

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019_006

Onasemnogeneabeparvovec
(Zolgensma) til behandling av
spinal muskelatrofi

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet og kostnader. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

ZOLGENSMA TIL BEHANDLING AV SMA

Hva er Zolgensma?

Zolgensma er en genterapi til behandling av spinal muskeltrofi (SMA). Ved spinal muskeltrofi dør en type nerveceller i ryggraden gradvis. Disse cellene kalles motornevroner og har som oppgave å gi signaler fra hjernen til musklene. Når motornevronene gradvis dør, vil også musklene gradvis bli borte fordi nervesystemet ikke lenger har kontakt med dem. En feil i genet SMN1 gjør at det lages for få virksomme proteiner som kan passe på disse cellene. Proteinene heter på engelsk «Survival Motor Neuron», forkortet til «SMN-proteiner», og proteinene hjelper altså motornevronene med å overleve. Zolgensma er en erstatning for SMN1-genet og gis en gang som infusjon til en blodåre i armen. Tilførsel av genet kan stoppe ytterligere tap av motornevroner, men behandlingen kan *ikke* gjenopplive døde nevroner.

Hvor alvorlig er sykdommen SMA?

Det er fire typer SMA. De gir ulik grad av muskeltrofi, og alvorlighetsgraden varierer. SMA type 1 er den mest alvorlige. Alle pasienter som har SMA, mangler «hovedgenet» SMN1, men de er født med «kopigener» kalt SMN2, som kan lage en del virksomme SMN-proteiner (som passer til motornevronene). I hovedsak er det slik at jo flere kopigener man har, jo mindre alvorlig blir sykdommen.

Barn med SMA type 1 har to eller tre kopigener, men produserer så få SMN-proteiner at leveutsiktene blir dårlige. Dersom de ikke får behandling, dør de fleste før de fyller to år. Symptomene hos disse barna er tydelig svake muskler, noe som merkes før barnet er blitt seks måneder. Barnet vil aldri kunne sitte selvstendig. Svelge- og pustemuskulaturen påvirkes også.

Hvilken behandling får SMA-pasientene i dag?

Norske barn med SMA kan i dag, etter spesifikke kriterier, starte behandling med Spinraza. Spinraza hjelper SMN2-kopigenene å produsere flere fungerende proteiner som passer på motornevronene. Spinraza må gis med en sprøyte i ryggraden hver fjerde måned.

SMA-pasientene får også støtte i form av tilrettelegging av hverdagen, til bedring av pustefunksjon, ernæring og forebygging av feilstillinger i rygg og andre ledd. Denne støtten tilpasses individuelle behov.

Hvilken nytte har Zolgensma?

Den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) har kun godkjent at Zolgensma brukes til å behandle pasienter med to eller tre kopier av SMN2-genet og/eller pasienter med SMA type 1.

Nytten av Zolgensma er undersøkt blant pasienter med symptomer på SMA type 1. Pasientene hadde fått symptomer på sykdommen før de fylte seks måneder og hadde to kopigener av SMN2. De fleste pasientene som fikk Zolgensma i kliniske studier, var i live ved 18 måneders alder og etter 24 måneders

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

oppfølging, uten at de trengte permanent støtte for å puste. Flere av barna som ble behandlet med Zolgensma, kunne dessuten sitte selvstendig, og noen klarte også etter hvert å stå eller gå med eller uten støtte. Det er også vist at nytten av å starte behandling like etter fødsel, dvs før barnet har utviklet symptomer på SMA, er stor. Nyfødtscreening av SMN1-genet kan avdekke SMA før symptomer oppstår, men slik screening er ikke innført i Norge.

Nytten av Zolgensma er ikke undersøkt i studier hos pasienter med fire eller flere kopigener av SMN2, og heller ikke hos pasienter som er eldre enn seks måneder. Man vet derfor ikke hvor effektivt eller trygt det er å bruke legemiddelet hos disse pasientene.

For både Zolgensma og Spinraza gjelder at jo yngre pasienter med to eller tre kopigener er når de mottar behandlingen, desto større er effekten av behandlingen.

Legemiddelverkets vurdering av klinisk dokumentasjon

Det foreligger relativt få resultater fra kliniske studier av Zolgensma. Dette skyldes både at få pasienter var inkludert i studiene, og at pasientene var fulgt opp over en kort periode. Den dokumentasjonen som foreligger per i dag, gjelder pasienter yngre enn 6 måneder. Resultatene viser at Zolgensma har god effekt sammenlignet med ingen behandling hos de sykeste pasientene, men det er foreløpig ikke mulig å si om Zolgensma er bedre enn Spinraza, eller motsatt. Effekt og sikkerhet av Zolgensma er per i dag ikke undersøkt i studier hos pasienter som er eldre enn seks måneder, og derfor vet vi ikke hvor trygg eller god behandlingen er hos pasienter over seks måneder. Foreløpig vil man derfor ikke starte behandling med Zolgensma hos eldre pasienter, men heller gi Spinraza på samme måte som i dag.

Hvor mange pasienter i Norge kan få behandling med Zolgensma?

Om lag 7 pasienter diagnostiseres årlig med SMA i Norge. Alle disse kan være aktuelle for behandling med Spinraza etter gjeldende kriterier, mens om lag fire til seks pasienter kan være aktuelle for behandling med Zolgensma i Norge.

Hvor mye koster Zolgensma?

En engangsbehandling med Zolgensma koster om lag 27 millioner norske kroner, men det er mulig for firmaet å tilby en lavere pris.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Per i dag regner man med at effekten av Zolgensma er minst like god som effekten av Spinraza. Det er imidlertid vanskelig å sammenligne kostnadene av Zolgensma og Spinraza, fordi man ikke vet hvor lenge pasientene kommer til å bruke Spinraza. Langtidseffekten av Zolgensma og Spinraza er ikke kjente.

Hvem bestemmer om Zolgensma skal tas i bruk?

Det er Beslutningsforum som avgjør om Zolgensma skal tas i bruk. Dersom det skal etableres nasjonal nyfødtscreening for spinal muskeltrofi, må dette lovfestes i en forskrift.

SAMMENDRAG

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Onasemnogeneabeparovec (forkortet OA, handelsnavn Zolgensma). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av Zolgensma i henhold til bestilling [ID2019_006](#) og godkjent preparatomtale.

Det er bestilt en forenklet metodevurdering (løp D) for onasemnogeneabeparovec (Zolgensma) til behandling av spinal muskeltrofi (SMA). Dette betyr i dette tilfellet en vurdering av effekt- og sikkerhetsdata samt kostnader knyttet til behandlingen. Alvorlighet ved sykdommen er tidligere vurdert.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis. Effekt og kostnader ved behandling med OA er sammenliknet med nusinersen (Spinraza) i to analyser, en for pre-symptomatisk og en for symptomatisk behandlingsstart. Legemiddelverket har vurdert to naive indirekte sammenligninger innsendt av Novartis.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Zolgensma til behandling av spinal muskeltrofi (SMA). Den generelle kliniske effekten av Zolgensma til behandling av spinal muskeltrofi (SMA) er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse og er avgrenset til (1):

- pasienter med 5q SMA med en bi-allelisk mutasjon i SMN1-genet og en klinisk diagnose på SMA type 1, eller
- pasienter med 5q SMA med en bi-allelisk mutasjon i SMN1-genet og opptil 3 kopier av SMN2-genet.

Om sykdom/tilstand

Spinal muskeltrofi (SMA) er en arvelig, neurologisk sykdom som gradvis fører til muskelsvakhet i tverrstripet muskulatur. Pasienter med spinal muskeltrofi mangler SMN1 genen som koder for proteinet, SMN (survival motor neuron), som er nødvendig for vedlikehold av motornevronceller som overfører signaler til muskelcellene. Det oppstår tap av viljestyrte muskelbevegelser og koordinasjon, og hos pasienter med alvorlig SMA vil det til slutt ved et naturlig forløp oppstå lammelser som gjør det vanskelig å svelge, snakke og puste.

Det er fire typer SMA, og alvorlighetsgraden varierer med disse. Alle pasienter som mangler «hovedgenet» SMN1, er født med kopigener (SMN2) som kan lage en del virksomme SMN-proteiner. I hovedsak er det slik at jo flere SMN2-kopier man har, jo mindre alvorlig sykdom har man. De fleste pasientene med SMA type 1 eller 2, har to eller tre kopigener. Har man fire eller flere SMN2-kopier vil man ofte ikke merke symptomer før det har gått flere år, men en god del pasienter får også symptomer før tre års alder. Alle pasienter med symptomer på SMA får diagnosen bekreftet ved en gentest. Gentesten gir svar på om det foreligger to nullalleler for SMN1, og i tillegg teller man også hvor mange SMN2-kopier pasienten har.

Tabell 1 Fenotypisk klassifisering ved et naturlig forløp av SMA (2)

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).

Pasientgrunnlag

Om lag 7 pasienter diagnostiseres årlig med SMA i Norge. Samtlige av disse kan være aktuelle for behandling med Spinraza, men egne kriterier gjelder for å få denne behandlingen. Hvor mange pasienter som er aktuelle for Zolgensma avhenger av om nyfødtscreening innføres eller ikke. Uten nyfødtscreening vil Zolgensma (ved symptomatisk oppstart) være aktuelt for fire pasienter årlig. Ved innføring av nyfødtscreening og pre-symptomatisk behandling vil seks pasienter årlig være aktuelle for behandlingen fordi det i tillegg tilkommer to pasienter med SMA type 1 som er yngre enn seks måneder.

Behandling av SMA i norsk klinisk praksis

Per i dag har to årsakskorrigerende behandlinger norsk markedsføringstillatelse, Spinraza og Zolgensma, og det er disse som er relevante å sammenligne i denne metodevurderingen. Felles for begge behandlingene er at de har som mål å kompensere for den underliggende genetiske defekten og gi økte nivåer av funksjonelle SMN-proteiner i motornevronene, redusert død av disse cellene, og dermed mindre irreversibelt tap av muskelfunksjon hos SMA-pasientene. Behandlingene kan ikke kompensere for det tapet av motornevroner som allerede har skjedd før behandling initieres, de kan bare motvirke ytterligere tap.

Per i dag er det bare Spinraza som er tatt i bruk i norsk klinisk praksis, her gjelder spesifikke kriterier for bruk. Spinraza er et antisense-oligonukleotid. Spinraza krysser ikke blod-hjerne barrieren (BBB) og må administreres med en sprøyte i ryggraden (intratekalt) hver fjerde måned. Noen pasienter må legges inn på sykehus for å motta legemiddelet, og noen pasienter må sederes. De vanligste bivirkningene er hodepine, oppkast og ryggsmertor. Dette er vanlige bivirkninger ved spinalpunksjon.

Den nye behandlingen som Legemiddelverket har sett på i denne metodevurderingen, Zolgensma, er en engangsbehandling hvor man via intravenøs administrasjon leverer en kopi av «hovedgenet» SMN1. Zolgensma er en vektor-basert genterapi. Ved behandling gis en veldig høy mengde virus som ligner på

vanlig forkjølelsesvirus, dette vil ubehandlet gi bivirkninger og for at pasienten skal tåle denne belastningen, må det gis glukokortikoider i en måned etter administrasjon av Zolgensma.

Per i dag identifiseres og behandles SMA-pasienter i Norge etter at de har fått symptomer på sykdommen. Det er godt bevist at effekten av behandling hos pasienter med to eller tre SMN2-kopier vil være bedre dersom behandlingen starter kort tid etter fødsel og før pasientene har fått symptomer på muskelsvakhet og SMA, da kan behandlingen i større grad forebygge irreversibelt tap av motornevroner. Det er søkt om at nasjonal nyfødtscreening for SMA skal innføres i Norge, men det er enda ikke avgjort om dette skal etableres. Legemiddelverket har i henhold til markedsført indikasjon for Zolgensma og bestillingen vurdert nytte og ressursbruk knyttet til Zolgensma sammenlignet med Spinraza i et scenario med nyfødtscreening og et scenario uten.

Effektdokumentasjon for Zolgensma

Effekten av Zolgensma er undersøkt i enkeltarmede studier med få inkluderte pasienter. Det foreligger per i dag begrenset med resultater fra disse, i forbindelse med søknad om markedsføringstillatelse vurderte den Europeiske Legemiddelmyndigheten EMA hovedsakelig følgende studier:

- STR1VE-US (n=22) og START (n=12 for terapeutisk dose) studiene. Disse inkluderte pasienter med SMA type 1, basert på kombinasjonen av en klinisk diagnose (symptomdebut før 6 måneders alder, hypotoni/muskelsvakhet) og genotype (bi-allelisk SMN1 delesjon og to SMN2 kopier). Pasientene ble fulgt inntil 18 måneders alder (STR1VE-US studien) eller i 24 måneder etter administrasjon av Zolgensma (START studien).
- SPR1NT studien (n=29). Denne inkluderte pre-symptomatiske pasienter med to eller tre kopier av SMN2. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 10,5 måneder, ved siste datakutt var studien enda pågående.

I STR1VE-US og START studiene observerte man en betydelig effekt av Zolgensma hos pasienter som startet behandling etter symptomutbrudd. Studien hadde ikke sammenligningsarmer, men man vet fra eksterne kilder at uten behandling dør de fleste SMA type 1 pasientene før de fyller to år, mens de fleste pasientene som hadde fått terapeutisk dose med Zolgensma i studiene (20/22 og 12/12) var i live og uten behov for permanent støtte for å puste ved 18 måneders alder eller etter 24 måneders oppfølging. Mens man ikke forventer at noen pasienter uten behandling vil kunne klare å sitte selvstendig, klarte etter hvert 14/22 og 9/12 barn behandlet med Zolgensma å sitte selvstendig i over 30 sekunder, og noen klarte også etter hvert å stå eller gå med eller uten støtte.

Ti av tolv barn som mottok terapeutisk dose av Zolgensma i START studien, gikk inn i den åpne oppfølgingsstudien LT-001. Fire av 10 pasienter startet på et tidspunkt her behandling med Spinraza.

Alle pasienter fra SPR1NT studien som mottok pre-symptomatisk behandling med Zolgensma, var i live og hadde ikke behov for permanent støtte for å puste etter om lag 10 måneders oppfølging. Siste gang det ble publisert data fra denne studien var mange pasienter enda så unge at man ikke kunne forvente at de skulle ha lært seg å sitte, stå eller gå selvstendig, men en del av de eldre pasientene hadde oppnådd disse motoriske milepælene.

Effekt og sikkerhet av Zolgensma er ikke undersøkt hos pasienter eldre enn seks måneder, eller hos pasienter med fire eller flere SMN2 kopier.

Legemiddelverkets vurdering av relativ effekt for Zolgensma sammenlignet med Spinraza

Legemiddelverket vurderer at begge legemidlene er effektive sammenlignet med ingen årsaks korrigerende behandling. Legemiddelverket vurderer også at begge behandlingene har en betydelig bedre effekt dersom behandling startes pre-symptomatisk hos de pasientene som antas å utvikle mest alvorlig sykdom, dvs SMA-pasienter med to eller tre SMN2 kopier. Data for pre-symptomatisk behandling av pasienter med fire SMN2 kopier er mangelfull både for Zolgensma og Spinraza. Den markedsførte indikasjonen for Zolgensma omfatter ikke pre-symptomatisk behandling av SMA-pasienter med fire eller flere SMN2 kopier.

I mangel på studier som direkte sammenligner effekten av Zolgensma med Spinraza, leverte Novartis to naïve indirekte sammenligninger mot komparator Spinraza, en for pre-symptomatisk og en for symptomatisk oppstart av behandling. Legemiddelverket har vurdert disse og mener at det basert på foreliggende datagrunnlag per i dag er for sparsomt med data til at disse indirekte sammenligningene kan brukes som utgangspunkt for å konkludere med hvorvidt det ene legemiddelet er bedre enn det andre. Vurderingen av relativ effekt kan også endre seg etter hvert som det tilkommer nye studiedata.

Hovedproblemet med å skulle gjøre indirekte sammenligninger basert på Zolgensma og Spinraza studiene har vært at ulike definisjoner av motoriske milepæler har vært brukt, at måloppnåelse har vært målt på ulike tidspunkt og at pasientene ikke har vært fulgt opp like lenge. I tillegg har pasientantallet i studiene vært svært lavt, og oppfølgingstiden er relativt kort. Legemiddelverket har altså per i dag ikke kunnet konkludere med om det ene legemiddelet har en bedre langtidseffekt enn det andre.

At Legemiddelverket ikke kan konkludere med at det ene legemiddelet ikke er bedre enn det andre, betyr imidlertid ikke at det er vurdert at de er like. For pasienter som av ulike grunner, for eksempel skoliose (ryggskjevhet), ikke kan få intratekale sprøyter, kan Zolgensma være et alternativ til Spinraza. Pasienter som skal få behandling med Zolgensma må tåle å få etterfølgende behandling med glukokortikoider, og dersom man ikke forventer at pasienten tolerer denne tilleggsbehandlingen kan Spinraza være et alternativ til Zolgensma. Behandlingsbyrden forbundet med en engangsinfusjon av OA kan også regnes som lavere enn den som er forbundet med gjentatte intratekale injeksjoner av Spinraza.

