift i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Beregningen er basert på at 75 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med Evrysdi (risdiplom) og inkluderer kun legemiddelkostnader.

Det er vanskelig å anslå nøyaktig antall pasienter som vil få behandling dersom Evrysdi innføres for indikasjonen som omfattes av denne metodevurderingen. Legemiddelverket har derfor også regnet på scenarioer med utgangspunkt i pasientgrunnlag på 46 og 105 pasienter. Budsjettkonsekvenser i år 5 blir da på ca. 140 millioner og ca. 320 millioner NOK med pasientgrunnlag på henholdsvis 46 og 105 pasienter.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Det har blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Evrysdi (risdiplom) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 220 millioner NOK inkludert merverdiavgift i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Beregningen er basert på at 75 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med Evrysdi (risdiplom), og inkluderer legemiddel- og helsetjenestekostnader.

Dersom man legger til grunn 46 og 105 pasienter i budsjettberegningene blir budsjettkonsekvenser i år 5 på henholdsvis ca. 130 millioner og ca. 300 millioner NOK.

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert nytte:

I den helseøkonomiske analysen har Roche brukt data for subgruppen ≥ 12 år ($n = 68$) fra SUNFISH del 2, som proxy for voksne SMA-pasienter. Det ble ikke vist statistisk signifikant forskjell i MFM32 totalskår mellom risdiplam og placebo i denne subgruppen. Andelen pasienter med stabilisering eller forbedring (endring i MFM32 totalskår ≥ 0 poeng fra baseline til 12 måneder) var imidlertid numerisk høyere i risdiplam-armen enn i placebo-armen, hhv. 61 % vs. 46 %.

Legemiddelverket vurderer at resultatene fra SUNFISH del 2 er lite egnet til å si noe om effekten av risdiplam hos voksne SMA-pasienter. Dette er også vurderingen til de norske kliniske ekspertene. Studien inkluderer i hovedsak feil aldersgruppe (2 – 25 år), det er få pasienter over 18 år ($n = 22$) og oppfølgingstiden er foreløpig kort gitt den langsomme sykdomsprogresjonen ved type 2 og type 3 SMA (12 måneder placebokontrollert og 24 måneder totalt). Videre er tolkning av resultatene vanskelig fordi studiepopulasjonen er svært heterogen, både type 2 og type 3 SMA-pasienter er inkludert og det er stor variasjon i sykdomsvarighet og motorisk funksjon blant pasientene.

De kliniske ekspertene mener det er biologisk plausibelt at risdiplam har effekt også hos voksne med SMA, basert på virkningsmekanismen og at risdiplam har vist effekt i studier hos barn med SMA. De forventer imidlertid ikke at risdiplam kan forbedre motorisk funksjon vesentlig hos voksne, men eventuelt kun stabilisere funksjonsnivået.

Bruk av effektdata for subgruppen ≥ 12 år fra SUNFISH del 2 i den helseøkonomiske analysen vil trolig overestimere nytten av risdiplam hos voksne SMA-pasienter.

Det mangler gode kilder på helserelatert livskvalitet for den aktuelle pasientpopulasjonen. Nyttevektene som benyttes i modellen er estimert for barn med SMA og er heller ikke pasientrapporterte, men basert på vurderinger gjort av klinikere. Det er derfor svært usikkert om nyttevektene er representative for voksne med SMA. Om nyttevektene som benyttes i modellen er over eller underestimert er imidlertid vanskelig å vurdere. Nyttevektene er basert på innspill fra klinikere i forbindelse med metodevurderingen av nusinersen i England. Disse nyttevektene er forholdsvis høye og vesentlig høyere enn de to andre kildene for nyttevekter som kan brukes i modellen. På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket at det er større sannsynlighet for at nyttevektene er overestimert enn at de er underestimert. Lavere nyttevekter i modellen har potensiale for å øke kostnad per QALY i analysen i veldig stor grad (se scenarioanalyser i kapittel 4.2.3).

Legemiddelverket har valgt å ikke ta hensyn til nytte for pårørende i egne analyser. Dokumentasjonen av pårørendes nytte ansees å være av for dårlig kvalitet. I Roche sin base case analyse genereres en større nyttegevinst for pårørende enn for pasientene ved behandling med risdiplam, og dette virker lite plausibelt i en voksen pasientpopulasjon.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Behandling med risdiplam er assosiert med betydelig høyere kostnader enn behandling med BSC. Dette kan i all hovedsak tilskrives selve legemiddelprisen som Roche har satt på risdiplam. Kostnaden for behandling med risdiplam er på ca. 2,7 millioner NOK per pasient per år når legemiddelprisen er basert på maksimal AUP uten mva. De gjennomsnittlige samlede legemiddelkostnadene for risdiplam gjennom et helt livsløp er estimert til ca. 55,8 millioner NOK per pasient (maksimal AUP, uten mva, diskonterte tall).

Behandling med risdiplam kan føre til besparelser som følge av redusert behov for støttebehandling. Disse besparelsene er estimert til ca. 5,7 millioner NOK gjennom et helt livsløp (diskonterte tall).

Forholdet mellom forskjell i ressursbruk og forskjell i nytte når risdiplam sammenlignes med BSC tilsier at det er behov for en meget stor prisreduksjon i maksimal AUP for at risdiplam skal kunne ansees som kostnadseffektiv behandling i norsk klinisk praksis for pasientpopulasjonen som er vurdert i denne metodevurderingen.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 43 QALY for den samlede pasientpopulasjonen som er vurdert i denne metodevurderingen. Beregningen er basert på den helseøkonomiske modellen. Det er heftet stor usikkerhet til resultatene som modellen gir, og dette gjelder derfor også for beregningen av APT. Pasientpopulasjonen er en blanding av pasienter med type 2 og type 3. Pasienter med SMA type 2 vil ha høyere APT enn pasienter med SMA type 3. Gjennomsnittsalder for pasientgruppen ved start i modellen er 16 år. Dette er vesentlig lavere enn det som forventes i norsk klinisk praksis. APT er derfor overestimert.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Budsjettkonsekvensene er beregnet med utgangspunkt i legemiddelpriser basert på apotekenes maksimale utsalgspris (inkludert merverdiavgift). Det foreligger en konfidensiell prisavtale som innebærer en redusert pris på Evrysdi (risdiplam). De faktiske budsjettkonsekvensene vil derfor være lavere enn det som er beregnet her, og vil bli presentert i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF. Budsjettberegningene er basert på at 75 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med Evrysdi (risdiplam). Dette anslaget er usikkert og Legemiddelverket har også presentert budsjettberegninger med henholdsvis 46 og 105 pasienter.

- Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ble estimert til ca. 230 millioner NOK inkludert merverdiavgift i det femte budsjettåret.
- Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totalt (legemiddelkostnader pluss helsetjenestekostnader) ble estimert til ca. 220 millioner NOK inkludert merverdiavgift i det femte budsjettåret.

-

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket i stor grad benyttet de samme antagelsene som Roche har brukt i sine analyser, uten fullstendig validering av modellen og av alle antagelsene. Legemiddelverket har imidlertid endret noen få parametere i den helseøkonomiske analysen der vi mener antagelsene til Roche er urimelige. Legemiddelverket mener denne forenklete tilnærmingen er tilstrekkelig i denne saken for å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt med dagens prisnivå på risdiplam. Denne forenklingen innebærer at selv om Legemiddelverket i denne saken har benyttet mange av de samme antagelsene som Roche, til tross for svak dokumentasjon, betyr ikke dette at Legemiddelverket har validert og godkjent antagelsene. Antagelsene som ligger til grunn i denne metodevurderingen er derfor ikke overførbare eller representative i andre metodevurderinger, inkludert eventuelle fremtidige metodevurderinger av risdiplam.