Effekten av å starte behandlingen pre-symptomatisk og like etter fødsel hos pasienter med to eller tre SMN2 kopier er betydelig bedre enn å vente til etter symptomutbrudd og klinisk diagnose, dette forklares med at behandlingen ikke kan kompensere for det tapet av motornevroner som allerede har skjedd, den kan bare forebygge ytterligere tap. Foreløpige data fra et tysk pilotprosjekt viser at pre-symptomatisk oppstart av behandling med Spinraza gir et lavere behov for annen støttebehandling og hjelp. Pre-symptomatisk oppstart av Zolgensma og/eller Spinraza avhenger av at nasjonal nyfødtscreening for SMA innføres.

Effekten av Zolgensma er undersøkt i enkeltarmede studier med få inkluderte pasienter. Det foreligger per i dag begrenset med resultater fra disse, og det er ukjent hvor lenge behandlingen vil ha effekt. Man håper at effekten vil vare i årevis slik at pasientene lever lenge med god livskvalitet. Alder og symptombyrde ved oppstart påvirker effekten.

Legemiddelverkets analyser er avgrenset i forhold til at Zolgensma per i dag kun er aktuell for pasienter yngre enn seks måneder og med to eller tre SMN2 kopier og/eller SMA type 1 sykdom.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. For pasienter med SMA type 1 og to SMN2 kopier, har Legemiddelverket tidligere beregnet et prognosetap på 71 QALY. Behandling med nusinersen har imidlertid blitt dagens standardbehandling for pasienter med SMA type 1 og to SMN kopier. Dette har ført til bedre prognose for pasientene og det absolutte prognosetapet (APT) er dermed redusert i forhold til det som ble beregnet i rapporten for Spinraza. Legemiddelverket har ikke kvantifisert APT i denne metodevurderingen, men mener SMA type 1 og 2 SMN2 kopier sannsynligvis fortsatt vil være forbundet med et høyt APT.

Legemiddelverkets vurderinger knyttet til kostnader

Legemiddelverket har i henhold til markedsført indikasjon for Zolgensma og bestillingen fra Bestillerforum vurdert nytte og ressursbruk knyttet til Zolgensma sammenlignet med Spinraza for scenarioer med og uten nyfødtscreening. I denne saken har det vært utfordrende å sammenligne utgifter til en engangsbehandling med en kontinuerlig behandling, ettersom vi ikke vet hvor lenge pasientene vil ha nytte av behandlingene. Både Zolgensma og Spinraza er relativt nye behandlinger med begrensede data i et langtidsperspektiv, både fra studier og klinisk praksis.

Det er usikkert hvor lenge pasienter som starter behandling med Spinraza vil ha terapeutisk effekt, det er usikkert hvor lenge pasientene vil fortsette å motta behandlingen, og det er dermed også stor usikkerhet rundt hva de samlede legemiddelutgiftene for Spinraza vil være. Norske klinikere mener at igangsatt behandling vil fortsette i årevis, men mener det er vanskelig å anta en spesifikk behandlinglengde.

Dersom man antar at pasienter som mottar Zolgensma ikke også vil motta Spinraza på et senere tidspunkt i livet, vil de samlede legemiddelutgiftene her være konkluderbare ut ifra at dette er en engangsbehandling. De samlede legemiddelutgiftene knyttet til Zolgensma vil heller ikke påvirkes av om behandlingen startes pre- eller post-symptomatisk. Man vet fra det kliniske studieprogrammet til Zolgensma og fra amerikanske real world data at noen pasienter har mottatt både Zolgensma og Spinraza, men norske klinikere mener at slik bruk ikke er aktuell per i dag i Norge, blant annet fordi det ikke er vist mereffekt av å behandle samme pasient med begge legemidlene. Dersom flere enkeltpasienter skulle motta begge behandlingene vil det kunne øke legemiddelutgiftene i betydelig grad. Klare kriterier for bruk

av Zolgensma og Spinraza kan redusere usikkerheten rundt størrelsesordenen av budsjettkonsekvensene for behandling med disse legemidlene.

Denne metodevurderingen omhandler eventuell innføring av behandling med Zolgensma i spesialisthelsetjenesten, og budsjettkonsekvensene som er presentert i denne rapporten er derfor avgrenset til denne problemstillingen. Det er ikke innenfor Legemiddelverkets ansvarsområde å vurdere de totale budsjettkonsekvensene ved å inkludere screening for SMA i nyfødtscreening programmet. Likevel mener Legemiddelverket det er viktig å belyse noen forhold som vil være viktig for budsjettkonsekvensene av å innføre nyfødtscreening for SMA.

Dersom nyfødtscreening innføres, vil man foreløpig ikke anbefale å behandle SMA-pasienter med fire eller flere SMN2-kopier like etter at de er født, man vil heller følge disse pasientene godt opp i helsetjenesten, slik at man tidlig ved tegn på symptomer raskt kan starte behandling. Per i dag fokuserer man på at det er særlig viktig at SMA-pasienter som har to eller tre kopigener kommer raskt i gang med behandling, fordi disse pasientene tidlig taper en betydelig mengde motornevroner. Det antas at nyfødtscreening kan føre til at man oppdager 1-2 ekstra pasienter med SMA og fire SMN2 kopier per år som vil være aktuelle for behandling med Spinraza en eller annen gang i forløpet (ved debut av symptomer), med tilhørende legemiddelutgifter. Oppstart av behandling på riktig tidspunkt er viktig for å kunne oppnå optimal behandling. Det antas at det også for disse pasientene vil være nyttig å starte behandlingen kort tid etter symptomutbrudd, og at nyfødtscreening vil kunne bidra til at pasientene får behandlingen tidligere enn i dag. For pårørende kan det være en psykisk belastning med en «vent-og-se» tilnærming. Klare oppstartkriterier for behandling er anbefalt også her.

Dersom nyfødtscreening og pre-symptomatisk oppstart med behandling med Zolgensma og/eller Spinraza etableres vil det tilkomme utgifter forbundet med selve screeningen og en eventuell fremskynding av oppstart med Spinraza, men man kan antagelig også anta betydelige besparelser i utgifter til støttebehandling (BSC) ved SMA, selv om det ennå ikke er kjent hvordan disse utgiftene vil kunne utvikle seg i et lengre perspektiv. Legemiddelverket antar at besparelser for BSC som er vist i litteraturen for pre-symptomatisk oppstart av behandling med Spinraza, kan antas å være i samme størrelsesorden for Zolgensma.

For denne saken som er komplisert og fremdeles har mange faktorer som bidrar til usikkerhet, har Legemiddelverket valgt å presentere kostnadsanalysen som en tabell som viser etter hvor lang tid behandlingens kostnader for Zolgensma og Spinraza vil være like store. Tilsvarende metode ble benyttet og innsendt av Novartis for vurderinger av kostnader i forbindelse med pre-symptomatiske pasienter. Legemiddelverket har imidlertid justert kostnader relatert til administrasjon av legemidlene og også inkludert oppfølgingskostnader for pasientene.

Kostnadsanalyse

Kostnadsanalysen viser at dersom man legger til grunn dagens legemiddelpriser basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift (eks mva) vil de samlede kostnadene per pasient for behandling med Zolgensma være like store som kostnadene per pasient for behandling med Spinraza etter ca. 9 år. Før ca. 9 år vil kostnadene for Zolgensma være høyere enn for Spinraza, etter ca. 9 vil kostnadene for Spinraza være høyere enn Zolgensma.

Resultatene av kostnadsanalysen er basert på legemiddelpriser med AUP eks mva. Gjennom konfidensielle prisavtaler vil de reelle legemiddelkostnadene være lavere enn dette, noe som vil påvirke tidspunktet for når kostnadsforskjellen mellom behandling med Zolgensma og Spinraza blir i null. Prisforhandlinger vedrørende Zolgensma er pågående, og resultater av kostnadsanalysen basert på rabatterte priser for både Zolgensma og Spinraza (LIS AUP eks mva.) vil bli presentert i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF når endelige rabatterte priser foreligger.

Budsjettkonsekvenser

I budsjettberegningene sammenlignes kostnadene for de aktuelle pasientene ved å innføre Zolgensma i spesialisthelsetjenesten med kostnadene ved å fortsette dagens behandling med Spinraza. I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer er budsjettberegningene presentert som budsjettkonsekvensene i år fem etter en eventuell innføring av behandling med Zolgensma i spesialisthelsetjenesten. Budsjettberegningene vil derfor ikke gi det hele budsjettbildet på lengre sikt, det vil si utover fem år. Siden Zolgensma er en engangsbehandling, og behandling med Spinraza krever kontinuerlig livslang behandling vil budsjettkonsekvensene ved å innføre Zolgensma reduseres dersom man vurderer budsjettkonsekvensene i et lengre tidsperspektiv, gitt forutsetningene som ligger til grunn for budsjettberegningene..

Symptomatisk oppstart av behandling (fire pasienter aktuelle for behandling per år):

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Det ble estimert at å behandle aktuelle pasienter med Zolgensma vil medføre en total årlig budsjettkonsekvens for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett på ca. 28,5 millioner NOK inkl mva i det femte året når legemiddelpriser er basert på AUP. Dersom man antar at alle fire aktuelle pasienter får behandling med Zolgensma i stedet for Spinraza dersom Zolgensma innføres blir budsjettkonsekvensene i år fem ca. 38 millioner NOK.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Det ble estimert at å behandle aktuelle pasienter med Zolgensma vil medføre en total årlig budsjettkonsekvens for spesialisthelsetjenesten på ca. 26,5 millioner NOK inkl mva i det femte når legemiddelpriser er basert på AUP. Dersom man antar at alle fire aktuelle pasienter får behandling med Zolgensma dersom Zolgensma innføres blir budsjettkonsekvensene i år fem ca. 35 millioner NOK. Det

første året vil utgiften være høyere, ca. 63 millioner NOK. Dette skyldes at Zolgensma er en engangsbehandling mens Spinraza ikke er det. Se kapittel 4.3. for detaljer.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Budsjettkonsekvensene med legemiddelpriser basert på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl mva) vil bli presentert i et separat prisnotat fra LIS.

Pre-symptomatisk oppstart av behandling (seks pasienter aktuelle for behandling per år)

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Det ble estimert at å behandle aktuelle pasienter med Zolgensma vil medføre en total årlig for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett på ca. 38 millioner NOK inkl mva i det femte når legemiddelpriser er basert på AUP. Dersom man antar at alle seks aktuelle pasienter får behandling med Zolgensma dersom Zolgensma innføres blir budsjettkonsekvensene i år fem ca. 57 millioner NOK. Se kapittel 4.4. for detaljer.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Det ble estimert at å behandle aktuelle pasienter med OA vil medføre en total årlig budsjettkonsekvens for spesialisthelsetjenesten på ca. 35 millioner NOK inkl mva i det femte året når legemiddelpriser er basert på AUP. Dersom man antar at alle aktuelle seks pasienter får behandling med OA dersom OA innføres blir budsjettkonsekvensene i år fem ca. 53 millioner NOK. Se kapittel 4.4. for detaljer.

Tilsvarende som budsjettberegningene ved symptomatisk oppstart vil budsjettkonsekvensene med legemiddelpriser basert på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl mva) bli presentert i et separat prisnotat fra LIS. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
ZOLGENSMA TIL BEHANDLING AV SMA.....	3
SAMMENDRAG.....	5
INNHALDFORTEGNELSE	13
LOGG	15
ORDLISTE.....	16
1 BAKGRUNN.....	17
1.1 PROBLEMSTILLING.....	17
1.2 SPINAL MUSKELATROFI (SMA)	17
1.3 KORT OM DAGENS MARKEDSFØRTE OG KOMMENDE BEHANDLINGSLINJER/SOM KOMPENSERER FOR UNDERLIGGENDE GENETISK DEFEKT	19
1.3.1 Nusinersen (Spinraza).....	19
1.3.2 Onasemnogeneabeparvovec (Zolgensma)	21
1.3.3 Kommende behandlinger.....	23
1.4 STØTTEBEHANDLING	23
1.5 MÅLING AV MOTORISK FUNKSJON OG SYKDOMSUTVIKLING	24
1.6 BEHANDLINGSLINJER/ANBEFALINGER/NORSK KLINISK PRAKSIS.....	25
1.6.1 Nyfødtscreening og pre-symptomatisk behandlingsstart.....	26
1.6.2 OA og nusinersen i kombinasjon.....	29
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	30
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER	30
2.2 SYMPTOMATISK OPPSTART AV BEHANDLING	32
2.2.1 Effekter av OA symptomatisk behandlingsstart.....	33
2.2.2 Effekter av nusinersen symptomatisk	40
2.2.3 Naiv indirekte sammenligning (ITC) mellom OA og nusinersen, pasienter med SMA type 1, oppstart av behandling etter symptomutbrudd.....	44
2.3 PRE-SYMPTOMATISK OPPSTART AV BEHANDLING	56
2.3.1 SPR1NT studien (pre-symptomatiske pasienter, fase III):.....	57

2.3.2	<i>NURTURE (pre-symptomatisk behandling med nusinersen)</i>	58
2.3.3	<i>Naiv indirekte sammenligning (ITC) mellom OA og nusinersen, pre-symptomatiske pasienter med to eller tre kopier av SMN2-genet</i>	61
2.4	ANDRE PÅGÅENDE OA STUDIER:	64
2.5	VALG AV MÅLRETTET BEHANDLING, INNSPILL FRA KLINISKE EKSPERTER:	65
2.6	ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	65
3	KOSTNADSANALYSE	66
3.1	RESULTATER.....	71
3.2	KONKLUSJON KOSTNADSANALYSE	73
4	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	74
4.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	74
4.2	KOSTNADER PER PASIENT.....	75
4.3	BUDSJETTKONSEKVENSER VED SYMPTOMATISK OPPSTART AV BEHANDLING	75
4.3.1	<i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	76
4.3.2	<i>Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten</i>	78
4.4	BUDSJETTKONSEKVENSER VED PRE-SYMPTOMATISK OPPSTART AV BEHANDLING	79
4.5	VURDERINGER RUNDT BUDSJETTKONSEKVENSER.....	80
5	OPPSUMMERING	83
	REFERANSER.....	88
	APPENDIKS 1 MÅLEMETODER FOR MOTORISK FUNKSJON	91
	APPENDIKS 2 KRITERIER FOR BEHANDLING MED NUSINERSEN	96
	APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER.....	100
	VEDLEGG 1 KOMMENTAR FRA NOVARTIS GENE THERAPIES.....	104

LOGG

Bestilling:	ID2019_006 Onasemnogeneabeparvovec (Zolgensma) til behandling av spinal muskelatrofi
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Novartis Netherlands B.V.
Preparat:	Zolgensma
Virkestoff:	Onasemnogeneabeparvovec
Indikasjon:	Zolgensma er indisert til behandling av: - pasienter med 5q spinal muskelatrofi (SMA) med en bi-allelisk mutasjon i SMN1-genet og en klinisk diagnose på SMA type 1, eller - pasienter med 5q SMA med en bi-allelisk mutasjon i SMN1-genet og opptil 3 kopier av SMN2-genet.
ATC-nr:	M09A X09
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17-12-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	10-07-2020
Klinikere kontaktet for første gang	11-09-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	17-07-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	17-07-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	24-07-2020
Rapport ferdigstilt:	29-01-2021
Saksbehandlingstid:	200 dager hvorav 24 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 179 dager.
Saksutredere:	Reidun Os Husteli Kristian Samdal Ania Urbaniak
Kliniske eksperter:	Terje Rootwelt Magnhild Rasmussen Arvid Heiberg
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet 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.	

ORDLISTE

AAV9	Adenoassosiert virus serotype 9
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 HF, divisjon legemidler
mRNA	Budbringer RNA
MVA	Merverdiavgift
NOK	Norske kroner
Nusinersen	Spinraza
OA	Onasemnogeneabeparvovec (Zolgensma)
OS	Totaloverlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
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 kostnadseffektivitet. Onasemnogeneabeparvovec (forkortet OA, handelsnavn Zolgensma) er en genterapi som er indisert til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) avgrenset til (1):

- pasienter med 5q SMA med en bi-allelisk mutasjon i SMN1-genet og en klinisk diagnose på SMA type 1, eller
- pasienter med 5q SMA med en bi-allelisk mutasjon i SMN1-genet og opptil 3 kopier av SMN2-genet.

Dette legemidlet er blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) vil evaluere ny informasjon om legemidlet minst en gang i året.(2).

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis. Effekt og kostnader ved behandling med OA er sammenliknet med nusinersen (Spinraza) i to analyser, en for pre-symptomatisk og en for symptomatisk behandlingsstart. Opprinnelig var det bestilt kostnad-nytte analyse (CUA) for OA, men den 26.10.2020 ble dette endret av Bestillerforum til en forenklet analyse. Legemiddelverket har vurdert to indirekte sammenligninger innsendt av Novartis, og mener at det basert på foreliggende datagrunnlag per i dag er for sparsomt med data til at disse indirekte sammenligningene kan brukes som utgangspunkt å gjøre en kostnad per QALY analyse, dette forklares nærmere i kapittel 2.2 og 2.3. Legemiddelverket har derfor isteden presentert og vurdert foreliggende effekt- og sikkerhetsdata OA og komparator (nusinersen, handelsnavn Spinraza), samt sammenlignet utgifter knyttet til behandling med disse legemidlene ved pre-symptomatisk og symptomatisk oppstart av behandling.

1.2 SPINAL MUSKELATROFI (SMA)

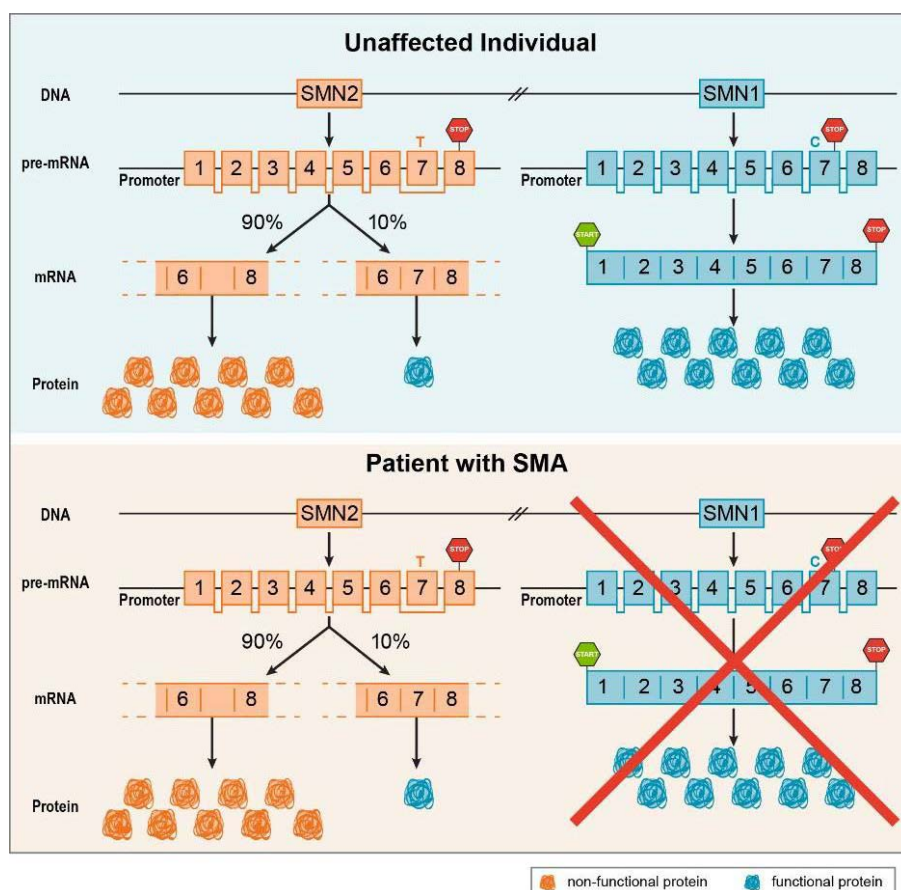
I Norge har det de siste årene vært diagnostisert om lag 7 nye pasienter med SMA årlig, mens det samtidig har vært 55 000 fødsler (3).

Spinal muskelatrofi (SMA) er en arvelig, nevrologisk sykdom som fører til muskelsvakhet i tverrstripet muskulatur. I 95 % av tilfellene er årsaken til SMA er en homozygot delesjon i SMN1 genen, som ligger på kromosom 5 (5q SMA) (4). Noen få norske pasienter har også en sjelden heterozygot variant med en delesjon på det ene kromosomet og en mutasjon¹ på det andre kromosomet, som resulterer i to nullalleler av SMN1 genen (3). SMN1 genen koder for et protein, SMN (survival motor neuron), som er nødvendig for vedlikehold av motornevronceller som overfører signaler til muskelcellene. Mangel på SMN

¹ Norsk variant NM_000344.3(SMN1):c.93_96dup, p.(Ile33*).

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

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 (2, 4).



Figur 1 Produksjon av SMN proteiner hos SMA pasienter (5)

Genetisk bekreftelse av SMA gjøres med DNA-analyse (gentest) som identifiserer nullalleler for SMN1 gen. Antall kopier av SMN2 gen teller også. I hovedsak er det antallet SMN2 genkopier som er sterkest korrelert med alvorlighet, jo flere kopier jo mindre alvorlig sykdom. Alvorligheten av SMA symptomene påvirkes imidlertid også av en rekke genetiske modifikatorer (4, 6, 7).

Genotypen av SMA angir bla hvor mange kopier av SMN2 pasienten har, mens fenotypen angir når symptomene debuterer ved naturlig forløp og uten årsaks korrigerende behandling, samt hva som vil

være høyeste grad av funksjon pasientene kan forvente å oppnå, se figuren over. 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 ventilasjonssupport og redusert forventet levealder. Dårlig vektøkning, søvnforstyrrelser, lungebetennelse, skoliose og stive ledd er vanlige komplikasjoner ved alle former for SMA (2).

Tabell 2 Fenotypisk klassifisering av SMA (2)

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).

1.3 KORT OM DAGENS MARKEDSFØRTE OG KOMMENDE BEHANDLINGSALTERNATIVER SOM KOMPENSERER FOR UNDERLIGGENDE GENETISK DEFEKT

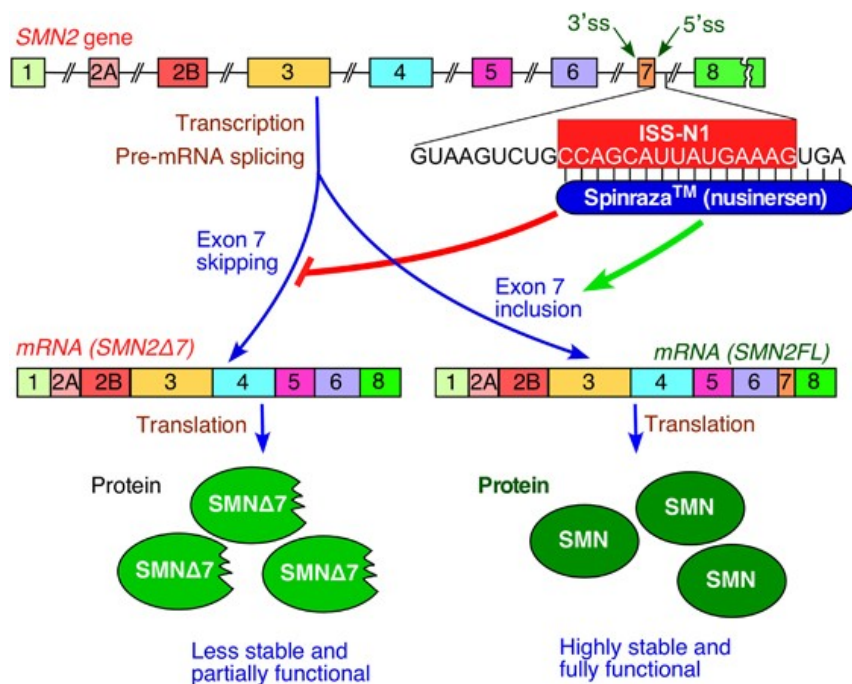
Per i dag har to årsaks korrigerende behandlinger norsk markedsføringstillatelse, nusinersen og OA, og det er disse som er relevante å sammenligne i denne metodevurderingen. Felles for begge behandlingene er at de har som mål å kompensere for den underliggende genetiske defekten og gi økte nivåer av funksjonelle SMN-proteiner i motornevronene, redusert død av disse cellene, og dermed mindre irreversibelt tap av muskelfunksjon hos SMA-pasientene. Behandlingene kan ikke kompensere for det tapet av motornevroner som allerede har skjedd før behandling initieres, men kan bare motvirke ytterligere tap.

1.3.1 Nusinersen (Spinraza)

Relevant komparator for denne metodevurderingen er nusinersen (Spinraza) som er tatt i bruk i norsk klinisk praksis.

Nusinersen (Spinraza) fikk markedsføringstillatelse i Europa i juni 2017 (4) til behandling av 5q SMA.

Nusinersen øker SMN-proteinkonsentrasjonen ved å korrigere splicing til exon 7. Nusinersen blokkerer «intronic splicing silencer» på SMN2-genet, slik at flere mRNA og SMN-proteiner av full lengde kan produseres.



Figur 2 Virkemekanisme nusinersen (8)

Nusinersen er ikke et gen, men et antisense-oligonukleotid, en såkalt «splicing modifier» som bedrer produksjonen av funksjonelle SMN-proteiner fra de genkopiene som allerede foreligger (9).

Nusinersen krysser ikke blod-hjerne barrieren (BBB) og må administreres med en sprøyte i ryggraden (intratekalt) for å virke der det skal, det vil si i motornevronene i det sentrale nervesystemet. Nusinersen blir liggende å virke i motornevronene en begrenset periode, og derfor må pasienter som behandles med nusinersen få jevnlig påfyll av legemiddelet (10). Anbefalt dose er 12 mg (5 ml) nusinersen per administrering. Behandlingen startes tidligst mulig etter diagnostisering, med 4 laddningsdoser på dag 0, 14, 28 og 63. Deretter gis en vedlikeholdsdose hver 4. måned. Det finnes ikke informasjon om langtidseffekt. Behov for videre behandling blir vurdert regelmessig og på grunnlag av klinisk tilstand og behandlingsrespons (10).

Sikkerhetsvurderingen av nusinersen er basert på NURTURE, ENDEAR og CHERISH, og i tillegg CS7 (fase 2-studie med spedbarn og barn med SMA) og studie CS11 (pasienter med infantil og senere symptomdebut, deriblant de som hadde fullført studiene CS3B, CS4 og CS12). Av de 346 pasientene som fikk nusinersen i opptil maksimalt 5 år i disse studiene, fikk 258 pasienter behandling i minst 1 år (10).

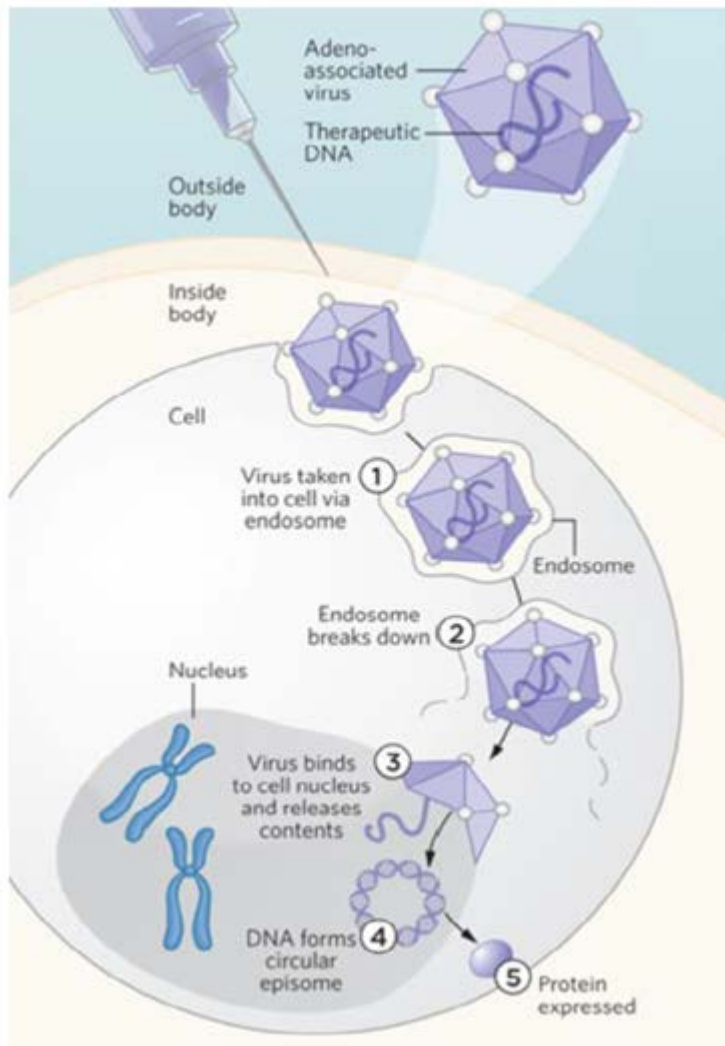
Nusinersen har vist en gunstig bivirkningsprofil i de kliniske studiene. Bivirkninger som hodepine, oppkast og ryggsmertor forbundet med spinalpunksjonen er observert. De fleste av disse ble rapportert innen 72 timer etter prosedyren. Insidensen og alvorlighetsgraden av disse bivirkningene var som forventet ved

spinalpunksjon. Ingen alvorlige komplikasjoner av spinalpunksjon, som alvorlige infeksjoner, er observert i kliniske studier med nusinersen, men det er rapportert om dette etter markedsføring. Det var ingen behandlingsstopp på grunn av bivirkninger i de kliniske studiene (10). Det er rapportert om kommuniserende hydrocefalus (ukjent frekvens) (10), dette er en mulig bivirkning av klinisk betydning.

Noen av bivirkningene som vanligvis er forbundet med spinalpunksjon (f.eks. hodepine og ryggsmarter) kunne ikke vurderes i spedbarnspopulasjonen som ble eksponert for Spinraza, på grunn av begrenset mulighet for kommunikasjon i denne aldersgruppen (10).

1.3.2 Onasemnogeneabeparvovec (Zolgensma)

OA (Zolgensma) er en kopi av «hovedgenet» SMN1, og kopien leveres sammen med en aktivator som gjør at genet kontinuerlig kan leses av slik at funksjonelle SMN-proteiner produseres. OA er et transgen, det betyr at genet ikke inkorporeres i genomet som allerede ligger i cella, men blir liggende for seg selv ved siden av genomet som et DNA-episom (2).



Figur 3 Virkemekanisme OA (kilde Novartis)

Siden dette er en ny behandling vet vi per i dag ikke hvor lenge transgenet kan bli værende og sørge for at det produseres SMN-proteiner i motornevronene. Håpet er at det virker livet ut, men man kan ikke utelukke at genet etter hvert går i stykker og dermed slutter å produsere SMN-proteiner. Dersom dette skjer vil motornevronene etter hvert dø.

OA er en vektor-basert genterapi. Ved behandling gis en veldig høy mengde virus som ligner på vanlig forkjølelsesvirus (adenoassosiert virus serotype 9, AAV9). Virusene er ved denne behandlingen endret på slik at de inneholder transgenet for SMN1 (11). OA administreres intravenøst. Etter administrasjon havner virusvektorene i mange organer. De fleste havner i leveren og ødelegges, men i riktig dose klarer tilstrekkelig mange virusvektorer å passere BBB og komme fram til motornevronene (2).

Den hyppigst rapporterte bivirkningen etter administrasjon var forbigående økte hepatiske transaminaser (12,4 %) og oppkast (8,2 %) (1). En immunrespons på AAV9-kapsidet oppstår etter administrasjon av OA

og kan ubehandlet øke nivåene av levertransaminaser 35 ganger over normale referansenivåer, sannsynligvis grunnet massiv immunrespons på virusvektoren (7). I tillegg til forhøyede levertransaminaser (kan antyde mulig leverskade), kan OA også gi forhøyet troponin-I (kan antyde mulig hjertevevsskade) eller redusert blodplattetall (kan gi forbigående trombocytopeni). Referanseområde for disse verdiene skal innhentes før administrasjon med OA og overvåkes i tre måneder etterpå, og det anbefales å dempe immunresponsens immunmodulering med kortikosteroider (1).

Før behandling med OA skal pasientene også testes for AAV9-antistoffprøver ved bruk av en egnet validert analyse. Anti-AAV9-antistoffdannelse kan ha oppstått etter naturlig eksponering. Det er ennå ikke kjent om eller under hvilke forutsetninger OA kan administreres sikkert og effektivt ved tilstedeværelse av anti-AAV9-antistoffer over 1:50. Det er ikke påvist immunrespons for selve transgenet (1).

Sikkerhet og effekt av OA hos premature spedbarn før full gestasjonsalder er oppnådd har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Administrasjon av OA bør vurderes nøye ettersom samtidig behandling med kortikosteroider kan virke negativt inn på den neurologiske utviklingen. Det er begrenset erfaring med pasienter som er 2 år eller eldre eller har en kroppsvekt på over 13,5 kg. Sikkerhet og effekt av OA har ikke blitt fastslått hos disse pasientene (1).