Samlet usikkerhet i analysen er høy. Legemiddelverket mener det særlig er knyttet usikkerhet til følgende momenter:

- Effektdata i modellen er basert på en annen pasientpopulasjon enn den som omfattes av denne metodevurderingen. I modellen er effektdata basert på subgruppen 12-25 år fra SUNFISH del 2, mens denne metodevurderingen omfatter voksne pasienter over 18 år og barn med type 3b SMA. Bruk av effektdata for subgruppen ≥ 12 år fra SUNFISH del 2 i den helseøkonomiske analysen vil trolig overestimere nytten av risdiplom hos voksne SMA-pasienter.
- Oppfølgingstiden fra SUNFISH del 2 er foreløpig kort. Den randomiserte, kontrollerte studiefasen er kun 12 måneder og total oppfølgingstid er foreløpig 24 måneder. Det betyr at det finnes studiedata om relativ effekt av risdiplom vs. BSC for kun 12 måneder. Gitt den langsomme sykdomsprogresjonen ved type 2 og type 3 SMA, er 12 måneder kort studievarighet. Studiens korte oppfølgingstid gjør det tilnærmet umulig å vurdere om framskrivningen av effekt i modellen er klinisk plausibel.
- Modellering av type 2 og type 3 SMA er slått sammen, med unntak av modellering av overlevelse. Siden de to typene SMA har ulik utvikling over tid, vil ikke sammenslått modellering gi representative resultater for noen av typene hver for seg, hverken for motoriske milepæler eller overlevelse.
- Det mangler studiedata om effekt av risdiplom på ventilasjonsfri overlevelse eller totaloverlevelse hos aktuell populasjon for metodevurderingen.
- Overlevelse for pasienter med type 2 SMA er hentet fra litteraturen, og er ikke nødvendigvis overførbart til det man kan forvente i klinisk praksis i dag.
- Overlevelse for pasienter med type 3 SMA er satt lik som hos normalbefolkningen. Klinikerne forteller at skoliose og pustevansker gjør at ikke alle med type 3 SMA har normal forventet levealder.
- Ventilasjonsfri overlevelse er hentet fra litteraturen, og er ikke nødvendigvis overførbart til det man kunne forvente i klinisk praksis i dag.
- Det mangler gode kilder på helse relatert livskvalitet for den aktuelle pasientpopulasjonen.
- Nyttevektene som benyttes i modellen er ikke pasientrapporterte, men basert på andres vurderinger (dvs. klinikere som proxy for pasientene). Dette kan være hensiktsmessig når man skal estimere HRQoL hos små barn, men pasientene som omfattes av denne metodevurderingen ville vært i stand til å vurdere egen HRQoL.
- Nyttevektene som antas i modellen er basert på en annen pasientpopulasjon enn det som omfattes av denne metodevurderingen. Nyttevektene som benyttes er anslått for barn, mens denne metodevurderingen omfatter voksne pasienter med SMA. I hvilken grad nyttevekter anslått for barn er overførbare til voksne pasienter er vanskelig å vurdere.

Statens legemiddelverk, 08-04-2022

Anette Grøvan
enhetsleder

Kirsti Hjelme
Randi Krontveit
Kristian Samdal
saksutredere

REFERANSER

1. Vill K. et al. One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2019;503-15.
2. Oslo Universitetssykehus. Søknad om å utvide tilbudet om genetiske masseundersøkelser av nyfødte i Norge til å inkludere spinal muskelatrofi (SMA). Søknad til Helse Sør Øst 2020.
3. EMA. Assessment report for Spinraza. 2017.
4. EMA. Assessment report for Zolgensma. 2020.
5. Bernal S. et al. The c.859G>C variant in the SMN2 gene is associated with types II and III SMA and originates from a common ancestor. *Journal of Medical Genetics*. 2010;47:640-2.
6. Wirth B. et al. Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. *Annu Rev Genom Hum Genet*. 2020;21:231-61.
7. De Regionale Helseforetakene. Kriterier for behandling med nusinersen (Spinraza®) for barn (0–18 år). 2018.
8. Nye metoder. Kriterier for behandling med nusinersen (Spinraza®) for barn. 2018.
9. EMA. Preparatomtale for Evrysdi. 2021.
10. Legemiddelverket. Hurtig metodevurdering av nusinersen (Spinraza) ved behandling av spinal muskelatrofi (SMA). ID2017_001 2017 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/nusinersen-spinraza>].
11. Nye metoder. Sakspapirer Bestillerforum RHF 15.02.2021 2021 [Available from: <https://nyemetoder.no/moter-i-bestillerforum-rhf>].
12. EMA. Assessment report for Evrysdi 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report_en.pdf].
13. Coratti G, Lucibello S, Pera MC, Duong T, Muni Lofra R, Civitello M, et al. Gain and loss of abilities in type II SMA: A 12-month natural history study. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(9):765-71.
14. Coratti G, Messina S, Lucibello S, Pera MC, Montes J, Pasternak A, et al. Clinical Variability in Spinal Muscular Atrophy Type III. *Ann Neurol*. 2020;88(6):1109-17.
15. Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, Ecochard R, Bérard C. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(8):1555-61.
16. Wijngaarde CA, Veldhoen ES, van Eijk RPA, Stam M, Otto LAM, Asselman F-L, et al. Natural history of lung function in spinal muscular atrophy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020;15(1):88.
17. Wadman RI, Stam M, Gijzen M, Lemmink HH, Snoeck IN, Wijngaarde CA, et al. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(4):365-7.
18. Belter L, Cook SF, Crawford TO, Jarecki J, Jones CC, Kissel JT, et al. An overview of the Cure SMA membership database: Highlights of key demographic and clinical characteristics of SMA members. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(2):167-76.
19. Chung BH, Wong VC, Ip P. Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. *Pediatrics*. 2004;114(5):e548-53.

20. Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, du Sart D, Kiernan MC. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *J Pediatr*. 2013;162(1):155-9.
21. Ge X, Bai J, Lu Y, Qu Y, Song F. The Natural History of Infant Spinal Muscular Atrophy in China: A Study of 237 Patients. *Journal of Child Neurology*. 2011;27(4):471-7.
22. Manna MM, Kalra M, Wong B, Cohen AP, Amin RS. Survival probabilities of patients with childhood spinal muscle atrophy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009;10(3):85-9.
23. Petit F, Cuisset JM, Rouaix-Emery N, Cancés C, Sablonnière B, Bieth E, et al. Insights into genotype-phenotype correlations in spinal muscular atrophy: a retrospective study of 103 patients. *Muscle Nerve*. 2011;43(1):26-30.
24. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci*. 1997;146(1):67-72.
25. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology*. 2012;12(1):9.
26. Tan H, Gu T, Chen E, Punekar R, Shieh PB. Healthcare Utilization, Costs of Care, and Mortality Among Patients With Spinal Muscular Atrophy. *J Health Econ Outcomes Res*. 2019;6(3):185-95.
27. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-15.
28. Lloyd AJ, Thompson R, Gallop K, Teynor M. Estimation Of The Quality Of Life Benefits Associated With Treatment For Spinal Muscular Atrophy. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2019;11:615-22.
29. Lopez-Bastida J, Pena-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Tizzano E, Sefton M, Oliva-Moreno J. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):141.
30. Malone DC, Dean R, Arjunji R, Jensen I, Cyr P, Miller B, et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *J Mark Access Health Policy*. 2019;7(1):1601484.
31. Sampson C, Garau, M. How Should We Measure Quality of Life Impact in Rare Disease? Recent Learnings in Spinal Muscular Atrophy 2019 [Available from: <https://www.ohe.org/publications/how-should-we-measure-quality-life-impact-rare-disease-recent-learnings-spinal-muscular>].
32. Thompson R, Vaidya S, Teynor M. The Utility of Different Approaches to Developing Health Utilities Data in Childhood Rare Diseases – A Case Study in Spinal Muscular Atrophy (SMA). *Value in Health*. 2017;20(9):A725-A6.
33. Roche. A Real World Study Investigating the Resource Use and Burden Associated with Spinal Muscular Atrophy from the Perspective of Patients and Carers in the UK. 2020.
34. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010;13(5):509-18.

35. National Institute for Health and Care Excellence. Nusinersen for Treating Spinal Muscular Atrophy 2019 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588>].
36. National Institute for Health and Care Excellence. Risdiplam for Treating Spinal Muscular Atrophy 2021 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta755>].
37. Bray N, Spencer LH, Edwards RT. Preference-based measures of health-related quality of life in congenital mobility impairment: a systematic review of validity and responsiveness. *Health Econ Rev.* 2020;10(1):9.
38. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering av nusinersen (Spinraza) ved behandling av spinal muskeltrofi (SMA). 2017.
39. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2021 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>].
40. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci.* 1997;146(1):67-72.
41. Zuluaga-Sanchez S, Teynor M, Knight C, Thompson R, Lundqvist T, Ekelund M, et al. Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden. *Pharmacoeconomics.* 2019;37(6):845-65.
42. Stortingsmelding. Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering. 2015-2016.
43. Zuluaga Sanchez S, Purser M, Mader G, Gould IG, Knight C, Johnson NB, et al. Pro14 Improved Quality of Life and Life-Years in Patients with Infantile-Onset Sma Following Treatment with Nusinersen. *Value in Health.* 2019;22 (Supplement 2):S337.
44. Zuluaga Sanchez S, Purser M, Mader G, Gould IG, Knight C, Patel M, et al. Pro16 Improved Quality of Life for Patients and Caregivers among Patients with Later-Onset Sma Following Treatment with Nusinersen. *Value in Health.* 2019;22 (Supplement 2):S338.
45. López-Bastida J, Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Tizzano E, Sefton M, Oliva-Moreno J. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):141-.
46. Sampson C, Garau M. How Should We Measure Quality of Life Impact in Rare Disease? Recent Learnings in Spinal Muscular Atrophy. Available at: <https://www.ohe.org/publications/how-should-we-measure-quality-life-impact-rare-disease-recent-learnings-spinal-muscular> Accessed 30th September. 2019.
47. Sampson C, Garau M. How Should We Measure Quality of Life Impact in Rare Disease? Recent Learnings in Spinal Muscular Atrophy. Available at: https://www.ohe.org/system/files/private/publications/OHE%20Briefing%20-%20How%20Should%20We%20Measure%20Quality%20of%20Life%20Impact%20in%20Rare%20Disease_finalv2.pdf Accessed 9th October 2020. 2019.
48. López-Bastida J, Oliva-Moreno J, Linertová R, Serrano-Aguilar P. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with rare diseases in Europe. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care.* 2016;17 Suppl 1:1-5.

49. National Institute for Health and Care Excellence. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [TA588]. 2019.
50. Thompson R, Vaidya S, Teynor M. The utility of different approaches to developing health utilities data in childhood rare diseases-a case study in spinal muscular atrophy (SMA). *Value in Health*. 2017;20(9):A725-A6.
51. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

APPENDIKS 1: RELEVANTE STUDIER PÅ HELSERELATERT LIVSKVALITET FRA LITTERATURSØK

Oppsummering av studiene som ble identifisert og vurdert som relevante av Roche etter litteratursøket.

Study, country	Population (sample size)	Interventions/comparators	Method used to derive utilities	Health states	HSUV (95% CI) [SD]	Summary of reported study conclusions and limitations	Summary of quality and relevance to HTA assessment (including NICE reference case)
Lloyd, 2019 UK (28) (full publication; supplemented by health-state caregiver disutility values taken from Zuluaga-Sanchez et al [2019] (41, 43, 44))	UK clinical experts on behalf of patients with SMA type 1 and 2 (N=5)	<ul style="list-style-type: none"> Nusinersen SOC 	Instrument: EQ-5D-Y Valuation method: UK tariff	Patients with SMA type 1, baseline	-0.120 [0.19]	<p>Study conclusions</p> <ul style="list-style-type: none"> The utility scores obtained in this study highlight the substantial burden experienced by SMA patients <p>Study limitations</p> <ul style="list-style-type: none"> Utilities derived from clinical experts for a set of vignettes health states on behalf of patients with SMA 	<ul style="list-style-type: none"> This study does not meet the requirements of the NICE reference case; clinical experts were used to provide a proxy assessment for patients with SMA. Absence of measures of uncertainty for caregiver utilities may restrict their usefulness for informing economic evaluation. However, the standard deviations around the mean scores reported for patients are quite low, despite the fact that the study included only a small number of experts (n=5)
				Patients with SMA type 1, worsened	-0.240 [0.14]		
				Patients with SMA type 1, improvement	-0.170 [0.17]		
				Patients with SMA type 1, sits without support [reclassified as type 2]	-0.040 [0.12]		
				Patients with SMA type 1, stands with assistance	0.040 [0.09]		
				Patients with SMA type 1, walks with assistance‡	0.520 [0.22]		
				Patients with SMA type 1, stand/walks unaided [reclassified as SMA type 3]	0.710 [0.14]		

Study, country	Population (sample size)	Interventions/ comparators	Method used to derive utilities	Health states	HSUV (95% CI) [SD]	Summary of reported study conclusions and limitations	Summary of quality and relevance to HTA assessment (including NICE reference case)
				Patients with SMA type 1, after scoliosis surgery	-0.22 [0.22]		<ul style="list-style-type: none"> • Small sample size and absence of details regarding response rates and missing data
				Patients with SMA type 1, gastric/nasogastric tube	-0.17 [0.17]		
				Patients with SMA type 1, requires ventilation	-0.33 [0.27]		
				Patients with SMA type 2, baseline	0.04 [0.10]		
				Patients with SMA type 2, worsened	-0.130 [0.06]		
				Patients with SMA type 2, mild improvement	0.040 [0.11]		
				Patients with SMA type 2, moderate improvement	0.100 [0.09]		
				Patients with SMA type 2, stands/walks with assistance [†]	0.390 [0.29]		

Study, country	Population (sample size)	Interventions/ comparators	Method used to derive utilities	Health states	HSUV (95% CI) [SD]	Summary of reported study conclusions and limitations	Summary of quality and relevance to HTA assessment (including NICE reference case)
				Patients with SMA type 2, stands/walks unaided‡	0.720 [0.12]		
				Patients with SMA type 2, loss of ambulation with/without assistance‡	-0.120 [0.16]		
				Caregiver SMA type 1/2, worsened	-0.160 (NR)		
				Caregiver SMA type 1/2, stabilisation of baseline function	-0.040 (NR)		
				Caregiver SMA type 1/2, improvement	-0.090 (NR)		
				Caregiver SMA type 1/2, sits without support	0.000 (NR)		
				Caregiver SMA type 1/2, stands with assistance	0.000 (NR)		

Study, country	Population (sample size)	Interventions/comparators	Method used to derive utilities	Health states	HSUV (95% CI) [SD]	Summary of reported study conclusions and limitations	Summary of quality and relevance to HTA assessment (including NICE reference case)
				Caregiver SMA type 1/2, walks with assistance	0.000 (NR)		
				Caregiver SMA type 1/2, stands/walks unaided	0.000 (NR)		
				Caregiver SMA type 1/2, loss of later-onset SMA advanced motor function	-0.160 (NR)		
Lopez-Bastida, 2017 Spain (45) (full publication)	Caregivers on behalf of patients with SMA type 1 (N=8), 2 (N=60), and 3 (N=13)	NA	Instrument: EQ-5D-3L (caregivers as proxies for patients) EQ-5D-5L (for caregivers) Valuation method: NR	Caregivers on behalf of patients with SMA, all patients (N=81)	0.158 [0.44]	Study conclusion • Patients with SMA and their caregivers experience a significant deterioration in HRQoL compared with the general Spanish population	• This study does not meet the requirements of the NICE reference case; caregivers were used as proxy respondents on behalf of patients • This study was based in Spain and utilised Spanish data; it is unclear if the results are
				Caregivers on behalf of patients with SMA type 2 (N=60)	-0.012 [0.347]	Study limitations • Potential selection and recall bias	

Study, country	Population (sample size)	Interventions/comparators	Method used to derive utilities	Health states	HSUV (95% CI) [SD]	Summary of reported study conclusions and limitations	Summary of quality and relevance to HTA assessment (including NICE reference case)
				Caregivers of patients with SMA (N=81)	0.484 [0.448]	<ul style="list-style-type: none"> Potential misrepresentation when assigning a health status to children 	<ul style="list-style-type: none"> generalisable to the UK setting Small sample size and absence of details regarding response rates and missing data
				Caregivers of patients with SMA type 2 (N=60)	0.472 [0.475]		
Malone, 2019 USA (30) (full publication)	Patients with SMA type 1 (sample size, NR)	<ul style="list-style-type: none"> AVXS Nusinersen 	Instrument: PedsQL data (from CHERISH trial) mapped to EQ-5D-Y Valuation method: NA	Patients with SMA type 1, permanent ventilation	0.730	Study conclusions <ul style="list-style-type: none"> AVXS has potential to restore normal motor and respiratory function in paediatric patients, and represents a step-change in the management of SMA type 1 Study limitations	<ul style="list-style-type: none"> This study does not meet the requirements of the NICE reference case; PedsQL data from the CHERISH trial was mapped to EQ-5D-Y utilities using a published algorithm This study was based in the USA and utilised American data; it is
				Patients with SMA type 1, aligns with SMA type 1	0.756		