1.3.3 Kommende behandlinger

Det foregår flere studier på behandling for SMA, og det er ventet at det kommer flere behandlingsalternativer de kommende årene. Det er planlagt en studie med oppstart i 2021 hvor nusinersen skal administreres etter OA ([NCT04488133](#)). Det foregår en studie hvor OA gis intratekalt til barn ≥ 6 måneder – 60 måneder ([NCT03381729](#)). Det er også søkt om europeisk markedsføringstillatelse for peroral behandling med splicing modifikatoren risdiplam (Handelsnavn Evrysdi). Risdiplam er en SMN2 mRNA splicing modifier som til forskjell fra nusinersen kan krysse BBB, men som ellers virker på en lignende måte som nusinersen (12). Det gjøres også kliniske utprøvinger av SMN-uavhengige behandlinger (7).

1.4 STØTTEBEHANDLING

Avhengig av alvorlighetsgraden av symptomene og pasientens alder tilbys i dag støttebehandling alene eller i kombinasjon med nusinersen. Da nusinersen ble introdusert for norske symptomatiske pasienter forventet man ikke at legemiddelet nødvendigvis ville fortrenge eksisterende støttebehandling, men at pasienten kanskje ville ha et mindre behov for annen støttende behandling/omsorgstjenester dersom behandlingen var effektiv. Fokus ved støttebehandling 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 (13). Ved mer alvorlig SMA og lavere funksjonsnivå kan pasientene være avhengige av mer hjelp i form av pleie og hjelpemidler.

Hvilke kostnader som er forbundet med SMA ved ulike symptombyrder er nærmere beskrevet i kapittel 3.

1.5 MÅLING AV MOTORISK FUNKSJON OG SYKDOMSUTVIKLING

Flere ulike verktøy er i bruk for å måle motorisk funksjon ved ulik alder for pasienter med SMA, og her presenteres noen av de som har vært brukt i studieprogrammene til OA og nusinersen. Se også appendiks 1.

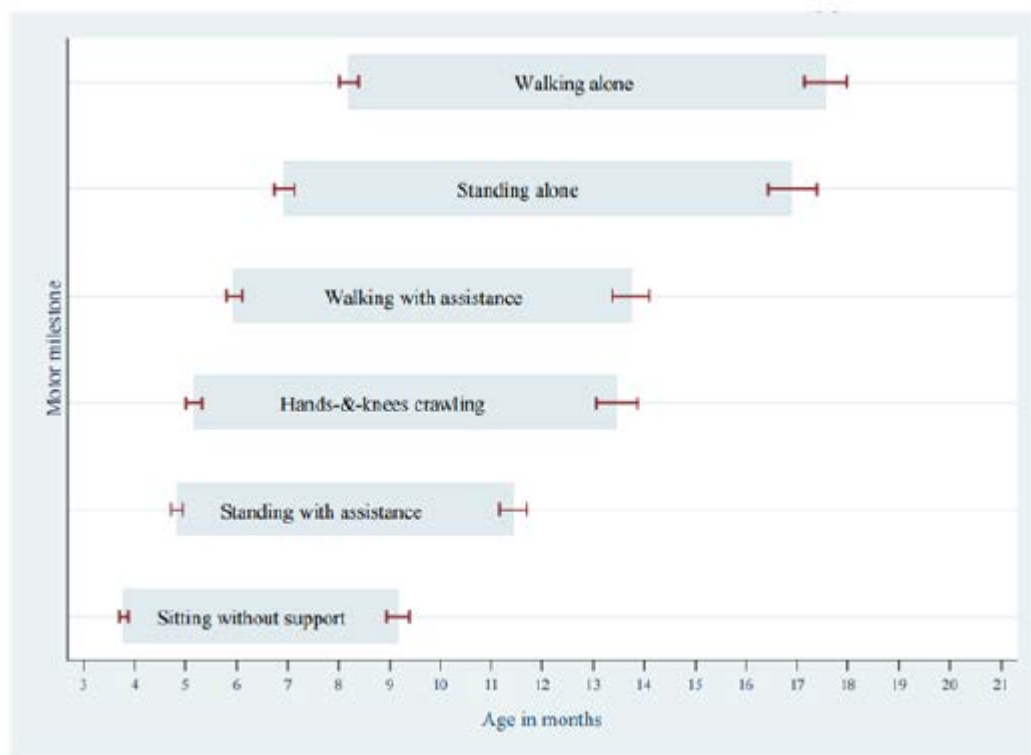
CHOP-INTEND (The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disorders) er et sensitivt skåreverktøy for motorfunksjon hos pasienter med SMA, det er designet for og validert for type 1 SMA (2). Pasientene får en skår fra 0 (ingen respons) til 4 (full respons) på 16 deler, med en total skår på maks 64. En skår på ≥ 40 er høyere enn hva som er rapportert i litteraturen som maks funksjon for symptomatiske pasienter > 6 måneder med SMA type 1 (2).

Bayley skala (versjon 3) er et standardisert verktøy for å måle utvikling på fem områder hos barn mellom 1 og 24 måneder. Verktøyet har fem domener hvorav ett er motorisk funksjon (finmotorikk og «grov» motorikk). En skalert score på ≥ 8 regnes for å være i den lave enden av normal (2).

HINE-2 (Hammersmith Infant Neurological Examination, section 2) evaluerer nevrologisk utvikling hos spedbarn for åtte motoriske milepæler (hodekontroll, sitte, gripe, spark i liggende posisjon, rulle, krabbe, stå og gå). Verktøyet er utviklet for barn mellom 2 – 24 måneder (14).

CMAP (Compound Muscle Action Potential). Symptomatiske SMA pasienter under 6 måneders alder har en lavere ulnar CMAP verdi ($1,4 \pm 2,2$ mV), sammenlignet med friske barn ved samme alder ($5,5 \pm 2,0$ mV) (15).

I tillegg refereres det til WHO definerte motoriske milepæler, disse angir forventet måloppnåelse ved normal utvikling.



Source: WHO Multicentre Growth Reference Study Group⁶⁴

1.6 BEHANDLINGSRETNINGSLINJER/ANBEFALINGER/NORSK KLINISK PRAKSIS

For pasienter med en SMA-diagnose er nusinansen er tatt i bruk etter spesifikke kriterier for barn, og oppstart skjer i praksis etter symptomutbrudd (16), se appendiks 2.

Nåværende startkriterier for behandling med nusinansen tar utgangspunkt i type SMA og symptomatisk oppstart:

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.

Dersom **genterapi** tas i bruk for behandling av SMA i Norge, vil de kliniske ekspertene Legemiddelverket har konferert per i dag ønske å følge europeisk konsensus (European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy, Kirschner, 2020) (17). Dette er et dokument med anbefalte startkriterier for behandling med OA med hensyn på alder, vekt og symptomtrykk. Det vil si at **dersom OA tas i bruk uten at nyfødtscreening er etablert (det vil si i hovedsak for symptomatiske pasienter) vil man per i dag følge den europeiske konsensusen**, og denne anbefaler ikke behandling med OA for pasienter som er eldre enn 6 måneder eller veier > 13,5 kg, ettersom det for disse pasientene finnes annen effektiv behandling (nusinersen). Siden det er mangelfull dokumentasjon for bruk av OA hos større og eldre pasienter, anbefaler den europeiske konsensusen at slik behandling eventuelt må foregå under en strengere protokoll med jevnlig monitorering av effekt og sikkerhet, og at datainnsamling dermed best kan gjøres i en klinisk studie (17).

Klinikere Legemiddelverket har konferert bekrefter at man per i dag ikke vil starte nydiagnostiserte, symptomatiske pasienter eldre enn 6 måneder på noe annet legemiddel enn nusinersen. Basert på foreliggende effektdokumentasjon og den europeiske konsensusen har klinikerne uttalt at det foreløpig ikke er aktuelt å bytte behandling til OA hos pasienter som allerede har startet behandling med nusinersen. Alle norske pasienter som har startet med nusinersen har inntil nå kunnet fortsette på behandlingen. Det har for eksempel foreløpig ikke vært noen tilfeller av skoliose som har medført at pasienter ikke kan motta intratekalt administrert legemiddel. Klinikerne vektlegger også at effekten av å administrere OA hos pasienter eldre enn 6 måneder ikke er/i liten grad er undersøkt. Dersom etablert behandling med nusinersen skal erstattes, kan risdiplom være aktuelt dersom legemiddelet får norsk markedsføringstillatelse og blir innført av Beslutningsforum.

1.6.1 Nyfødtscreening og pre-symptomatisk behandlingsstart

I Norge er det per i dag ikke innført nasjonalt program for nyfødtscreening for SMA. For pasienter med en SMA diagnose er nusinersen tatt i bruk etter spesifikke kriterier, og oppstart skjer i praksis etter symptomutbrudd (16).

Nyfødtscreening kan basert på genotype identifisere hvilke pasienter som trolig vil utvikle hvilken type SMA. Det er sterke bevis for at det irreversible tapet av motornevroner hos pasienter med SMA type 1 begynner tidlig i den perinatale perioden, med alvorlig tap de tre første månedene etter fødsel, og tap av omtrent 95 % innen seks måneders alder (4, 18). Disse pasientene trenger hjelp til å øke nivåene av SMN proteiner kort tid etter fødsel for begrense varig skade på motornevronene (7). For å kunne ha størst mulig nytte av behandlingen er pre-symptomatisk oppstart derfor anbefalt for pasienter som basert på genotype trolig vil utvikle SMA type 1 eller 2 (2). Hos pre-symptomatiske pasienter er antall kopier av SMN2 den viktigste predikatoren for klinisk alvorlighet og alder for symptomdebut (17).

I nusinersen-studiene NURTURE og ENDEAR er det vist at pasienter med to SMN2 kopier som starter pre-symptomatisk behandling med nusinersen når flere motoriske milepæler enn pasienter som starter behandling ≤ 12 uker etter diagnose (symptomatisk oppstart) (19).

I et tysk pilotprosjekt ble 297 163 nyfødte barn screenet for SMA mellom 15. januar 2018 og 15. januar 2020, og 43 barn med SMA ble identifisert. Ettårsdata fra denne piloten er publisert (4), i tillegg til at det foreligger en preliminær artikkel med toårsdata, sistnevnte har enda ikke vært gjennomgått ved peer review (20).

Tabell 3 Distribusjonen av antall SMN2 kopier blant 43 tyske SMA pasienter identifisert ved nyfødtscreening (20)

	2 x SMN2 kopier	3 x SMN2 kopier	≥4 SMN2 kopier
Prosentandel pasienter	39,5 %	21 %	39,5 %

Med de forutsetningene man har hatt for å kunne oppdage det, er det i løpet av toårsperioden ikke oppdaget at noen SMA-tilfeller er oversett eller at man har hatt falske positive resultater, men det har blitt oppdaget at en pasient hvor man hadde talt fire SMN2-kopier egentlig bare hadde tre kopier, og to pasienter hvor man hadde talt fire SMN2-kopier hvor det egentlig forelå fem kopier. På bakgrunn av dette ble prøver fra alle SMA-pasientene testet på nytt med en annen type testkit, og det ble da ikke oppdaget flere feiltellinger. Samtlige barn med to eller tre SMN2-kopier, hvis foreldre ga samtykke og hadde rett på finansiering, startet på behandling med nusinersen (n=21) like etter bekreftet diagnose (om lag to uker etter fødsel). Pasienter med fire SMN2-kopier ble fulgt opp med en vent-og-se-strategi (n=17, hvorav man mistet kontakten med tre av dem). Pasientene ble fulgt opp med standardiserte tester hver 2-3 måned, inkludert CHOP-INTEND, HINE-2 og elektrofysiologiske undersøkelser (20).

Blant pasientene med to SMN2-kopier som mottok nusinersen var samtlige i live og ingen hadde sykdomspåvirkning på respirasjon ved inntil to års oppfølging. Pasientene som startet behandling mens de var asymptomatiske nådde motoriske milepæler raskere enn de som hadde symptomer ved behandlingsstart. To pasienter med to SMN2-kopier mottok ikke behandling, og begge døde ved 5,5 måneder salder (20).

Alle pasientene med tre SMN2-kopier som mottok pre-symptomatisk behandling med nusinersen var fortsatt asymptomatiske etter median 13 måneder, men data må tolkes med forsiktighet ettersom en del ubehandlede pasienter med tre SMN2-kopier ikke viser symptomer før ved 12-15 måneders alder (20).

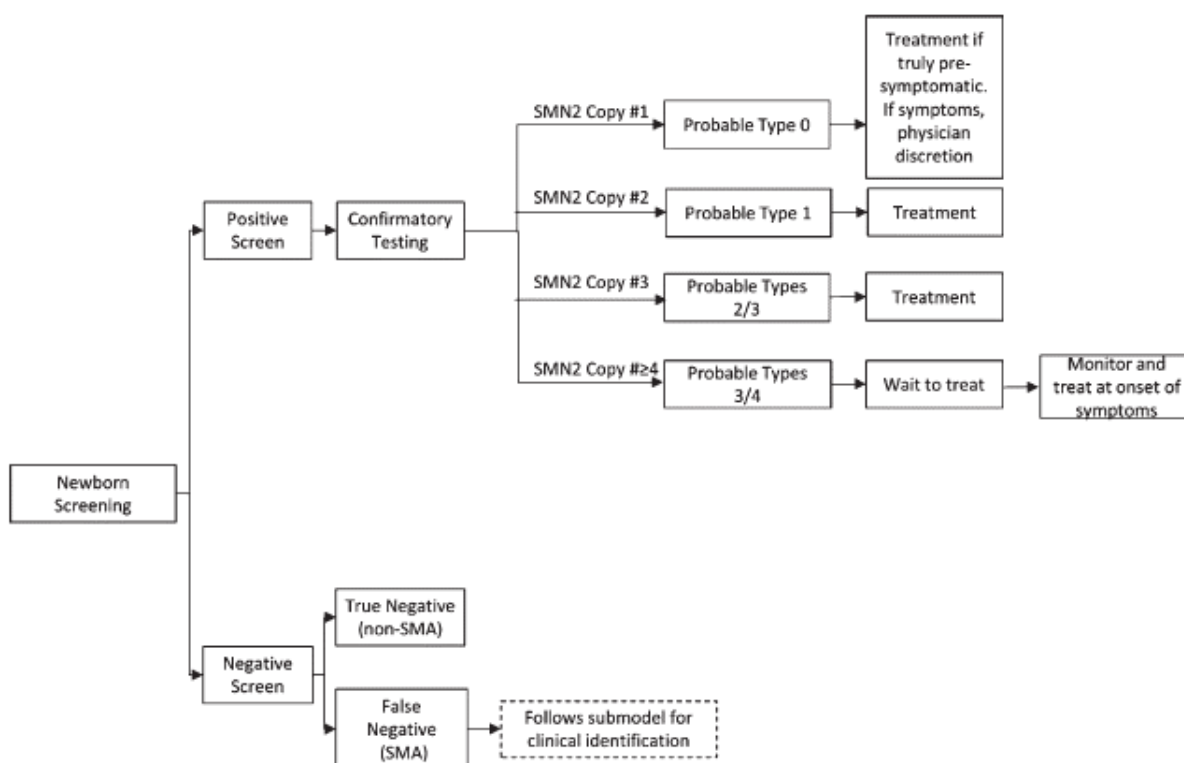
For ingen av pasientene som mottok pre-symptomatisk behandling tilkom det utgifter til BSC ilt toårsperioden. Dette diskuteres nærmere i kapittel 3.

Dersom nyfødt-screening etableres og nusinersen og/eller OA kan tas i bruk pre-symptomatisk, vil det bli definert startkriterier basert på genotype (antall SMN2 genkopier). Norske klinikere oppgir at de vil følge europeisk konsensus (17), og at det kun er pasienter med to eller tre SMN2-kopier som vil få tilbud om pre-symptomatisk behandling med nusinersen eller OA like etter fødsel. Pasienter med fire kopier vil følges tett med en vent-og-se-strategi, og den nasjonale faggruppen vil lage en protokoll som nærmere beskriver hvordan disse pasientene skal følges opp.

Klinikere Legemiddelverket har konferert oppgitt at i praksis vil alle nye pasienter som i dag får en SMA-diagnose, og som har to eller tre SMN2-kopier, før eller senere starte behandling med nusinersen. Dersom nyfødtscreening innføres vil dermed ikke flere pasienter med denne genotypen få behandling, men pasientene vil kunne få den samme behandlingen tidligere i forløpet.

Pasienter med en kopi av SMN2 vil i praksis ha symptomer ved fødsel (SMA type 0), og det er ikke aktuelt å behandle pasienter som er født med symptomer. Det er ikke evidens for behandlingen, og man regner med at tapet av motornevroner allerede er så stort at slik behandling ikke er indisert. For disse pasientene er det palliativ behandling som er aktuelt. Klinikere ved OUS kjenner ikke til at det de siste årene er født pre-symptomatiske pasienter med 1 kopi av SMN2 i Norge (SMA type 0). Dette reflekterer at dette er en sjelden genotype.

Pasienter med fire eller flere kopier av SMN2 er en heterogen gruppe, hvor man vil kunne se svært ulike forløp av sykdommen. For disse pasientene vil man derfor ikke starte behandling pre-symptomatisk, men heller følge vedkommende tett med tanke på å kunne starte behandling så snart symptomer melder seg.



Figur 4 Algoritme ved nyfødtscreening og behandling basert på antall kopier av SMN2 (18)

Dersom nyfødtscreening innføres kan prøvesvar foreligge etter to-tre dager, og det antas at årsaks korrigerende behandling (nusinersen eller OA) for pasienter med to eller tre SMN2 kopier kan ideelt sett

starte når pasientene er om lag to uker gamle (medregnet praktisk tilrettelegging, for OA skal det også sendes prøve til utlandet for testing av antistoffnivå).

Oppsummert om pre-symptomatisk og symptomatisk behandlingsstart:

Nyfødtscreening og pre-symptomatisk behandling anses i dag som det viktigste tiltaket for å forebygge varig tap av motornevroner. Dersom nyfødtscreening innføres vil det i praksis være få nye *symptomatiske* pasienter som vil være aktuelle for OA, ettersom OA i hovedsak er aktuelt for pasienter yngre enn seks måneder.

Pasienter som allerede behandles med nusinersen vil ikke byttes over på OA, men det utelukkes ikke at risdiplam kan erstatte nusinersen, dette avhenger av EMAs behandling av risdiplams søknad om markedsføringstillatelse og beslutning i Beslutningsforum.

1.6.2 OA og nusinersen i kombinasjon

Det er per i dag ikke kjent om det er noen mereeffekt av å behandle pasienter med nusinersen etter at de har fått OA, selv om slik etterfølgende behandling bl.a. ble gitt i den ene OA-studien (i etterkant av START studien). En del amerikanske pasienter har også fått nusinersen etter OA (17), og Biogen planlegger oppstart av en RCT med et slikt regime i 2021. De norske klinikerne mener at det per i dag ikke er aktuelt å behandle med både OA og nusinersen dersom også OA blir finansiert, for den enkelte pasient vil man bare benytte ett av disse legemidlene. Generelt vil man ikke gi så dyre behandlinger i kombinasjon uten at god dokumentasjon foreligger, og per i dag er behandling i sekvens dårlig dokumentert.

Den europeiske konsensusen sier at man fra et teoretisk ståsted ikke forventer at å kombinere OA og nusinersen vil øke effekten tilsvarende, ettersom begge behandlingene virker ved å øke mengden funksjonelle SMN-proteiner. Konsensusen sier derfor at inntil mer evidens kan framlegges bør slik kombinasjonsbehandling ikke være rutinebehandling. I konsensusen står det videre at hos pasienter med alvorlige symptomer vil det være den irreversible degenereringen av motornevroner og muskelvev som trolig utgjør den viktigste årsaken til mangel på effekt av behandling (17).

I den ene oppfølgingsstudien (LT-001-studien etterfølgende til START-studien, utført i USA) av OA gitt til symptomatiske pasienter ≤6 måneder med to SMN2 kopier ble etterfølgende nusinersen gitt til fire av 10 pasienter som mottok anbefalt dose av OA. I EMAs rapport fra MT-utredningen (EPAR) er det kommentert at etterfølgende nusinersen-behandling ble startet etter foreldrenes ønske fordi man ønsket å se om man kunne oppnå ytterligere nytte ved slik behandling. EMA skriver, som den europeiske konsensusgruppen, at basert på de foreliggende, begrensede dataene kan man ikke konkludere med om dette gir en ytterligere nytte. I EPAR står det også at videre analyser hos disse pasientene antyder at pasientenes omsorgspersoner og behandlende lege ikke opplevde at behandlingen med OA møtte forventingene, og at nusinersen derfor ble startet (2). Dette var pasienter som ble behandlet med OA etter symptomutbrudd.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Den pivotale studien det europeiske legemiddelkontoret, EMA (The European Medicines Agency), vurderte i MT-prosessen for onasemnogeneabeparvovec (OA, Zolgensma) var STR1VE-US studien, med START, SPR1NT og STR1VE-EU studiene som supplerende studier (2).

På tidspunktet for innvilgelse av MT (mai 2020) forelå det relativt begrenset dokumentasjon, og OA ble godkjent ved såkalt betinget godkjenning. I påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet vil EMA, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet (2).

- **STR1VE-US, START og STR1VE-EU studiene** inkluderte pasienter med SMA type 1, basert på kombinasjonen av en klinisk diagnose (symptomdebut før 6 måneders alder, hypotoni/muskelsvakhet) og genotype (bi-allelisk SMN1 delesjon og to SMN2 kopier).
- **SPR1NT** studien inkluderte pre-symptomatiske pasienter med 2 eller 3 kopier av SMN2.

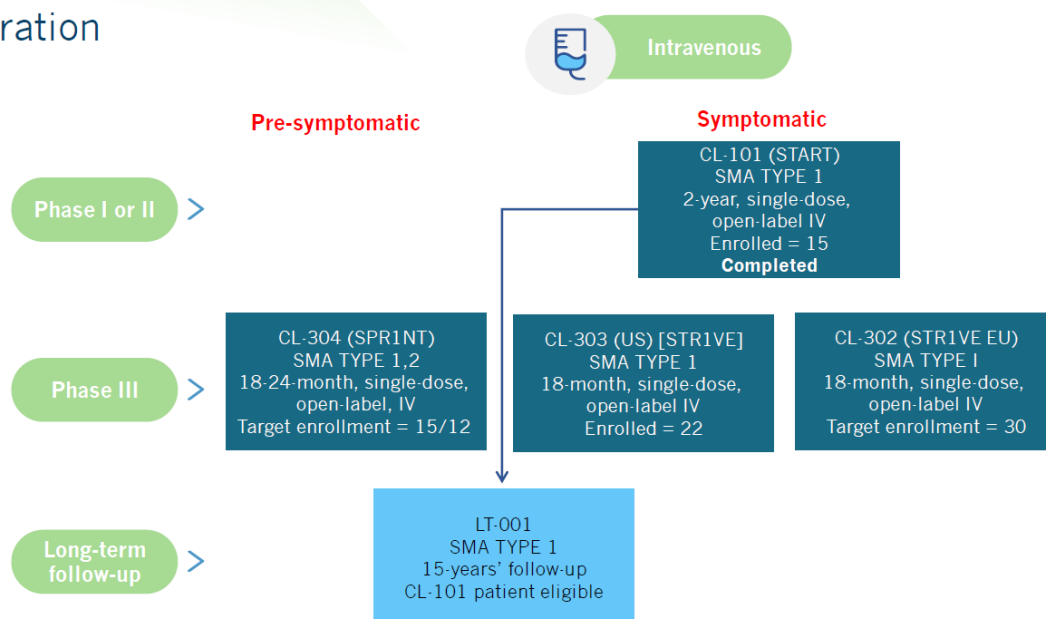
OA ble administrert IV i samtlige av disse studiene.

Fra studiene i studieprogrammet er det per i dag begrenset med data fra behandling med OA hos barn over 6 måneders alder, dvs legemiddelet har i de fleste tilfellene blitt administrert til yngre barn (2).

Samtlige av studiene i OA-studieprogrammet var enkeltarmede. Under MT-prosessen benyttet EMA data fra **PNCR** (Pediatric Neuromuscular Clinical Research Database) og **NeuroNext** som kilde for informasjon om sykdommens naturlige forløp (2).

Studiene som inngikk i studieprogrammet til OA er vist i figuren under.

Clinical program IV administration



Figur 5 Studieprogram for OA (kilde Novartis)

I tillegg kan pasienter fra fase III studiene inkluderes i en oppfølgingsstudie kalt LT-002, denne er ikke vist på figuren over.

I denne metodevurderingen er nusinersen (Spinraza) komparator. Novartis har gjort et litteratursøk for å identifisere studier som kan informere om effekt av nusinersen.

- **ENDEAR** studien med oppfølgingsstudien **SHINE** inkluderte symptomatiske pasienter ≤ 7 måneders alder med to SMN2 kopier.
- **NURTURE** studien inkluderte pre-symptomatiske pasienter med to eller tre kopier av SMN2.

For å vise relativ effekt mellom OA og nusinersen har Novartis gjort naive indirekte sammenligninger (ITC).

Videre har Novartis levert to helseøkonomiske analyser:

- For pasienter med en klinisk (symptomatisk) diagnose på SMA type 1 og to kopier av SMN2-genet er det levert en kostnad per QALY-analyse (CUA). Novartis hevder at det er en mereffekt av OA sammenlignet med nusinersen og modellerer en høyere nyttegevint (QALYs) ved OA. Den helseøkonomiske modellen tar utgangspunkt i en naïv ITC hvor poolede data fra STRIVE-US og kohort 2 fra START sammenlignes med en mindre gruppe pasienter fra ENDEAR studien.
- For pasienter med en pre-symptomatisk diagnose og opptil 3 kopier av SMN2-genet mener Novartis at det ikke er dokumentasjonsgrunnlag per i dag for å vurdere om det er forskjell i effekt mellom OA og nusinersen. Denne vurderingen baserer seg på en naïv ITC med data fra SPR1NT og

NURTURE studiene. Det er derfor gjort en sammenligning av kostnader knyttet til de to behandlingene.

Den markedsførte indikasjonen for OA omfatter som tidligere nevnt også oppstart av behandling med OA etter symptomutbrudd hos pasienter med SMA type 1 og tre kopier av SMN2 genet, men det var ikke noen studier i studieprogrammet hvor denne pasientgruppen var inkludert, og følgelig har ikke EMA vurdert effekt i denne gruppen, og indikasjonen er gitt på bakgrunn av et biologisk rasjonale i forlengelsen av at legemiddelet har vist effekt ved tre SMN2 kopier og pre-symptomatisk oppstart av behandling. Effekt og sikkerhet av nusinersen er undersøkt hos denne gruppen i **CHERISH** studien. Novartis skriver i innlevert dokumentasjonspakke at det foreligger begrenset med datamateriale som kan støtte at den nytten som er observert for OA hos pasienter med en klinisk (symptomatisk) diagnose på SMA type 1, også kan utvides til å omfatte pasienter med SMA type 2 og 3, og det har derfor ikke være mulig å gjøre en indirekte sammenligning av effekt mot nusinersen hos pasienter med disse sykdomskarakteristikkene.

Denne metodevurderingen inkluderer oppsummert studiedata for:

- Asymptomatiske pasienter med to eller tre SMN2 kopier som mottar OA før symptomutbrudd, samt
- Symptomtiske pasienter med type 1 SMA og to SMN2 kopier som mottar OA før seks måneders alder.

2.2 SYMPTOMATISK OPPSTART AV BEHANDLING

De tre neste studiene som presenteres informerer Novartis sin kostnad-per-QALY analyse (CUA) hvor det modelleres en mereffekt av behandling med OA sammenlignet med nusinersen, dvs symptomatiske pasienter med SMA type 1 og to kopier av SMN2.

	STR1VE (NCT03306277) CL-303	START (NCT02122952) CL-101	ENDEAR (NCT02193074) CSB3
Study design	Phase III, open-label, single-arm, one-time infusion gene replacement study	Phase I/II, open-label, one-time infusion, ascending-dose, single-centre study	Phase III, randomised, double-blind, sham-procedure controlled study
Study size	N=22	N=15	N=122
Patient population	Symptomatic patients with SMA type 1 with 2 copies of <i>SMN2</i> <6 months of age at the time of gene replacement therapy	SMA type 1 possessing 2 copies of <i>SMN2</i> without c.859G>c modification in exon 7 Aged ≤6 months Symptom onset at ≤6 months	SMA type 1 with homozygous deletion or mutation in the <i>SMN1</i> gene and 2 copies of <i>SMN2</i> Aged ≤7 months at screening Symptom onset at ≤6 months
Intervention	Onasemnogene abeparvovec (one-time IV administration)	Onasemnogene abeparvovec (one-time IV administration) Cohort 1 6.7 × 10 ¹³ vg/kg, n=3; Cohort 2* 2.0 × 10 ¹⁴ vg/kg [†] , n=12)	Nusinersen via intrathecal administration; 12 mg for patients 2 years and older (dose adjusted for younger patients)
Follow up	18 months	2 years	13 months
Comparator	No comparator	No comparator	Placebo
Is the study used in the HE-model?	Yes	Yes, cohort 2 included in the HE-model (therapeutic dose)	Yes (the subgroup with a disease duration at screening ≤12 weeks)
Reported primary endpoints (definition)	Co-primary endpoints Proportion of patients who achieved functional independent sitting for ≥30 seconds at the 18 months of age study visit Survival, defined as avoidance of either (a) death or (b) permanent ² ventilation, at 14 months of age	Safety AEs, laboratory evaluations, DILI, vital signs, ECGs, physical examinations, and immunologic response Efficacy Survival, defined as time from birth to either (a) requirement of ≥16-hour respiratory assistance per day (includes BiPAP) continuously for ≥2 weeks in the absence of an acute reversible illness, excluding perioperative ventilation or (b) death	Efficacy Motor milestones responders, based on improvement in HINE (with the exclusion of voluntary grasp) Time to Death or Permanent Ventilation (Tracheostomy or ≥ 16 hours ventilation/day continuously for > 21 days in the absence of an acute reversible event)

*Tilsvarende terapeutisk dose

2.2.1 Effektresultater OA symptomatisk behandlingsstart

STR1VE-US studien (symptomatiske SMA type 1 pasienter, studie i fase III):

Tabell 4 Utvalgte pasientkarakteristikker fra STR1VE-US studien (2)

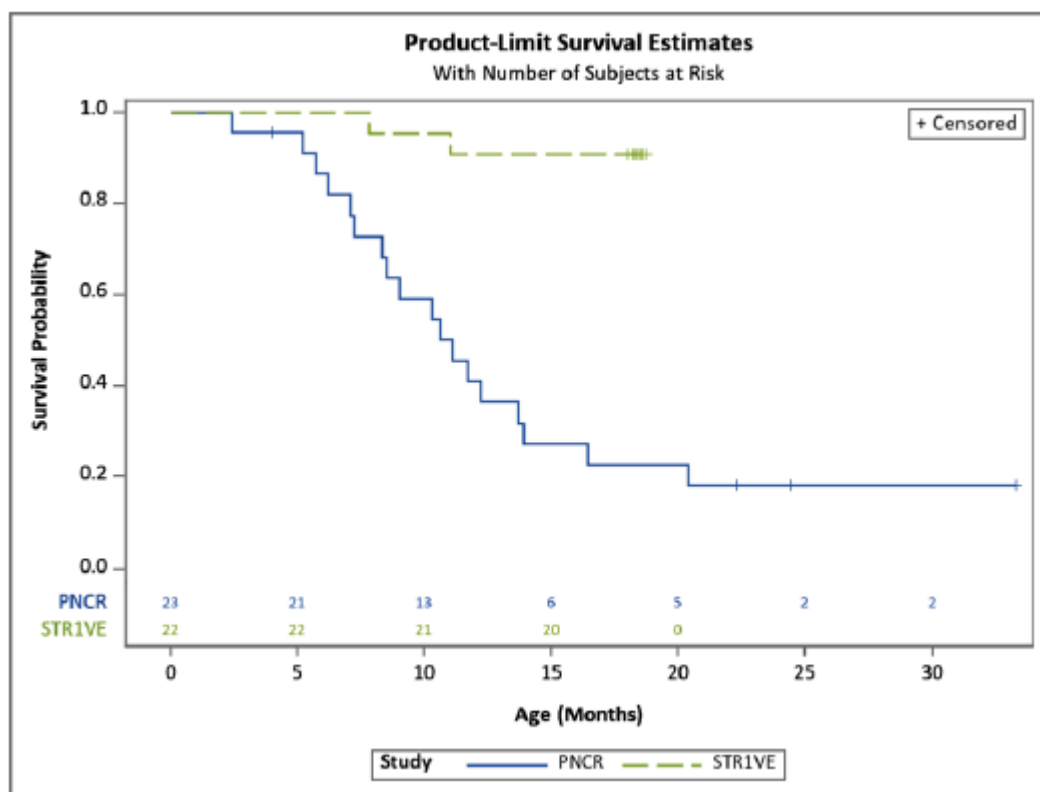
² Permanent ventilation is defined by tracheostomy or by the requirement of ≥ 16 hours of respiratory assistance per day (via non-invasive ventilatory support) for ≥ 14 consecutive days in the absence of an acute reversible illness, excluding perioperative ventilation

Characteristic	N=22
SMN2 copy number	2
Age at treatment[†], months	
Mean (SD)	3.7 (1.6)
Median (Min, Max)	3.5 (0.5, 5.9)
Age at symptom onset, mean (range), days	██████████
Age at genetic diagnosis, mean (range), days	██████████
Weight at baseline, kg	
Mean (SD)	5.8 (1.1)
Median (Min, Max)	5.8 (3.9, 7.5)
Length/height at baseline, cm	
Mean (SD)	██████████
Median (Min, Max)	██████████
Sex, n (%)	
Female	12 (54.5)
Male	10 (45.5)
Race, n (%)	
White	11 (50.0)
Other	6 (27.3)
Black or African American	3 (13.6)
Asian	2 (9.1)
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino	18 (81.8)
Hispanic or Latino	4 (18.2)
Reported hospitalizations, n (%)	██████████
Reported swallowing thin liquid, n (%)	22 (100.0)
Reported feeding support, n (%)	0
Reported ventilatory support, n (%)	0
Score on CHOP-INTEND scale[‡]	
Mean (SD)	32.0 (9.69)
Median (Min, Max)	33.5 (18, 52)
Familial history of SMA including affected siblings or parent carriers, n (%)	██████████

Under presenteres resultater fra STR1VE-US studien som følger pasientene fram til 18 måneders alder:

Overlevelse:

Ved baseline, dvs ved tidspunktet for administrasjon av Zolgensma, var de inkluderte pasientene mellom 0,5 og 5,9 måneder gamle. Ko-primært endepunkt død var i studien definert som tid fra fødsel til død, eller behov for ≥ 16 timers daglig respirasjons assistanse kontinuerlig i løpet av ≥ 2 uker. Av de 22 registrerte pasientene avbrøt tre pasienter studien og av disse hadde to pasienter en hendelse (død eller permanent ventilasjon) som førte til 90,9 % (95 % KI: 79,7 %, 100,0 %) hendelsesfri overlevelse (i live uten permanent ventilasjon) ved 14 måneders alder. Ved 18 måneders alder møtte 20 av 22 pasienter (90,9 %) endepunktet. Til sammenligning var 25 % av pasientene i live etter 13,6 måneder i PNCR kohorten som viser naturlig forløp i en tilsvarende populasjon av SMA type 1 pasienter (1, 2).