Study, country	Population (sample size)	Interventions/ comparators	Method used to derive utilities	Health states	HSUV (95% CI) [SD]	Summary of reported study conclusions and limitations	Summary of quality and relevance to HTA assessment (including NICE reference case)
				Patients with SMA type 1, aligns with SMA type 2	0.764	<ul style="list-style-type: none"> The data reported is only generalisable to SMA type 1 patients with two copies of the SMN2 gene patients due to the clinical trial population 	<ul style="list-style-type: none"> unclear if the results are generalisable to the UK setting Absence of measures of uncertainty for reported utilities may restrict their usefulness for informing economic evaluation Absence of details regarding response rates, loss to follow up, and missing data
				Patients with SMA type 1, aligns with SMA type 3	0.878		
				Patients with SMA type 1, aligns with a broad spectrum of normal development	0.878		
Sampson, 2018 Europe (France, Germany, Spain, and the UK) (46, 47)	Caregivers of patients with SMA (no further details provided) (sample size, NR)	NA	Instrument: EQ-5D-3L (parent-proxy) Valuation method: NR	Caregivers on behalf of patients with SMA	0.22	Study conclusion <ul style="list-style-type: none"> The study highlighted potential strategies for improvement of the quantity and quality of data 	<ul style="list-style-type: none"> This study does not meet the requirements of the NICE reference case; caregivers were used as proxy

Study, country	Population (sample size)	Interventions/comparators	Method used to derive utilities	Health states	HSUV (95% CI) [SD]	Summary of reported study conclusions and limitations	Summary of quality and relevance to HTA assessment (including NICE reference case)
(full publication; linked to BURQOL-RD study (48)†; used as a source of caregiver utilities in NICE TA588 (49)						available to inform decision makers in the context for rare diseases Study limitations • None reported	respondents on behalf of patients • The study enrolled caregivers across France, Germany, Spain, and the UK; the results are therefore likely to be generalisable to the UK setting • Absence of details regarding response rates and missing data
Thompson, 2017 (50) Europe (France, Germany, Spain, and the UK)	Parents of paediatric patients with SMA (N=167) and patients with SMA type 2 (sample size, NR)	NA	Instrument: EQ-5D-3L (parent-proxy) PedsQL mapped to EQ-5D-Y Valuation method: NR	Parents on behalf of patients with SMA, Spain (N=81)	0.158	Study conclusion • In general, parents rated HRQoL highly which is consistent with studies in other paediatric diseases Study limitations • None reported	• This study does not meet the requirements of the NICE reference case; parents were used as proxy respondents on behalf of patients • The study was based across France, Germany, Spain, and the UK; the results are therefore likely to
			Parents on behalf of patients with SMA, UK (N=34)	0.167			
			Parents on behalf of patients with SMA, France (N=26)	0.116			
			Parents on behalf of patients with SMA, Germany (N=26)	0.532			

Study, country	Population (sample size)	Interventions/comparators	Method used to derive utilities	Health states	HSUV (95% CI) [SD]	Summary of reported study conclusions and limitations	Summary of quality and relevance to HTA assessment (including NICE reference case)
				Patients with SMA type II, worsened (N=131)	0.730 [SE 0.0132]		<p>be generalisable to the UK setting</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absence of measures of uncertainty for some reported utilities may restrict their usefulness for informing economic evaluation • Absence of details regarding response rates and missing data
				Patients with SMA type 2, stabilisation of baseline function (N=146)	0.756 [SE 0.0188]		
				Patients with SMA type 2, mild improvement (N=79)	0.716 [SE 0.0174]		
				Patients with SMA type 2, moderate improvement (N=154)	0.764 [SE 0.0142]		
				Patients with SMA type 2, stands/walks with assistance (N=53)	0.807 [SE 0.0182]		
				Patients with SMA type 2, stands unaided (N=28)	0.805 [SE 0.0256]		
				Patients with SMA type 2, walks unaided (N=10)	0.878 [SE 0.0297]		
				Patients with SMA type 2, loss of	0.774 [SE 0.0303]		

Study, country	Population (sample size)	Interventions/comparators	Method used to derive utilities	Health states	HSUV (95% CI) [SD]	Summary of reported study conclusions and limitations	Summary of quality and relevance to HTA assessment (including NICE reference case)
				motor function (N=11)			

BURQOL-RD, Burden and Health-Related Quality of Life in Patients with Rare Diseases in Europe; CI, confidence interval; EQ-5D-Y, European Quality of Life-5 Dimensions – Youth version; EQ-5D-3L, European Quality of Life-5 Dimensions-3 levels; EQ-5D-5L, European Quality of Life-5 Dimensions-5 levels; HRQoL, health related quality of life; HSUV, Health state utility value; HTA, Health Technology Assessment; ISPOR, international society of pharmacoeconomics and outcomes research; NICE; National Institute for Health and Care Excellence; NA, not applicable; NR, not reported; PedsQL, Paediatric Quality of Life Inventory; SD, standard deviation; SE, standard error; SMA, spinal muscular atrophy; SMN, survival-motor-neuron; SOC, standard of care; UK, United Kingdom, USA, United States America.

†Data referenced from López-Bastida et al (2017) (48); however, utility data for SMA are not reported in this publication. ‡Denotes health states where two index scores were calculated by one of the participants. This clinician had some difficulties providing a rating for some domains of the EQ-5D-Y for some case studies. In order to reflect this uncertainty, for these health states two index scores were calculated for this clinician, one using the less severe response and one using the more severe response; both index scores were included in the calculation of the mean score and standard deviation for those health states.

APPENDIKS 2: KRITERIER FOR BEHANDLING MED NUSINERSEN, RISDIPLAM OG ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC



KRITERIER FOR BEHANDLING MED NUSINERSEN (SPINRAZA®) FOR BARN (0–18 ÅR)

Grunnforutsetninger for å overveie behandling

- Diagnosen spinal muskelatrofi (SMA) er genetisk bekreftet. Opplysning om hvilke mutasjoner i SMN1-genet pasienten har skal registreres sammen med antall SMN 2-kopier.
- Foreldre/nærmeste pårørende og - der det er relevant - pasienten må før oppstart av behandlingen være godt informert - skriftlig og muntlig - om hvordan effekt av behandlingen vil bli evaluert og hvordan beslutninger om å fortsette med eller seponere nusinersen (Spinraza®) vil bli gjort. De har mottatt skriftlig informasjon, som er utarbeidet nasjonalt.
- Behandlingen skjer i regi av regionsykehuset. Inntil aktuelle regionale team (barnenevrolog/fysioterapeut/barnelungelege) har fått nødvendig opplæring, og forutsetninger for registrering i kvalitetsregister ved OUS er på plass, gis behandlingen ved OUS. Ved oppstart og videre i forløpet skal viktige data registreres i kvalitetsregister i OUS. Dette forutsetter skriftlig samtykke fra foreldre/barn. Pasienten skal også registreres i Nasjonalt kvalitetsregister for nevromuskulære sykdommer.
- Det etableres en nasjonal faggruppe med en representant og en vararepresentant fra hvert regionsykehus. Disse har sammen ansvaret for å følge opp at tilbudet er likeverdig tilgjengelig. Den nasjonale faggruppen skal vurdere de enkelte pasientene opp mot start-/stoppkriterier. Faggruppen involveres i alle tilfeller der det vurderes som aktuelt å stoppe behandlingen i stabil situasjon. Ved akutte forverringer gjøres slike vurderinger, spesielt ved spørsmål om grad av intensivbehandling, av ansvarlig lege. Etikkomite kan konsulteres ved behov.

Oppstart av behandling med nusinersen (Spinraza®) skal følge startkriteriene. Hvert tilfelle skal vurderes særskilt. Det åpnes ikke for generell behandling med nusinersen (Spinraza®).

Effekten av behandlingen skal evalueres etter første år og seinere foran hver injeksjon, det vil si hver 4. måned. Hvis det er spørsmål om tilstanden forverres, skal beslutning om behandlingen skal videreføres eller ikke, tas i samråd med nasjonal faggruppe. Uansett respons, skal fortsatt behandling av hver enkelt pasient vurderes av den nasjonale gruppen minst en gang årlig, det vil si minst i forbindelse med hver tredje injeksjon etter at oppstartsfasen med tre injeksjoner er fullført.

Startkriterier

Etiske aspekter ved å innlede en invasiv behandling som kan risikere å forlenge lidelse for pasienten, skal være overveiet og diskutert med foresatte og skal ha vært gjenstand for en etisk gjennomgang på respektive klinikk. Dette anføres i pasientens journal.

Pasienter med SMA type 1

- Pasienten skal ikke ha vist klare og vedvarende symptomer på SMA fra fødsel (dvs. ikke ha SMA type 0)
- Pasienten skal uten assistert ventilasjon (gjelder også CPAP) eller ekstra oksygen ha en SaO₂ > 95 %
- Pasienten skal ha minst 2 kopier av SMN 2-genet

Pasienter med SMA type 2

- Pasienten er ikke avhengig av assistert ventilasjon eller oksygen for SaO₂ > 95%
- Pasienten har minst 2 kopier av SMN 2-genet

Pasienter med SMA type 3

- Barn med SMA type 3 og dokumentert symptomdebut før 3 års alder (type 3a) kan i visse tilfeller være aktuelle for behandling etter samme kriterier og samme vurdering som for barn med SMA type 2.