Source: Study CL-303 Figure 14.2.4.1.1

Figur 6 Tid (måneder) til dødsfall eller permanent ventilering, naiv sammenligning mellom STRIVE-US og PNCR som representerer sykdommens naturlige forløp (2)

Motoriske milepæler:

Det ko-primære endepunktet å kunne sitte uten støtte i minst 30 sekunder ved 18 måneders alder ble nådd for 14/22 pasienter (64 %).

Tabell 5 Median tid til videodokumentert oppnåelse av motoriske milepæler, STRIVE-US (1)

Videodokumentert milepæl	Antall pasienter som oppnådde milepæl n/N (%)	Median alder for oppnåelse av milepæl (måneder)	95 % konfidensintervall
Hodekontroll	17/20 (85)	6,8	(4,77; 7,17)
Ruller fra rygg til side	13/22 (59)	11,5	(7,77; 14,53)
Sitter uten støtte i 30 sekunder (Bayley)	14/22 (64)	12,5	(10,17; 15,20)
Sitter uten støtte i minst 10 sekunder (WHO)	14/22 (64)	13,9	(11,00; 16,17)

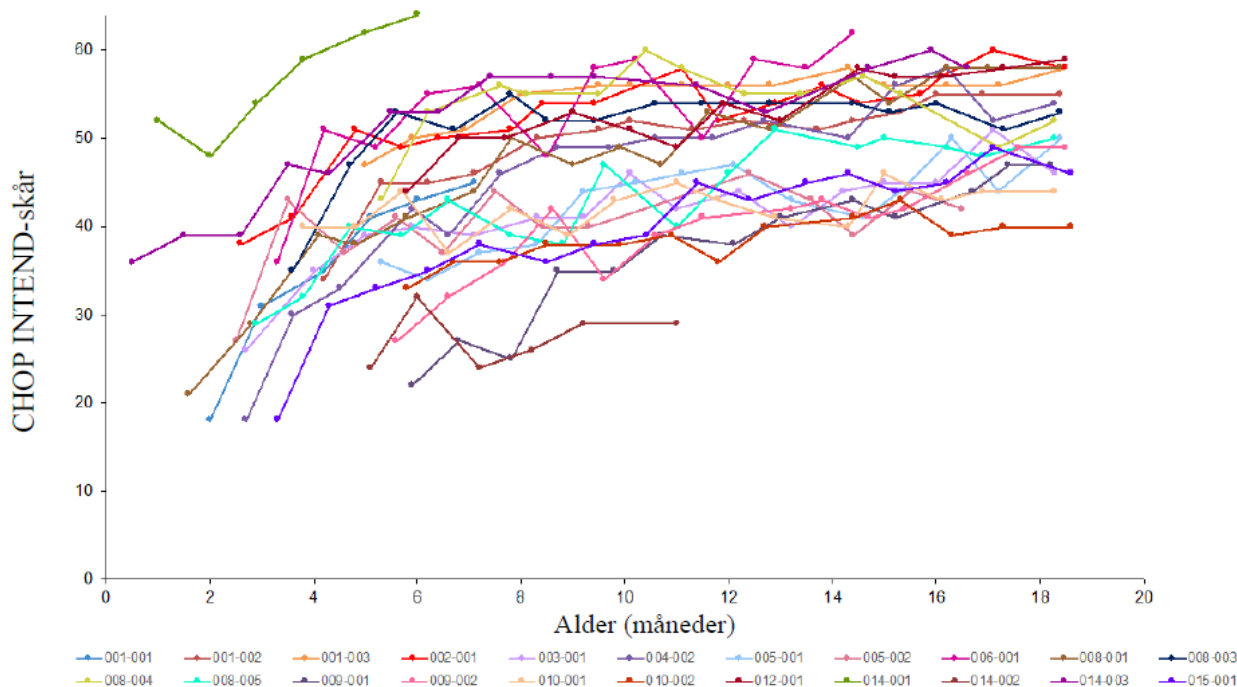
*2 pasienter ble rapportert å ha hodekontroll etter klinisk vurdering ved baseline.

Én pasient (4,5 %) kunne også gå uten hjelp ved 12,9 måneders alder (1, 2).

CHOP-INTEND score:

Motoriske funksjonsforbedringer ble også observert og målt etter *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP-INTEND). Ved siste studievisitt ved 18 måneders alder var CHOP-INTEND score tilgjengelig for 16/22 pasienter. Tre pasienter hadde hatt tre etterfølgende CHOP-INTEND skåringer ≥ 58 , og dette ble derfor ikke målt ved siste visitt. Gjennomsnittlig score ved 18 måneders alder var 51,2 (SD 5,67) og gjennomsnittlig endring fra baseline var 19,3 (SD 9,13) (1, 2).

21 pasienter (95,5 %) oppnådde en CHOP-INTEND-skår ≥ 40 , 14 pasienter (64 %) hadde oppnådd en CHOP-INTEND-skår ≥ 50 , og 5 pasienter (23 %) hadde oppnådd en CHOP-INTEND-skår ≥ 60 . Som referanse vil pasienter med ubehandlet SMA type 1 nesten aldri oppnå en CHOP-INTEND-skår ≥ 40 . Oppnåelse av motorisk milepæl ble observert hos enkelte pasienter til tross for utflating av CHOP-INTEND. I EPAR og preparatomtalen for Zolgensma (OA) henvises det til at ingen klar sammenheng ble observert mellom CHOP-INTEND-skår og oppnåelse av motorisk milepæl i STRIVE-US studien (1, 2).



Figur 7 CHOP-INTEND-skår av motorisk funksjon SPR1NT (1)

Ernæring:

Tabell 6 Andelen pasienter som kan ta til seg tynne væsker, spise uten mekanisk støtte og opprettholde vekt ved 18 måneders alder fra STR1VE-US studien(1)

	N = 22
Subitems comprising the ability to thrive at 18 months of age	
Ability to tolerate thin liquids	12 (54.5)
Does not receive nutrition through mechanical support	19 (86.4)
Maintains weight consistent with age	14 (63.6)
Maintain ability to thrive at 18 months of age	
n (%)	9 (40.9)
97.5% CI*	(18.6, 66.4)
p-value*	<0.0001

* P-value and 97.5% confidence interval are from a one-sided exact binomial test.
Source: Study CL-303 Table 14.2.2.1

STR1VE-EU studien (symptomatiske SMA type 1 pasienter, studie i fase III):

Populasjonen i denne studien ligner populasjonen fra STR1VE-US, men har i motsetning til STR1VE-US studiesentre i Europa og ikke USA. De fleste pasientene var fulgt for kort til å kunne informere det primære utfallsmålet, sitte uten støtte i ≥ 10 sekunder ved 18 måneders alder.

Ved siste datakutt (31 desember 2019) var 32/33 (93,6 %) pasienter i live, en pasient hadde dødd ved syv måneders alder (1).

START studien (symptomatiske SMA type 1 pasienter, studie i fase I):

Tabell 7 Utvalgte pasientkarakteristikker START studien (2)

Statistic	Low Dose (Cohort 1) (N = 3)	Proposed Therapeutic Dose (Cohort 2) (N = 12)	All Patients (N = 15)
Age at Day 0 ^a (months)			
Mean	6.3	3.4	4.0
Median	5.9	3.1	4.1
Minimum, Maximum	5.9, 7.2	0.9, 7.9	0.9, 7.9
Gestational age at birth (weeks)			
N	2	10	12
Mean	39.0	38.5	38.6
Age at symptom onset (months)			
Mean	1.7	1.4	1.5
Weight at baseline (kg)			
Mean	6.6	5.7	5.9
Patients reported swallowing thin liquid, n (%)			
Yes	0	4 (33.3)	4 (26.7)
No	3 (100.0)	8 (66.7)	11 (73.3)
Patients reported non-oral feeding support, n (%)			
Yes	3 (100.0)	5 (41.7)	8 (53.3)
No	0	7 (58.3)	7 (46.7)
Patients reported ventilator support (invasive/noninvasive), n (%)			
Yes	3 (100)	2 (16.7) b	5 (33.3) b
No	0	10 (83.3)	10 (66.7)
Baseline CHOP-INTEND score, mean (range) (Full Analysis Set)	16.3 (6-27)	28.2 (12-50)	NAV (650)

Under presenteres resultater fra START studien som følger pasientene fram til 24 måneder etter administrasjon av onasemnogeneabeparvovec:

Resultatene fra STRIVE-US studien støttes av START studien. Ved 14 måneders alder var alle de behandlede pasientene som mottok terapeutisk dose fri for hendelser, dvs. overlevde uten permanent ventilasjon, sammenlignet med 25 % i kohorten med naturlig forløp. Ved slutten av studien (24 måneder etter doseringen) var alle de behandlede pasientene (terapeutisk dose) fri for hendelser, sammenlignet med under 8 % av de som hadde naturlig forløp (1).

Tabell 8 Oppnåelse av milepæler i kohort 2 (høyeste dose OA) av START studien (2)

	13.6 months of age	20 months of age	24 months FU
Rolling (back to side from both sides)	9	9	9
Hold head erect \geq 3 seconds, unsupported	11	11	11
Sits with support, non-independent sitting ^a	11		11
Sits without support \geq 5 seconds ^{a,b}	9	11	11
Sits without support \geq 10 seconds ^{a,c}	7	10	10
Sits without support \geq 15 seconds ^{a,d}	6		9
Sits without support \geq 30 seconds ^{a,d}	5	9	9
Stands with assistance	2		2
Stands alone	2	2	2
Walks with assistance	2		2
Walks alone	2	2	2

Tabell 9 CHOP INTEND score for pasientene i kohort 2 (terapeutisk dose) av START studien (2)

Age at Dosing (months)	Patient number	Highest Achievement of Sitting Independently (Seconds)	Total CHOP-INTEND Score			
			Baseline (Day -1)	1 month After GT	3 months After GT	Final CHOP-INTEND Score (Study Day) ^a
Patients ≤ 3 months of age at the Time of Zolgensma Administration						
0.9	1	≥ 30	50	58	64	64 (Day 275)
0.9	2	≥ 30	14 ^b	26	36	54 (Day 734)
1.9	3	≥ 30	47	60	63	64 (Day 381)
2.1	4	≥ 30	17	30	32	54 (Day 727)
2.3	5	≥ 30	16	32	45	56 (Day 762)
2.6	6	≥ 30	35	46	55	55 (Day 640)
Patients > 3 months of Age at the Time of Zolgensma Administration						
3.6	7	≥ 15	25	31	34	54 (Day 736)
4.1	8	≥ 30	30	39	44	56 (Day 713)
4.2	9	≥ 30	29	39	41	58 (Day 729)
4.9	10	≥ 30	34	38	47	57 (Day 722)
5.6	11	≥ 5 ^c	29	41	46	55 (Day 800)
7.9	12	NA	12	15	16	16 (Day 343)

Ved oppfølging 24 måneder etter dosering, kunne 10 av 12 pasienter (kohort 2 som mottok terapeutisk dose) sitte uten støtte i ≥ 10 sekunder, 9 pasienter kunne sitte uten støtte i ≥ 30 sekunder og 2 pasienter kunne stå og gå uten hjelp. Én av 12 pasienter oppnådde ikke hodekontroll som beste motoriske milepæl før 24 måneders alder.

Resultater fra oppfølgingsstudiene LT-001 og LT-002 for pasienter som startet OA etter symptomutbrudd:

10 av 12 pasienter fra kohort 2 i START studien, følges fortsatt opp i langtidsstudien LT-001 (opptil 5,7 år etter dosering), og alle har enten opprettholdt alle tidligere oppnådde milepæler eller oppnådd nye milepæler, som å sitte uten støtte, stå med hjelp og gå alene. Fire av de 10 pasientene fikk på et tidspunkt samtidig behandling med nusinersen (Spinraza) i løpet av langtidsstudien. Opprettholdelse av effekt og oppnåelse av milepæler kan derfor ikke utelukkende tilskrives OA hos alle pasienter. Milepælen å stå med hjelp ble nylig oppnådd av to pasienter som ikke mottok nusinersen (2).

Det er foreløpig ikke rapportert resultater fra oppfølgingsstudien LT-002.

2.2.2 Effekteresultater nusinersen symptomatisk

ENDEAR (symptomatiske SMA type 1 pasienter, studie i fase II):

Tabell 10 Utvalgte pasientkarakteristika fra ENDEAR studien (kilde innsendt dokumentasjon fra Novartis, (21, 22))

Characteristic	Nusinersen	
	ENDEAR subgroup (≤12 weeks disease duration)	ENDEAR ITT population
N	34	80
Female, n (%)	18 (53)	43 (54)
Mean age at onset of symptoms, weeks (range)	6** (3–18)	7.9 (2–18)
Mean age at genetic diagnosis, weeks (range)	9** (0–22)	12.6 (0–29)
Mean age at first dose, weeks (range)	16 (7–34)	23.3 (7.4–34.6)
Mean weight, kg (range)	NR	NR
Mean CHOP-INTEND, n (range)	NR	26.6 (8.1*)
Nutritional support, n (%)	NR	7 (9)
Ventilator support, n (%)	NR	21 (26)

Resultater ENDEAR:

I den endelige analysen av ENDEAR-studien, hadde en større prosentandel av pasientene utviklet motoriske funksjoner og nådd motoriske milepæler i nusinersen-gruppen (51 %) sammenlignet med kontrollgruppen (0 %) ($p < 0,0001$). Statistisk signifikante effekter på hendelsesfri overlevelse, total overlevelse, andelen av pasienter som oppnådde definisjonen på en motorisk milepælresponder, og prosentandelen av pasienter med minst 4 poengs forbedring fra baseline i CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease)-skår ble observert hos flere pasienter i nusinersen-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen³ (23).

³ Utvikling av motriske funksjoner måles ved ulike målemetoder i studiene. CHOP-INTEND, HFMSE, HINE er slike målemetoder, der pasientene oppnår en skår etter hvor høy motorisk funksjon pasientene viser.