Stoppkriterier

Etiske aspekter med hensyn til forventet livskvalitet ved fortsatt behandling må vurderes nøye i hvert enkelt tilfelle før beslutning treffes.

12 md. etter oppstart av behandling og deretter hver 4. md. skal det tas konkret stilling til hvorvidt behandlingen skal fortsette. Følgende kriterier, hvorav minst ett må oppfylles, tilsier vurdering av å stoppe behandling:

SMA type 1

- Reduksjon av motorisk score ved Hammersmith Infant Neurol Examination og ved CHOP Intend eller pasienten forverres med hensyn til ernæringsstatus og respirasjonsstatus på tross av behandling. Bedømmelse av respirasjonsstatus baseres på tid med ventilator/døgn og PaO₂/SaO₂ målt uten ekstra tilførsel av oksygen og ev. PaCO₂.
- Pasienten er avhengig av respirator/BiPAP mer enn 16 timer/dag 21 dager i strekk uten samtidig infeksjon av en type som antas å påvirke respirasjonen.

SMA type 2 og 3

- Forverring i grovmotorisk funksjon målt med Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE).
- Forverring i respirasjonsstatus basert på tid med ventilator/døgn, PaO₂/SaO₂ målt uten ekstra tilførsel av oksygen og evt. PaCO₂.

Godkjent av fagdirektørene i de regionale helseforetakene, 22. februar 2018

Sak 126-2018 Nusinersen (Spinraza®) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) -oppfølging av beslutning i sak 19-2018

Beslutning:

Beslutningsforum foretar prioriteringer på gruppenivå, og setter slik sett rammene for hvilke metoder klinikerne har til rådighet for pasienter som er vurdert å ha rett til nødvendig helsehjelp. Beslutningene er koordinert med nasjonale faglige retningslinjer som Helsedirektoratet har ansvaret for. Dette for å sikre en faglig kobling mellom beslutninger på gruppenivå og de individuelle vurderingene som klinikerne foretar i sine daglige møter med pasientene. Det skal alltid foretas løpende individuelle vurderinger av hvilken type helsehjelp som skal ytes for den enkelte pasient. Dette skal gjøres innenfor rammen av det som er besluttet skal tilbys i den offentlige spesialisthelsetjenesten, og slik at det grunnleggende kravet til forsvarlighet er oppfylt.

Dagens vilkår for bruk av nusinersen (Spinraza®) bygger på eksisterende kunnskap om effekt ved ulike typer spinal muskelatrofi og for ulike aldersgrupper. Vilkårene kan endres gitt at det foreligger dokumentasjon som viser god nok effekt/nytte og kostnadseffektivitet for andre grupper med spinal muskelatrofi. Dersom det tilkommer ny kunnskap (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m.m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen vurderes på nytt.

Beslutningsforum kan ikke forsvare å tilby en pasientgruppe behandling uten å ha tilstrekkelig kunnskap om effekt og sikkerhet for pasientene. Per d.d. er det ikke dokumentert tilstrekkelig effekt og sikkerhet vedrørende behandling med nusinersen (Spinraza®) til at metoden kan innføres for voksne med SMA.

Beslutningsforum for nye metoder viser til beslutning i sak 19-2018, der nusinersen (Spinraza®) ble innført til behandling av barn med spinal muskelatrofi (SMA) under en rekke gitte forutsetninger, hvorav en av disse var alder 0 til fylte 18 år. Med bakgrunn i foreløpige erfaringer etter innføring av nusinersen (Spinraza®) til behandling av SMA, vurdering av ny effektdokumentasjon samt behov for bedre å synliggjøre vurderinger og begrunnelser for at nusinersen ikke innføres som en standardbehandling til alle pasienter med SMA, vil Beslutningsforum for nye metoder presisere følgende vilkår for videre bruk av nusinersen (Spinraza®):

1. Tilgjengelig dokumentasjon viser at effekten av nusinersen (Spinraza®) er størst hos de yngste barna og de barna som starter behandlingen tidlig i sykdomsforløpet. Nusinersen (Spinraza®) kan nyttes til behandling av barn med SMA under følgende forutsetninger:
 - a) Det skal benyttes start- og stoppkriterier som pasienter skal vurderes opp mot ved ev. oppstart av behandling og i det videre forløpet.
 - b) Den etablerte nasjonale faggruppen med medlemmer fra alle regionssykehusene skal vurdere de enkelte pasientene opp mot start-/stoppkriterier.
 - c) Alle pasienter som behandles med Nusinersen (Spinraza®) skal inngå i det etablerte medisinske kvalitetsregisteret.
 - d) Oppstart av behandling skal skje ved Oslo universitetssykehus.
 - e) Indikasjon for fortsatt behandling skal vurderes foran hver eneste injeksjon, det vil si minst hver fjerde måned.
 - f) Ved tvil om det fortsatt er behandlingsindikasjon etter gjeldende start-/stoppkriterier skal injeksjonen ikke gis, og situasjonen vurderes av den nasjonale gruppen før beslutning om fortsatt behandling/seponering blir tatt.
 - g) Uansett respons, skal fortsatt behandling av hver enkelt pasient vurderes av den nasjonale gruppen minst en gang årlig, det vil si minst i forbindelse med hver tredje injeksjon etter at oppstartsfasen med tre injeksjoner er fullført.
 - h) Foreldre/nærmeste pårørende og - der det er relevant - pasienten må før oppstart av behandlingen være godt informert - skriftlig og muntlig - om hvordan effekt av behandlingen vil bli evaluert og hvordan beslutninger om å fortsette med eller seponere Nusinersen (Spinraza®) vil bli gjort.
2. Den nasjonale faggruppen kan revidere stoppkriteriene i samsvar med oppdatert kunnskap og erfaringer fra klinisk virksomhet i Norge og andre aktuelle land.

Beslutningsforum ber LIS gjenoppta forhandlingene med Biogen med sikte på ny pris senest innen 1. desember 2018.

KRITERIER FOR BEHANDLING MED RISDIPLAM (EVRYSDI®) FOR BARN FRA 2 MÅNEDER MED EN KLINISK DIAGNOSE AV TYPE 1, TYPE 2 ELLER TYPE 3A SMA

Forutsetningene og start-/stoppkriterier for behandling med risdiplam er tilsvarende som for nusinersen. Basert på nåværende kunnskapsgrunnlag er det krevende å gi klare anbefalinger om når Evrysdi er å foretrekke fremfor Spinraza.

Grunnforutsetninger for behandling

- Diagnosen spinal muskelatrofi (SMA) er genetisk bekreftet. Opplysning om hvilke mutasjoner i SMN1-genet pasienten har skal registreres sammen med antall SMN 2-kopier.
- Foreldre/nærmeste pårørende og - der det er relevant - pasienten, må før oppstart av behandlingen være godt informert - skriftlig og muntlig - om hvordan effekt av behandlingen vil bli evaluert og hvordan beslutning om å fortsette med- eller seponere risdiplam (Evrysdi®) vil bli gjort. Foreldre/nærmeste pårørende/pasient skal ha mottatt skriftlig informasjon, som er utarbeidet nasjonalt.
- Oppstart av behandling skal skje ved Oslo universitetssykehus. Oppstart av behandling med risdiplam (Evrysdi®) skal følge startkriteriene. Hvert tilfelle skal vurderes særskilt. Det åpnes ikke for generell behandling med risdiplam (Evrysdi®).
- Videre behandling skjer i regionsykehusene i regi av regionale team (barnenevrolog/fysioterapeut/barnelungelege). De regionale teamene skal følge nasjonale retningslinjer, også for evaluering.
- Ved oppstart og videre i forløpet skal data registreres i kvalitetsregisteret ved OUS. Dette forutsetter skriftlig samtykke fra foreldre/pasienten. Pasienten skal også registreres i Nasjonalt kvalitetsregister for nevrologiske sykdommer.
- Den nasjonale faggruppen har ansvaret for å følge opp at tilbudet er likeverdig tilgjengelig. Den nasjonale faggruppen skal vurdere de enkelte pasientene opp mot start-/stoppkriterier. Faggruppen involveres i alle tilfeller der det vurderes som aktuelt å stoppe behandlingen i stabil situasjon. Ved akutte forverringer gjøres slike vurderinger, spesielt ved spørsmål om grad av intensivbehandling, av ansvarlig lege. Etikkomite kan konsulteres ved behov.
- Effekten av behandlingen skal evalueres etter 6 måneder, deretter hver 4.måned inntil 2 års behandling, senere årlig. Uansett respons, skal fortsatt behandling av hver enkelt pasient vurderes av den nasjonale faggruppen minst én gang årlig. Dersom tilstanden forverres, og det er spørsmål om behandlingen skal videreføres eller ikke, skal beslutningen tas i samråd med nasjonal faggruppe.
- Behandlingen skal ikke kombineres med annen årsakskorrigerende behandling av SMA. Pasienter som har fått behandling med Zolgensma skal ikke behandles med Evrysdi.

Startkriterier

Etiske aspekter ved å innlede en behandling som kan risikere å forlenge lidelse for pasienten, skal være overveiet og diskutert med foresatte og skal ha vært gjenstand for en etisk gjennomgang på respektive klinikk. Dette anføres i pasientens journal.

Tilgjengelig dokumentasjon viser at effekten av behandling med risdiplam (Evrysdi) er størst hos de yngste barna og de barna som starter behandlingen tidlig i sykdomsforløpet. Behandlingen kan ikke

starte før barnet er 2 måneder. *Risdiplam til behandling av voksne vurderes i egen prosess (ID2020_104)* Siden SMA nå oppdages ved nyfødtscreening, og pasienter med 2 eller 3 kopier av SMN2-genet da kan starte behandling straks, vil det antakelig særlig være for pasienter med 4 kopier av SMN2-genet at Evrysdi er aktuell som førstevalgs behandling.

Pasienter med SMA type 1

- Pasienten skal ikke ha vist klare og vedvarende symptomer på SMA fra fødsel (dvs. ikke ha SMA type 0)
- Pasienten skal uten assistert ventilasjon (gjelder også CPAP) eller ekstra oksygen ha en SaO₂ > 95 %⁹
- Pasienten skal ha minst 2 kopier av SMN 2-genet

Pasienter med SMA type 2

- Pasienten er ikke avhengig av assistert ventilasjon eller oksygen for SaO₂ > 95%¹
- Pasienten har minst 2 kopier av SMN 2-genet

Pasienter med SMA type 3

- Barn med SMA type 3 og dokumentert symptomdebut før 3 års alder (type 3a) kan i visse tilfeller være aktuelle for behandling etter samme kriterier og samme vurdering som for barn med SMA type 2.

Vedrørende skifte av behandling fra nusinersen (Spinraza) til risdiplam (Evrysdi)

Basert på nåværende kunnskapsgrunnlag er det krevende å gi klare anbefalinger om skifte av behandling fra Spinraza til Evrysdi. Skifte av behandling hos barn kan skje etter nøye, individuell vurdering i nasjonal faggruppe. Skifte av behandling vil antakelig særlig være aktuelt for pasienter som har uttalt skoliose/er operert for skoliose, slik at spinal-punksjon ofte må gjøres under gjennomlysning. Skifte av behandling kan også være aktuelt for pasienter som av andre grunner opplever gjentatte spinalpunksjoner som svært plagsomt. Pasienten må selv ønske et slikt skifte, og det bør ikke gjøres like før f.eks. operative inngrep som i seg selv vil kunne påvirke motorisk funksjon.

Stoppkriterier

Etiske aspekter med hensyn til forventet livskvalitet ved fortsatt behandling må vurderes nøye i hvert enkelt tilfelle før beslutning treffes.

Innen 6. måneder etter oppstart av behandling, deretter hver 4. måned (første 2 år) og deretter årlig, skal det tas konkret stilling til hvorvidt behandlingen skal fortsette. Følgende kriterier, hvorav minst ett må oppfylles, tilsier vurdering av å stoppe behandling:

SMA type 1

- Reduksjon av motorisk score ved Hammersmith Infant Neurol Examination og ved CHOP Intend eller pasienten forverres med hensyn til ernæringsstatus og respirasjonsstatus på tross av behandling. Bedømmelse av respirasjonsstatus baseres på tid med ventilator/døgn og PaO₂/SaO₂ målt uten ekstra tilførsel av oksygen og evt. PaCO₂.
- Pasienten er avhengig av respirator/BiPAP mer enn 16 timer/dag 21 dager i strekk uten samtidig infeksjon av en type som antas å påvirke respirasjonen.

⁹ For behandling med Spinraza har dette kriteriet helt siden 2018 vært tolket slik at noe bruk av BiPAP aksepteres (oftest om natten), men at pasienten ellers, uten BiPAP eller annen ventilasjonsstøtte, og uten ekstra oksygen skal kunne holde SaO₂ >95%.

SMA type 2 og 3

- Forverring i grovmotorisk funksjon målt med Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE). Resultat på Revised Upper Limb Motor Scale (RULM), EK2-skala og 6 minutters gangtest trekkes inn i vurderingen når det er relevant med hensyn til alder og funksjon¹⁰.
- Forverring i respirasjonsstatus basert på tid med ventilator/døgn, PaO₂/SaO₂ målt uten ekstra tilførsel av oksygen og evt. PaCO₂.

Skifte av behandling fra risdiplam (Evrysdi) til nusinersen (Spinraza)

Ved manglende effekt og/eller uttalte bivirkninger kan et skifte tilbake til Spinraza være aktuelt. Dette må skje etter individuell vurdering i den nasjonale faggruppen.

FØLGENDE KRITERIER LEGGES TIL GRUNN FOR OPPSTART AV BEHANDLING MED

ZOLGENSMA:

- Spedbarn <6mnd med manifest 5q SMA type 1 med bi-allelisk mutasjon i SMN1-genet. Pasienten skal ikke ha tydelige symptomer ved fødsel (type 0) og ikke trenge ventilasjonsstøtte > 16 timer pr. døgn.
- Spedbarn < 6 mnd. med presymptomatisk påvist bi-allelisk mutasjon i SMN1-genet og påvist 2 eller 3 kopier av SMN2-genet
- Barn 6-18 mnd. og med en vekt < 13.5 kg der behandling med Spinraza har gitt bivirkninger eller komplikasjoner, kan i spesielle tilfeller vurderes for overgang til Zolgensma såfremt de ikke er uttalt svake og kan puste selv
- Pasienter <6 mnd. som har startet med Spinraza før Zolgensma var tilgjengelig, kan konverteres til Zolgensma
- Kriteriene må oppfattes som foreløpige inntil mer dokumentasjon av effekt foreligger, og skal evalueres og revurderes om ett år.
- Behandling med onasemnogene abeparovovec (Zolgensma) skal ikke kombineres med behandling med nusinersen (Spinraza) eller annen årsakskorrigerende behandling.
- Behandlingen skal gjennomføres ved Oslo universitetssykehus HF (OUS) og behandlende lege skal registrere relevante behandlingsdata i kvalitetsregister for SMA slik at effekten kan følges over tid i tett samarbeid med den nasjonale SMA-faggruppen.
- Innføringen er knyttet til en resultatbasert prisavtale, og det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
- Før metoden kan tas i bruk må de nødvendige avtalene mellom leverandør, Oslo universitetssykehus HF, Sykehusapotekene HF og Sykehusinnkjøp HF ferdigstilles. Før avtalene kan tre i kraft og metoden tas i bruk må Novartis Gene Therapies etablere en tilfredsstillende løsning for kryptering av personopplysninger som sendes ved bestilling og øvrig kommunikasjon mellom Sykehusapotekene/Oslo universitetssykehus og Novartis Gene Therapies.

Datagrnnlaget for onasemnogene abeparovovec er sparsomt. Der er stor usikkerhet om langtidseffekten. Leverandør av Zolgensma skal derfor levere oppdatert dokumentasjon fra de pågående oppfølgingsstudiene innen to år.

¹⁰ Etablerte tilleggsundersøkelser også ved behandling med Spinraza

APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med støttebehandling (BSC).

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Alder i denne metodevurderingen er basert på SUNFISH del 2, subgruppe 12 – 25 år, der gjennomsnittsalder var 16 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre¹¹. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)¹². **Feil! Fant ikke referanse kilden.** viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Tabell 27: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	16
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	56,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	13,4
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	43,0

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 43 QALY.

¹¹ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

¹² Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under

Tabell A 1 Feil! Fant ikke referanse kilden. viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelevante) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå¹³ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene¹⁴ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al¹⁵. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹⁶, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹⁷.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (51), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹⁸ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁹ av rådata fra Stavem et al²⁰. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelevante livskvalitetsstudier fra Europa²¹. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

¹³ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

¹⁴ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹⁵ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

¹⁶ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

¹⁷ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹⁸ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁹ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

²⁰ Stavem- personlig kommunikasjon

²¹ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

APPENDIKS 4: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Det er betydelige kostnader forbundet med støttebehandling av pasienter med SMA. Legemiddelverket presenterer derfor budsjettkonsekvenser for både spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett og for spesialisthelsetjeneste totalt (inkluderer også helsetjenestekostnader).