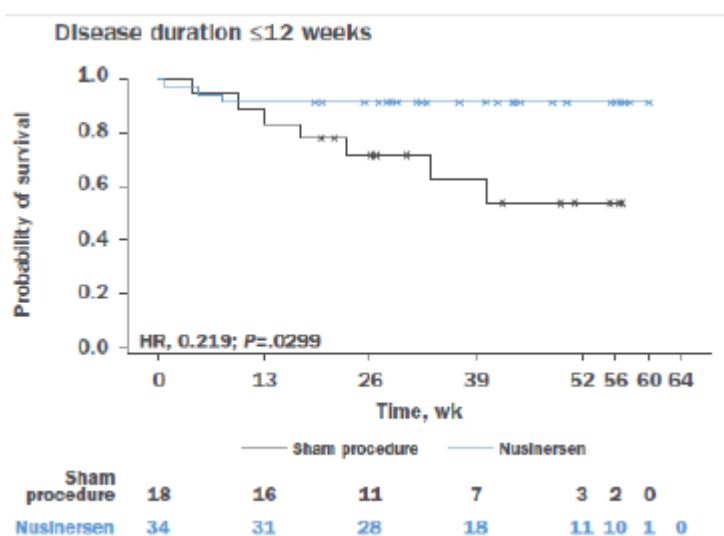
Tabell 11 Oppsummering av resultater fra ENDEAR ved endelig analyse (23)

	nusinersen	kontroll
Overlevelse		
Antall pasienter som døde	13 (16 %)	16 (39 %)
HR (95 % KI)	0,37 (0,18 – 0,77), p = 0,0041	
Antall pasienter som døde eller fikk permanent ventilering	31 (39 %)	28 (68 %)
HR (95 % KI)	0,53 (0,32 – 0,89), p = 0,0046	
Motoriske milepæler		
Motorisk milepælresponder (HINE del 2)	37 (51 %)	0
Andel på dag 183	41 %	5 %
Andel på dag 302	45 %	0
Andel på dag 394	54 %	0
Andel med forbedring	49 (67 %)	5 (14 %)
Andel med forverring	1 (1 %)	8 (22 %)
CHOP INTEND		
Andel med ≥ 4 poeng forbedring	52 (71 %)	1 (3 %)
Andel med ≥ 4 poeng forverring	2 (3 %)	17 (46 %)
Andel med forbedring	53 (73 %)	1 (3 %)
Andel med forverring	5 (7 %)	18 (49 %)

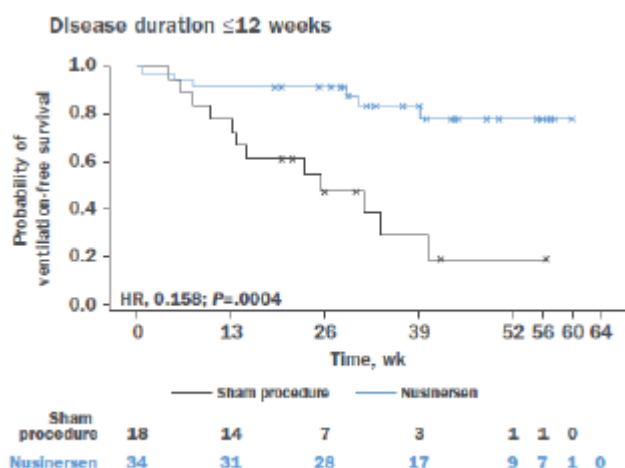
Overlevelse vurdert ved bruk av ITT-populasjonen, nusinersen n=80, kontroll n=41

Motoriske milepæler og CHOP INTEND vurdert ved bruk av effektpopulasjonen, nusinersen n=73, kontroll n=37

Resultater for subgruppen (ENDEAR) av pasienter med sykdomsvarighet ≤12 uker



Figur 8 KM data for OS fra ENDEAR studien, subgruppe av pasienter med sykdomsvarighet ≤12 uker (21)



Figur 9 KM data for EFS fra ENDEAR studien, subgruppe av pasienter med sykdomsvarighet ≤ 12 uker (21)

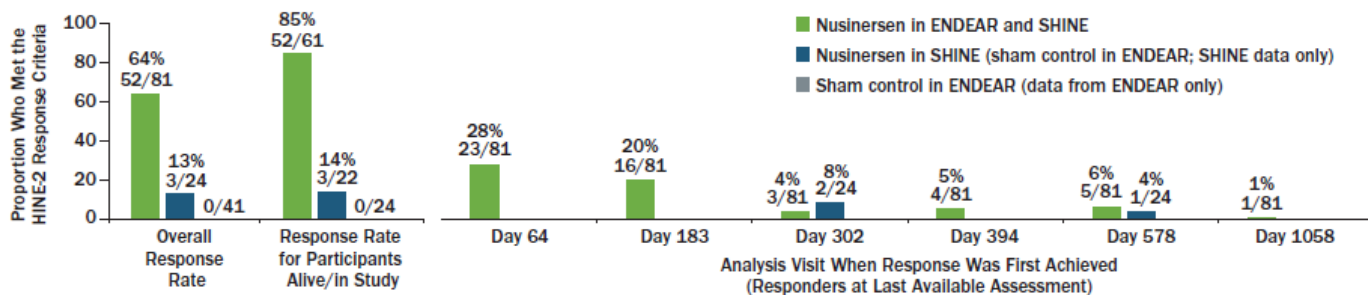
Tabell 12 Subgruppeanalyse fra ENDEAR, pasienter med sykdomsvarighet ≤ 12 uker og >12 uker (21)

Outcome (source)	≤ 12 weeks			>12 weeks		
	Control (n=18)	Nusinersen (n=34)	p-value	Control (n=23)	Nusinersen (n=46)	p-value
HINE-2, % responders (CS, Appendix E, Figure 6)	0 (n=16)	75 (n=32)	$p < 0.0001$	0 (n=21)	32 (n=41)	$p = 0.0026$
CHOP INTEND, % improvement ≥ 4 points (CS, Appendix E, Figure 7)	0 (n=16)	88 (n=32)	$p < 0.0001$	5 (n=21)	59 (n=41)	$p < 0.0001$
CHOP INTEND % worsening ≥ 4 points (CS, Appendix E, Figure 7)	50 (n=16)	0 (n=32)	NR	43 (n=21)	5 (n=41)	$p < 0.0001$

Resultater fra langtidsoppfølgingsstudier

Resultater ENDEAR/SHINE:

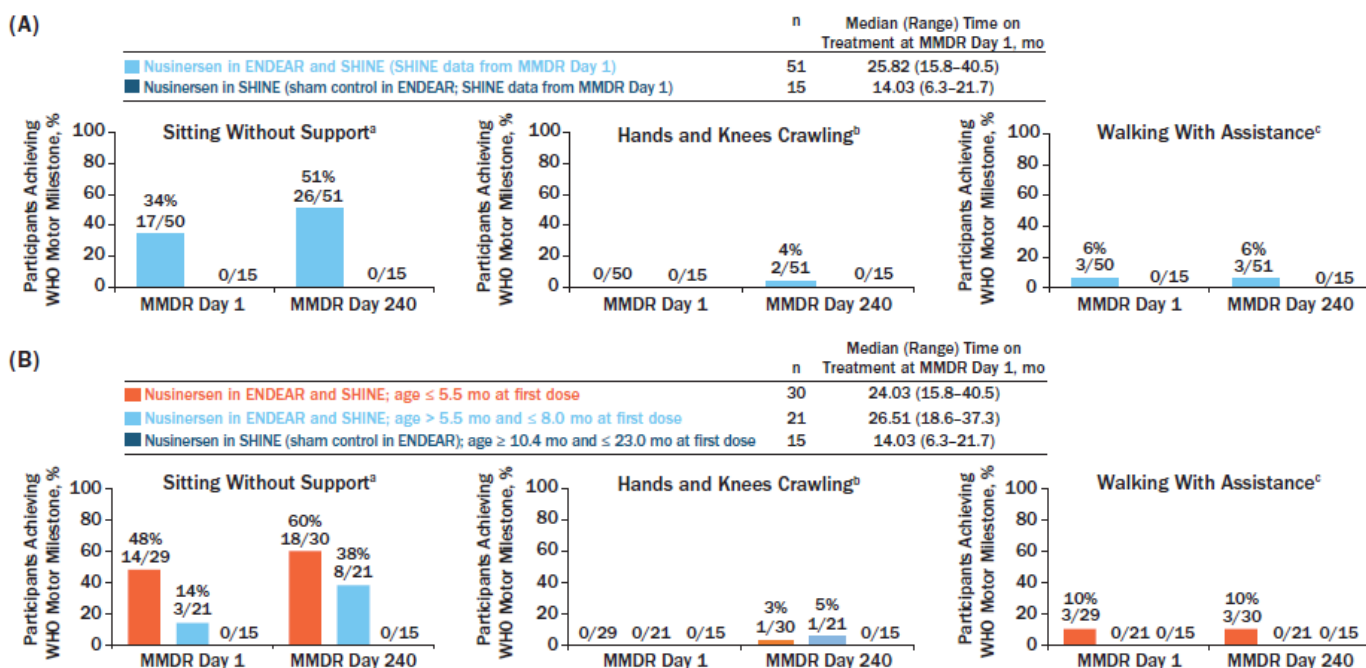
65 av 81 pasienter som ble randomisert til nusinersen, og 24 av 41 pasienter som ble randomisert til placebo i ENDEAR studien, ble inkludert i oppfølgingsstudien SHINE og mottok her nusinersen. Ved datakutt 15 oktober 2018 var lengste oppfølgingstid om lag 4 år (24).



HINE-2 = Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2

Responder defined as: at least a 2-point increase or achievement of touching toes in ability to kick, or 1-point increase in the other 6 categories; improvement in more categories than worsening, where worsening is defined as a 2-point drop or decrease to no kicking in ability to kick, or 1-point decrease in the other 6 categories. Participants who died or who were withdrawn prior to or during the visit window were considered nonresponders. Following protocol amendment, HINE-2 was no longer assessed because participants were aged ≥ 2 years.

Figur 10 Andel pasienter som nådde motoriske milepæler/responderte fra ENDEAR/SHINE (24)



MMDR = modified maintenance dosing regimen; WHO = World Health Organization

^aChild sits up straight with head erect for ≥ 10 seconds and does not use arms or hands to balance body or support position.⁸

^bChild alternately moves forward or backward on hands and knees and the stomach does not touch the floor. There are ≥ 3 continuous and consecutive movements.⁸

^cChild is in upright position with the back straight and makes sideways or forward steps by holding onto a stable object with 1 or 2 hands. One leg moves forward while the other supports part of the body weight and the child takes ≥ 5 steps this way.⁸

Figur 11 Andel pasienter som nådde motoriske milepæler/responderte fra ENDEAR/SHINE, A = per behandlingsarm, B = alder ved første dose (24)

I SHINE studien fikk pasientene nusinersen hver 4. måned (slik som i ENDEAR), og dag en i SHINE studien benevnes MMDR dag 1. Median alder på MMDR dag 1 i SHINE for de pasientene som ble overført fra og mottok nusinersen i ENDEAR var 2,57 år (1,7 – 3,8 år) (25). Pasienter som fikk nusinersen før de fylte 5,5 måneder (n=30) nådde flere WHO definerte motoriske milepæler i SHINE enn pasienter som var eldre ved

første dose (n=21). Av pasienter $\leq 5,5$ måneder ved første dose kunne henholdsvis 14/29 (48 %) og 18/30 (60 %) av pasientene sitte uten å støtte seg i ≥ 10 sekunder på MMDR dag 1 og MMDR dag 240. Disse pasientene hadde stått på behandling i median 24 måneder på MMDR dag 1 (24). Tilsvarende kunne 1/30 (3 %) og 3/30 (10 %) av pasientene krabbe og gå med assistanse på MMDR dag 240.

I et senere datakutt av SHINE (25) ved MMDR dag 480 ble CHOP-INTEND skår uavhengig av alder for første nusinersen dose i ENDEAR oppgitt, gjennomsnittlig skår var 27,84 (8,09; n = 60) ved ENDEAR baseline, 44,6 (11,33; n = 59) ved MMDR dag 1, og 45,8 (13,27; n = 56) ved MMDR dag 480. Utvikling målt ved CHOP-INTEND stabiliserte seg altså under maks skår som er 64 poeng i SHINE studien. På MMDR dag 480 var det resultater fra to flere pasienter (n=58) i denne gruppen for WHO motormilepæler, 37/58 (64%), 11/58 (19%), og 4/58 (7%) pasienter kunne sitte selvstendig, stå med støtte eller gå med assistanse.

Samtlige data fra ENDEAR/SHINE studien må tolkes med forsiktighet, 81 pasienter startet på behandling med nusinersen i ENDEAR og antallet pasienter som informerer SHINE er lavere.

2.2.3 Naiv indirekte sammenligning (ITC) mellom OA og nusinersen, pasienter med SMA type 1, oppstart av behandling etter symptomutbrudd

I fravær av *head-to-head* studier av onasemnogen abeparvovec (OA) og nusinersen hos pasienter med en klinisk diagnose av SMA type 1, har Novartis gjennomført en ujustert (og uankret) indirekte behandlingssammenligning (ITC) for å estimere den relative effekten. Relevante studier ble identifisert i den systematiske litteraturgjennomgangen (SLR) som ble utført i februar 2020 og med de siste kliniske Novartis-data for OA (Novartis 2020). De mest hensiktsmessige datasettene ble valgt etter en kvalitativ vurdering i henhold til følgende nøkkeltrekk:

- Sammenlignbare pasientpopulasjoner mellom OA og nusinersen studiene. Tilstrekkelig sammenlignbare inklusjonskriterier og grunnleggende pasientegenskaper er nødvendig for å kunne gjøre en ITC.
- Sammenlignbare tidspunkt for behandlingsstart i OA og nusinersen studiene. Generelt vil man uansett si at jo tidligere behandlingen startes, jo større vil den potensielle fordelingen/gevinsten være (2, 26). Hvor tidlig man i praksis kan starte behandling avhenger av hvor tidlig symptomene blir identifisert og når sykdommen deretter blir diagnostisert. Tidspunkt for diagnose vil trolig også være påvirket av graden av sykdomsbyrde på diagnosetidspunktet.
- En vurdering av om studiebehandlingene reflekterer norsk klinisk praksis. Etter at kausal behandling med nusinersen ble tilgjengelig for norske pasienter, indikerer klinisk eksperter som Novartis har konferert at diagnose og påfølgende behandlingsinitiering (både standard støttebehandling og aktiv behandling) skjer tidligere enn før. SMA type 1 diagnostiseres gjerne

ved 1–4 måneders alder (og per definisjon alltid før seks måneders alder), og aktiv behandling startes kort tid etter dette (ca. 2 uker etter diagnosen) (27). Det forventes at OA vil bli brukt i Norge i henhold til denne tilnærmingen (dvs. pasienter med SMA Type 1 vil bli diagnostisert tidlig i sykdomsforløpet og behandlingen starter umiddelbart deretter).

Sammenslåtte (pooled) effektdata fra den enarmede studien **START** (kohort 2, terapeutisk dose, n = 12) og den litt større fase III multisenter studien **STR1VE-US** (n = 22) ble brukt for OA i ITCen. **POOLED**-datasettet for OA (n = 34) ble sammenlignet med en subgruppe fra ENDEAR studien (nusinersen, n = 34), bestående av pasienter med en sykdomsvarighet på ≤ 12 uker ved screening for nusinersen-studien.

ENDEAR-studien (28) og ENDEARs langsiktige oppfølgingsstudie **SHINE** (22) ble identifisert i SLR som potensielle kilder til effektdata for nusinersen.

Sammenlignbarhet av pasientpopulasjoner

ENDEAR-studien inkluderte spedbarn med genetisk dokumentert homozygot deleksjon eller mutasjon i *SMN1*-genet, to kopier av *SMN2*-genet, symptomutbrudd for SMA ved alder ≤ 6 måneders og med alder ≤ 7 måneder ved screening til studien. Pasienter med lav perifer oksygenmetning ble ikke inkludert. Inklusjons- og eksklusjonskriteriene til ENDEAR studien samsvarte generelt godt med kriteriene til STR1VE-US og START studiene.

Selv om alderen ved SMA-symptomutbrudd er lik i alle de tre studiene, var gjennomsnittsalderen i ITT populasjonen av ENDEAR ved diagnosetidspunktet (12,6 uker) og ved behandlingsstart (23,3 uker) betydelig høyere i ENDEAR sammenlignet med de to OA-studiene (jfr. Tabell 13). I ENDEAR ITT-datasettet var også en betydelig høyere andel pasienter (26%) avhengig av ventilasjonsstøtte ved baseline, sammenlignet med OA datasettene. Gjennomsnittlig CHOP-INTEND-score var også lavere i ENDEAR ITT populasjonen sammenlignet med OA populasjonene. En forhåndsspesifisert undergruppe av potensiell relevans ble identifisert i den primære publikasjonen av ENDEAR (28), som inkluderte pasienter med en sykdomsvarighet ved screening lik eller under tolv uker (≤ 12 uker). Novartis benyttet denne **ENDEAR-undergruppen** i ITC, ettersom denne ble regnet som mer relevant enn ITT populasjonen. Resultater fra denne ENDEAR-undergruppen er ikke rapportert i noen publisering fra den pågående oppfølgingsstudien SHINE. Følgelig valgte Novartis å bruke bare ENDEAR-undergruppen i ITC-en. ENDEAR studien hadde en oppfølgingsstid på 13 måneder etter første nusinersen administrasjon, mens OA studiene fulgte pasientene inntil 18 måneders alder (STR1VE-US) eller i 24 måneder etter OA-administrering (START).