Følgende antagelser ligger til grunn for budsjettberegningene:

- Antall pasienter som er aktuelle for behandling med risdiplam i denne metodevurderingen er basert på innspill fra kliniske eksperter med utgangspunkt i tall fra interesseorganisasjonen SMA Norge. Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i at 75 voksne pasienter vil være aktuelle for behandling med risdiplam, og at innfødt nyfødt screening fanger opp alle fremtidige pasienter med SMA type 1,2 og 3. Pasientantallet er veldig usikkert og vil også være avhengig av eventuelle start/stopp kriterier for behandling med risdiplam.
- Det antas at alle barn med SMA type 3B allerede får behandling
- Budsjettberegningene er gjort i den helseøkonomiske modellen med de samme forutsetningene som ligger til grunn for Legemiddelverkets hovedscenario.
- Legemiddelkostnader er basert på maksimal AUP inkludert merverdiavgift.
- Ingen diskontering av kostnader.
- Det er ikke tatt hensyn til eventuelt bytte av behandling fra nusinersen til risdiplam.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete og representerer et grovt anslag.

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Roche viser til at interesseorganisasjonen SMA Norge har identifisert 46 voksne pasienter med type 1, type 2 eller type 3 SMA som kan være aktuelle for sykdomsmodifiserende behandling med risdiplam. De norske klinikerne Legemiddelverket har snakket med, mener at SMA Norge trolig har det beste registeret over antall voksne SMA-pasienter i Norge. Antallet kan likevel være underestimert. Det er trolig noen voksne pasienter som ikke er registrert, bl.a. fordi det ikke har vært aktiv behandling å tilby og oppfølging fra helsetjenesten skjer lokalt. Basert på ekstrapolering av antall voksne pasienter klinikerne kjenner til i sine egne områder, kan det være 70 – 80 voksne SMA-pasienter i Norge, men dette antallet er svært usikkert. Klinikerne mente også basert på erfaring at det var svært få aktuelle barn med SMA type 3B.

I budsjettberegningene har Legemiddelverket tatt utgangspunkt i at 75 voksne pasienter vil kunne være aktuell for behandling med risdiplam dersom risdiplam innføres for voksne pasienter. For enkelthets skyld er barn med SMA type 3B utelatt i budsjettberegningene. På grunn av usikkerheten i pasientgrunnlaget har Legemiddelverket også presentert scenarioer der antall pasienter som er aktuelle for behandling med risdiplam er henholdsvis 46 og 105 pasienter.

Legemiddelverket antar at alle pasientene som er aktuelle for behandling vil få risdiplam i løpet av de første tre årene etter eventuell innføring. Det antas at 60 % av pasientene får behandling i løpet av år 1, 30 % i år 2 og 10 % i år 3. De antatte prosentandelene har liten betydning for de totale budsjettberegningene som er representert ved budsjettkonsekvensene i år 5 etter eventuell innføring.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Evrysdi (risdiplom) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i **Feil! Fant ikke referanseilden.** Dette gjelder for situasjonen der Evrysdi (risdiplom) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i **Feil! Fant ikke referanseilden.2**

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Evrysdi over den neste femårs-perioden – dersom Evrysdi tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Evrysdi (risdiplom)	45	68	75	75	75

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Evrysdi den neste femårs-perioden – dersom Evrysdi IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Evrysdi (risdiplom)	0	0	0	0	0

A.1.3 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelkostnader per pasient er vist i tabellen under når legemiddelpris er basert på maksimal AUP inkludert mva. Kostnadene er ikke diskontert.

Tabell 3: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Evrysdi blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Evrysdi (risdiplom), legemiddelutgift per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 1	3 130 665	3 114 734	3 097 899	3 080 415	3 062 155
Evrysdi (risdiplom), legemiddelutgift per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 2		3 130 665	3 114 734	3 097 899	3 080 415
Evrysdi (risdiplom), legemiddelutgift per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 3			3 130 665	3 114 734	3 097 899
Evrysdi (risdiplom), legemiddelutgift per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 4				3 130 665	3 114 734
Evrysdi (risdiplom), legemiddelutgift per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 5					3 130 665

Tabell 4: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Evrysdi IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Evrysdi (risdiplom), legemiddelutgift per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Evrysdi (risdiplom), legemiddelutgift per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Evrysdi (risdiplom), legemiddelutgift per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Evrysdi (risdiplom), legemiddelutgift per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Evrysdi (risdiplom), legemiddelutgift per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 5					0

6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 5.

Tabell 5: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Evrysdi (risdiplom) får refusjon	140 879 942	212 168 327	232 958 977	231 673 471	230 331 814
Evrysdi (risdiplom) får ikke refusjon	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	140 879 942	212 168 327	232 958 977	231 673 471	230 331 814

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Evrysdi (risdiplom) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 230 millioner NOK inkludert mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Det er vanskelig å anslå nøyaktig antall pasienter som vil få behandling dersom Evrysdi innføres for indikasjonen som omfattes av denne metodevurderingen. Legemiddelverket har derfor også regnet på scenarioer med utgangspunkt i pasientgrunnlag på 46 og 105 pasienter. Budsjettkonsekvenser i år 5 blir da på ca. 140 millioner og ca. 320 NOK millioner med pasientgrunnlag på henholdsvis 46 og 105 pasienter.

Budsjettkonsekvensene er beregnet med legemiddelpriser basert på maksimal AUP. Det foreligger en konfidensiell prisavtale som innebærer en redusert pris på risdiplom. De faktiske budsjettkonsekvensene vil derfor være lavere enn det som er beregnet her, og vil bli presentert i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

6.1.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt. Under vises beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten. Disse kostnadene er relatert til helsetjenestekostnadene som er inkludert i den helseøkonomiske analysen. Helsetjenestekostnadene inkluderer kostnader for pasientene forbundet med sykehusinnleggelser, legekonsultasjoner hos spesialist, tester og undersøkelser, kirurgiske inngrep og medisinsk utstyr.

A.2.2 Estimat av utgifter til helsetjenestekostnader per pasient

Tabell 6: Helsetjenestekostnader per pasient per år – dersom Evrydsdi blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Helsetjenestekostnader per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 1	1 558 779	1 571 417	1 557 678	1 547 502	1 537 827
Helsetjenestekostnader per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 2		1 558 779	1 571 417	1 557 678	1 547 502
Helsetjenestekostnader per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 3			1 558 779	1 571 417	1 557 678
Helsetjenestekostnader per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 4				1 558 779	1 571 417
Helsetjenestekostnader per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 5					1 558 779

Tabell 7: Helsetjenestekostnader per pasient per år – dersom Evrydsdi IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Helsetjenestekostnader per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 1	1 585 266	1 630 730	1 673 992	1 710 098	1 734 604
Helsetjenestekostnader per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 2		1 585 266	1 630 730	1 673 992	1 710 098
Helsetjenestekostnader per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 3			1 585 266	1 630 730	1 673 992
Helsetjenestekostnader per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 4				1 585 266	1 630 730
Helsetjenestekostnader per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 5					1 585 266

A.2.3 Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten

Tabell 8: Forventet budsjettvirkning totalt for spesialisthelsetjenesten dersom Evrysdi tas i bruk til aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Evrysdi tas i bruk					
Hvorav: Legemiddelkostnader med Evrysdi for spesialisthelsetjenesten	140 879 942	212 168 327	232 958 977	231 673 471	230 331 814
Hvorav: Helsetjenestekostnader for spesialisthelsetjenesten	70 145 074	106 565 698	117 149 577	116 464 129	115 698 507
Evrysdi tas ikke i bruk					
Hvorav: Legemiddelkostnader med Evrysdi for spesialisthelsetjenesten	0	0	0	0	0
Hvorav: Helsetjenestekostnader for spesialisthelsetjenesten	71 336 958	109 843 942	123 933 262	126 871 346	129 107 379
Budsjettvirkning av anbefaling	139 688 058	208 890 083	226 175 292	221 266 254	216 922 942

- Konklusjon budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Evrysdi (risdiplam) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 220 millioner NOK inkludert mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Det er vanskelig å anslå nøyaktig antall pasienter som vil få behandling dersom Evrysdi innføres for indikasjonen som omfattes av denne metodevurderingen. Legemiddelverket har derfor også regnet på scenarioer med utgangspunkt i pasientgrunnlag på 46 og 105 pasienter. Budsjettkonsekvenser i år 5 blir da på ca. 130 millioner og ca. 300 millioner NOK med pasientgrunnlag på henholdsvis 46 og 105 pasienter.

Budsjettkonsekvensene er beregnet med utgangspunkt i legemiddelpriser basert på AUP. Det foreligger en konfidensiell prisavtale som innebærer en redusert pris på risdiplam. De faktiske budsjettkonsekvensene vil derfor være lavere enn det som er beregnet her, og vil bli presentert i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA ROCHE

SMA er en svært alvorlig, genetisk, sjelden og progressiv nevromuskulær sykdom. Voksne over 22 år som lever med SMA har i Norge i dag ikke tilgang til sykdomsmodifiserende behandling, og det er et stort udekket medisinsk behov i denne gruppen. SLV har gjort en grundig vurdering av den dokumentasjonen som er tilgjengelig for voksne SMA-pasienter. Likevel ønsker vi å påpeke forhold som taler for at Evrysdi kan være mer kostnadseffektiv og bør tilegnes høyere prioritet.

Høyere prioritet til særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand

Prioriteringsmeldingen sier at det ved metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand kan aksepteres et lavere krav til dokumentasjon og en høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak. Vi mener at behandling av voksne SMA-pasienter oppfyller de veiledende kriteriene²²: 1) Pasientgruppen er særskilt liten, hvor antallet voksne SMA-pasienter aktuelle for behandling med Evrysdi vil utgjøre mindre enn 50 pasienter i Norge²³. 2) SMA hos voksne pasienter er en svært alvorlig tilstand. Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap (APT) er svært høy (43 tapte gode leveår). 3) Forventet nytte av Evrysdi er betydelig, og beregnet til 3,9 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling i SLVs hovedanalyse.

Svært få voksne SMA-pasienter som er aktuelle for behandling med Evrysdi

Roche har fått en oversikt over voksne med SMA i Norge fra pasientforeningen SMA Norge, som hevder de har god oversikt over gruppen. Deres oversikt fra mai 2020 viste at det var 46 voksne SMA-pasienter som ikke stod på behandling. I følge SMA Norge er dette antallet i dag nede i ca. 40 pasienter i 2022 pga av høy dødelighet, og derav frafall i denne gruppen. Muskelregistreret ved UNN har registrert 60-70 voksne pasienter over 20 år, men har trolig ufullstendig dekning. Legemiddelverket legger til grunn at det er 75 voksne pasienter, men gjør beregninger for både 46 og 105 pasienter. Roche er enige i at det er usikkerhet rundt dette tallet.

Vi savner imidlertid en vurdering av hvilken andel av pasientene som realistisk sett vil være aktuelle for å starte behandling med Evrysdi. Det fremstår nå som at SLV legger til grunn at alle voksne SMA pasienter skal få behandling med Evrysdi. Det mener vi ikke er riktig. For alle tre legemidler som er innført til barn med SMA, er det utarbeidet klare start- og stoppkriterier, og det er naturlig at slike også vil komme dersom Evrysdi innføres til voksne. En del pasienter kan ha for mild sykdom, mens andre vil være for syke og pleietrengende til at det vil vurderes å være riktig å initiere behandling. Det kan også være enkelte som er feildiagnostiserte med SMA, og vil vise seg å ikke ha SMA ved genetisk analyse ved oppstart av legemiddelbehandling. Noen pasienter kan ha innfunnet seg med sin sykdom og ikke ønske sykdomsmodifiserende behandling. Roche har etter mottak av rapporten den 28. mars vært i kontakt med en overlege ved Rikshospitalet sentral i oppfølging av voksne pasienter med SMA, som anslår at det totalt er omlag 60 voksne pasienter med SMA i Norge, og at opp mot halvparten av disse vil være aktuelle for behandling med Evrysdi. Basert på SLVs anslag (på 70-80 voksne SMA-pasienter totalt i Norge) er trolig ikke mer enn maksimalt 30-35 voksne pasienter aktuelle for Evrysdi (av de som per i dag ikke står på behandling for sin SMA).

²² <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/hvordan-sikre-tilgang-til-legemidler-for-serskilt-sma-pasientgrupper-med-svert-alvorlig-tilstand>

²³ Steady state prevalens i Norge vil være vanskelig å estimere for denne gruppen, siden det ikke tid kommer nye pasienter i denne gruppen hvor prevalensen synker mot null over tid.

Pårørendes nytte gjør Evrysdi mer kostnadseffektiv (ICER = 3,8 millioner)

I SLVs hovedanalyse er kostnad per QALY (ICER) høy. At nytte for pårørende ikke tas med i SLVs hovedanalyse er nok en av den mest avgjørende faktorene for at ICER øker så mye sammenlignet med Roche sin hovedanalyse. Selv om dette ikke tas med i SLVs hovedanalyse er pårørendes nytte relevant og vi vil følgelig repetere fra SLV rapport side 49, (siden dette verken fremkommer i deres konklusjonen eller sammendraget): *“(...) Legemiddelverket har derfor ikke inkludert nytte for pårørende i sitt hovedscenario. Denne parameteren har imidlertid meget stor betydning for resultatene, og Legemiddelverket viser resultater både med og uten nytte for pårørende i Roche sitt basecase. I den den nylig publiserte metodevurderingen av risdiplam utført av NICE i England ble det konkludert med følgende: «The committee concluded that it should consider carer utility in its decision making but that quantifying caregiver utility was extremely difficult» (36).”* Vi mener det er avgjørende at nytte for pårørende hensyntas i beslutningen for voksne SMA-pasienter i Norge.

Fremtidig generisk konkurranse reduserer ICER betydelig (ICER = 5,5 - 6,9 millioner)

Det antas at de fleste pasienter vil ønske å stå på Evrysdi over lang tid, muligens ut livet. Pasienter på behandling med Evrysdi, vil dermed kunne stå på behandling selv etter patentutløp for Evrysdi. Etter patentutløp vil det oppstå generisk konkurranse hvor andre leverandører kan tilby virkestoffet risdiplam på det norske markedet. For legemidler som dekkes av Folketrygden må legemiddelprisen senkes fra 59-81% umiddelbart og fra 69-90% etter 18 måneder ved generisk konkurranse for på kunne gis på forhåndsgodkjent refusjon. For sykehuslegemidler igangsettes tilbud som gir tilsvarende prisnedganger. Om man antar en prisreduksjon på 80% ved generisk konkurranse fra listepriis om 10 eller 15 år er ICER henholdsvis ca 5,5 og ca 6,9 millioner kroner per gode leveår. Siden det i den helseøkonomiske modellen antas at ingen voksne pasienter avslutter behandling, mener vi at effekten av fremtidig generisk konkurranse må hensyntas av beslutningstagerne.

Voksne SMA-pasienter har allerede tapt mange gode leveår.

SMA er en svært alvorlig sykdom, hvor voksne SMA-pasienter i Norge allerede har tapt mange år med gode helse sammenlignet med normalbefolkningen, da de fram til nå ikke har hatt tilgang til behandling. Dette fremkommer ikke i beregningen av alvorlighet i metodevurderingen via APT (i henhold til prioriteringsmeldingen (St 34)). For at ressursene i helsevesenet skal fordeles på en mer rettferdig måte skal det legges til grunn at ethvert menneske bør ha krav på et visst antall gode leveår, i følge *Fair innings* argument til Williams (1997). Vi mener at også dette er et sterkt og ytterligere argument for at beslutningstakerne bør tillate høyere ressursbruk for denne pasientgruppen sammenlignet med andre tiltak.

Gruppen SMA-pasienter i alderen 18-22 år som står på behandling

På tross av at denne metodevurderingen tar for seg de voksne SMA-pasienter er den relative effekten av Evrysdi for SMA pasienter mellom 18 - 22 år, som står på behandling, blitt evaluert i metodevurdering ID2021_088, hvor effektdata av Evrysdi var basert på pasienter i SUNFISH-2 opp til 25 års alder. På lik linje med SMA-pasienter under 18 år er prioriteringskriteriene for alvorlighet, nytte, og ressurs oppfylte for denne gruppen SMA-pasienter. Dette som følge av at denne gruppen har 1) svært alvorlig sykdom, 2) Evrysdi har trolig likeverdig effekt i henhold til metodevurdering ID2021_088 3) i tillegg til like eller lavere kostnader basert på eksisterende avtalepris, sammenlignet med dagens behandling. Som følge av dette bør behandling med Evrysdi innføres til denne gruppen av pasienter, uavhengig av denne metodevurderingen.