Generelle baseline-pasientkarakteristika ble ikke rapportert for ENDEAR-undergruppen, dette vil si at viktige parametere som CHOP-INTEND skår og andelen pasienter som fikk ernærings- og ventilasjonsstøtte ved inklusjon i studien ikke er kjent for undergruppen. Novartis mener imidlertid at gjennomsnittlig alder ved genetisk diagnose og gjennomsnittlig alder ved første dose nusinersen antas å samsvare tett med tilsvarende i OA-datasettene. Basert på velkjente beskrivelser av det naturlige forløpet og den progressive karakteren til SMA, anser Novartis det som sannsynlig at det var en mindre andel av pasientene i ENDEAR-undergruppen som var avhengig av ventilasjonsstøtte sammenlignet med ENDEAR ITT-populasjonen, samtidig som disse pasientene trolig også hadde høyere motorfunksjon ved baseline

ettersom de var yngre på diagnosetidspunktet og ved første behandling sammenlignet med ITT populasjonen.

Novartis valgte POOLED-datasettet for OA for den relative effektivitetsvurderingen basert på at de mener: 1) at det er sammenlignbart med ENDEAR-undergruppens datasett for flere viktige og potensielt prognostiske baseline egenskaper; 2) at det gjenspeiler norsk klinisk praksis med hensyn til alder ved diagnose og behandlingsstart; 3) at det inkluderer relevante studier for OA og gir en utvalgsstørrelse som kan sammenlignes med det valgte nusinersen ENDEAR-undergruppens datasett.

Tabell 13 Baseline karakteristika for SMA 1 kohorter i de identifiserte kliniske studiene

Characteristic	Onasemnogene abeparvovec			Nusinersen	
	STR1VE-US	START (Cohort 2)	POOLED (STR1VE-US and START, Cohort 2)	ENDEAR subgroup (≤12 weeks disease duration)	ENDEAR ITT population
N	22	12	34	34	80
Female, n (%)	12 (55)	7 (58)	19 (56)	18 (53)	43 (54)
Mean age at onset of symptoms, weeks (range)	████████	████████	████████	6** (3–18)	7.9 (2–18)
Mean age at genetic diagnosis, weeks (range)	████████	████████	████████	9** (0–22)	12.6 (0–29)
Mean age at first dose, weeks (range)	16.1 (2.2–25.6)	14.8 (3.9–34.3)	15.5 (2.2–34.3)	16 (7–34)	23.3 (7.4–34.6)
Mean weight, kg (range)	5.8 (3.9–7.5)	5.7 (3.6–8.4)	5.8 (3.6–8.4)	NR	NR
Mean CHOP-INTEND, n (range)	32.0 (18–52)	28.3 (12–50)	30.8 (12–52)	NR	26.6 (8.1*)
Nutritional support, n (%)	0 (0)	5 (41.7)	5 (15)	NR	7 (9)
Ventilatory support, n (%)	0 (0)	2 (17)	2 (6)	NR	21 (26)

Abbreviation: CHOP-INTEND, Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; ITT, intent to treat, NR, not recorded.

Note: *standard deviation **median values.

Data for pooled STR1VE-US and START studies and for the ENDEAR study ITT population has been converted from days to weeks, to match the ENDEAR subgroup dataset (≤12 weeks disease duration), for consistency and to support the comparison.

Source: (29, 30)

Sammenlignbarhet av definisjoner for endepunkter

Totaloverlevelse (OS) og hendelsesfri overlevelse (EFS) fra POOLED-datasettet (START og STR1VE-US) for OA ble sammenlignet med ENDEAR-undergruppen for nusinersen. Kaplan-Meier-kurven for nusinersen

ble rekonstruert fra den publiserte kurven som er tilgjengelig fra NICE-vurderingen (31). Den relative risikoen og risikoforskjellen for overlevelse mellom OA og nusinersen ble beregnet ved bruk av andelen pasienter i live.

Definisjonen for hendelsesfri overlevelse skilte seg noe mellom OA POOLED datasett og nusinersen ENDEAR undergruppene:

- Definisjon av permanent assistert ventilasjon i START og STR1VE-US: Definerert ved trakeostomi eller ved kravet om ≥ 16 timer respirasjonsassistanse per dag (via ikke-invasiv ventilasjonsstøtte) i ≥ 14 påfølgende dager i fravær av en akutt reversibel sykdom, unntatt perioperativ ventilasjon.
- Definisjon av permanent assistert ventilasjon i ENDEAR: Defineres ved trakeostomi eller ventilasjonsstøtte i ≥ 16 timer per dag i > 21 sammenhengende dager i fravær av en akutt reversibel hendelse. Dette er også den definisjonen som benyttes i de norske start- og stoppkriteriene for behandling med nusinersen (Spinraza) (32).

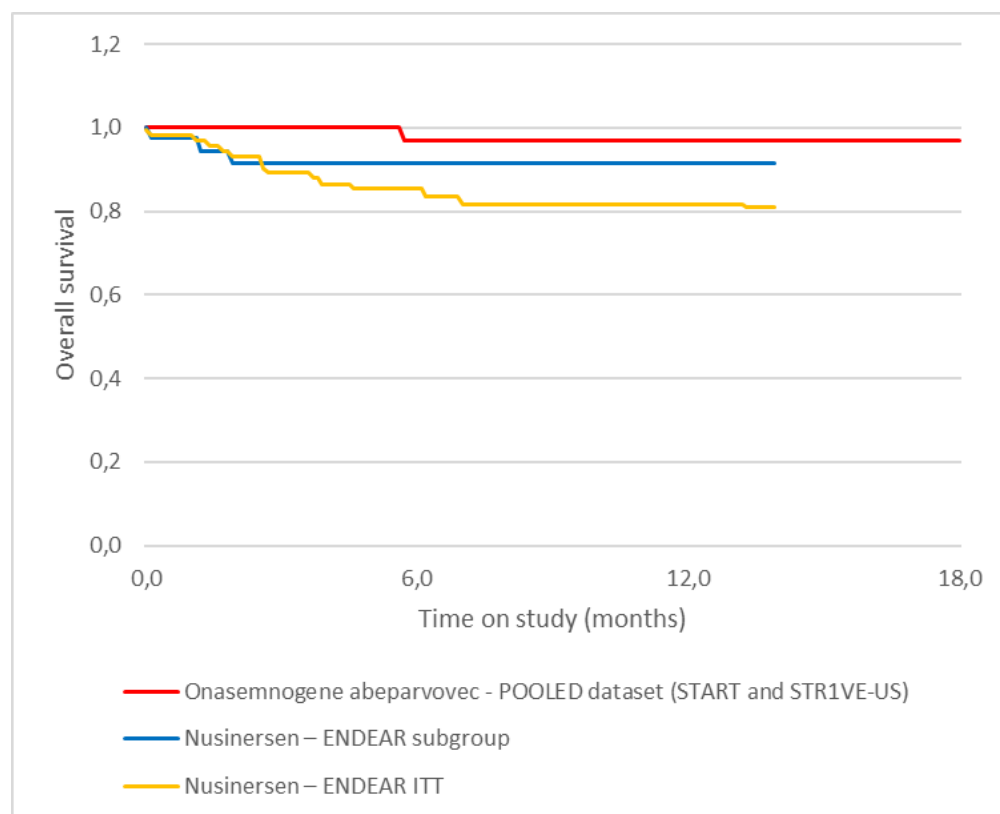
Når det gjelder motoriske endepunkt og milepæler varierer også definisjonene som brukes, i tillegg til omfanget av tilgjengelige data og lengden på oppfølgningstiden mellom datasettene/studiene:

- STR1VE-US definerte og målte selvstendig sitting både som å sitte alene i ≥ 30 sekunder i henhold til Bayley Skala-element nr. 26, samt å sitte alene i ≥ 5 sekunder i henhold til Bayley Skala-element nr. 22. Det var bare element nr. 26 som ble videobekreftet, og dette ble valgt som det primære målet for uavhengig sitting fra STR1VE-US. STR1VE-US målte selvstendig gange ved bruk av Bayley Skala grovmotorisk delprøve nr. 43: Barnet tar selvstendig ≥ 5 trinn, og viser koordinering og balanse.
- START vurderte selvstendig sitting ved å bruke både Bayley Skala-element nr. 26 og element nr. 22, som begge ble videobekreftet. Selvstendig gange ble vurdert ved hjelp av sjekklisten Gross Motor Skills: 'child takes independent steps'.
- For ENDEAR-undergruppen ble andelen pasienter som satt og gikk selvstendig hentet fra den ferske IQWiG-rapporten (33), hvor det inngikk en analyse basert på barn som hadde fått minst 6 måneders oppfølging (studiedag 183) og hvor effekt var målt ved bruk av HINE-2 data. Det ble antatt at måling av effekt ble gjort på slutten på studiebesøket. IQWiG, som er det tyske folkehelseinstituttet, beregnet at 50 prosent (16 av 32) spedbarn oppnådde selvstendig sitting, og at ingen spedbarn som oppnådde selvstendig gange i løpet av denne perioden (33). Novartis mener at resultatene støttes av data fra ENDEAR-oppfølgingsstudien SHINE presentert på AAN- og CNS-konferansene i 2019, hvor resultatdata fra en post-hoc-sammenligning for en litt annen undergruppe ble presentert ((22), Finkel RS 2019). I en nyere publikasjon av dette datasettet (Mercury, 2020) vises det at av pasientene i alderen $\leq 5,5$ måneder ved første dose ($n = 30$) ble 60 % rapportert å oppnå milepælen selvstendig sitting i henhold til WHO-kriteriene på dag 240 i det modifiserte vedlikeholdsregimet, mens 10 % oppnådde milepælen gåing med assistanse. Ingen pasienter behandlet med nusinersen oppnådde uavhengig gåing (24).

ITC-resultater

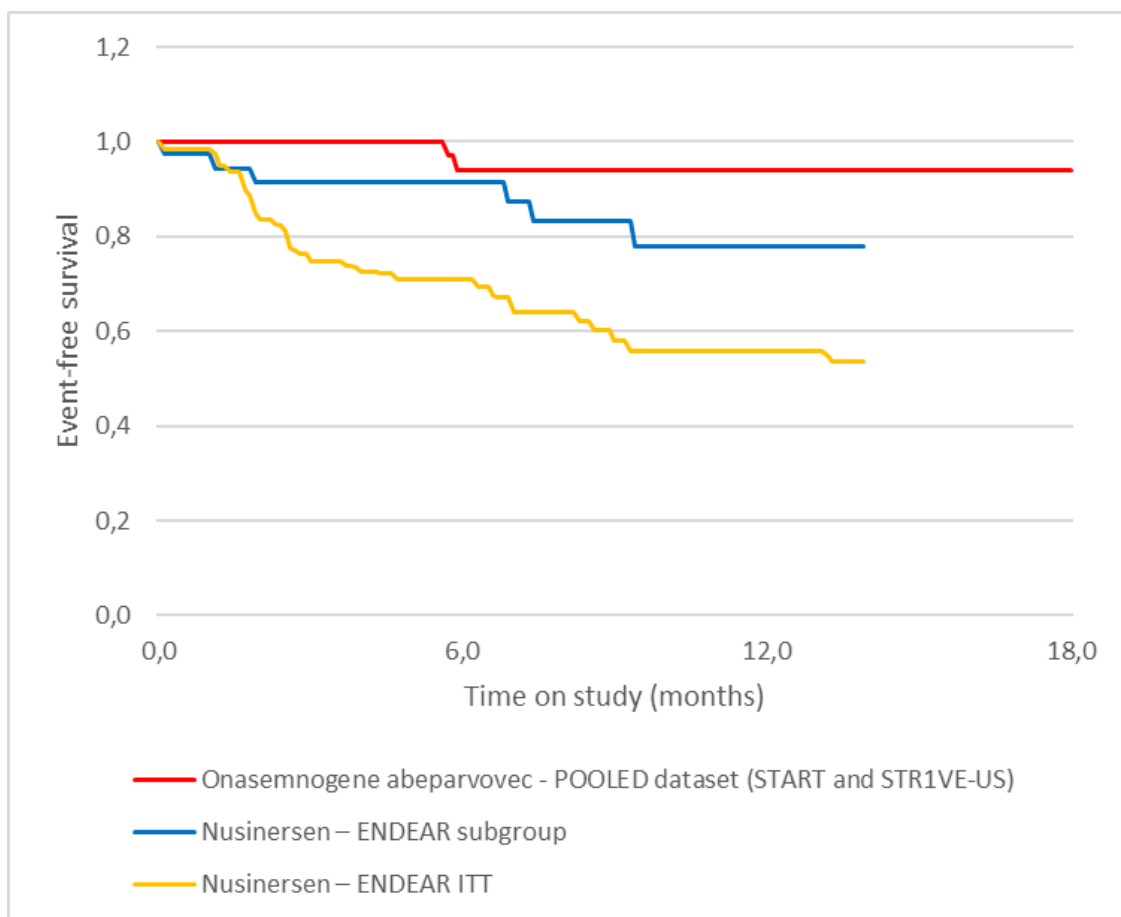
Pasientene i ENDEAR subgruppen var fulgt i 14 måneder etter screening ved siste datakutt, pasientene i START kohort 2 var fulgt i 24 måneder etter screening og pasientene i STR1VE-US var fulgt frem til 18 måneders alder.

Kaplan-Meier-plott av OS som viser en naiv sammenligning mellom OA (POOLED-datasett) og nusinersen (ENDEAR-undergruppe og ITT) er presentert i Figur 12. Plottet viser tid til død eller permanent ventilasjon. Legemiddelverket velger å ikke presentere Novartis sine beregninger av relativ risiko ettersom resultatene er misvisende da de undervurderer overlevelsen i nusinersen-undergruppen. For eksempel ble overlevelsen etter 12 måneder antydnet å være 81,6 %, noe som er lavere enn 90 % vist i Figur 19. 12-måneders overlevelse på 90% i ENDEAR-undergruppen tilsvarer 97,06 % overlevelse i OA-studiene.



Figur 12 Uankret ITC for total overlevelse etter tid i studie for onasemnogen abeparvovec (POOLED datasett [START og STR1VE-US]) versus nusinersen (ENDEAR undergruppe); ENDEAR ITT datasett er gitt som referanse (28, 29)

Kaplan-Meier-plott av hendelsesfri overlevelse som viser en naiv sammenligning mellom OA (POOLED-datasett) og nusinersen (ENDEAR-undergruppe og ITT) er presentert i Figur 13. Risikoforskjellen ser ut til å være statistisk signifikant bedre for OA. Imidlertid er det ikke vist noen forskjell i relativ risiko (Tabell 14).



Figur 13 Uankret ITC for hendelsesfri overlevelse etter tid i studie for onasemnogene abeparvovec (POOLED datasett [START og STR1VE-US]) versus nusinersen (ENDEAR undergruppe); ENDEAR ITT datasett er gitt som referanse

Tabell 14 Onasemnogene abeparvovec (POOLED datasett [START og STR1VE-US]) versus nusinersen (ENDEAR undergruppe) angående hendelsesfri overlevelse etter studietid

Comparison	Timepoint	AVXS-101	Nusinersen	Relative risk (95% CrI)	Risk difference (95% CrI)
START + STR1VE-US vs ENDEAR subgroup	6 months	94.12%	91.39%	1.030 (0.902-1.176)	0.027 (0.020-0.035)
START + STR1VE-US vs ENDEAR subgroup	12 months	94.12%	77.85%	1.209 (0.992-1.474)	0.163 (0.150-0.176)
START + STR1VE-US vs ENDEAR subgroup [†]	18 months	94.12%	77.50%	1.214 (0.995-1.483)	0.166 (0.153-0.179)

Abbreviation: CrI, credibility interval.

[†] Follow-up of ENDEAR subgroup was limited to 14 months, beyond this point the last observation was carried forward to 18 months.

Source: (29, 30, 34, 35)

Når det gjelder motoriske milepæler, oppnådde en høyere andel pasienter i POOLED-datasettet uavhengig sitting enn i ENDEAR-subgruppen. Videre oppnådde tre pasienter behandlet med OA uavhengig gange sammenlignet med ingen av pasientene som ble behandlet med nusinersen (Tabell 15).

Tabell 15 Resultater for motoriske milepæler ved siste studiebesøk for onasemnogene abeparovoc (POOLED datasett) og nusinersen (ENDEAR undergruppe); nusinersen ENDEAR ITT-populasjon er lagt til som referanse. Scenario A og B forklares i tabellens undertekst.

Milestone achievement	Onasemnogene abeparovoc		Nusinersen	
	POOLED dataset (START and STR1VE-US) Scenario A [†] N=34	POOLED dataset (START and STR1VE-US) Scenario B [‡] N=34	ENDEAR subgroup ^{§¶} n=34	ENDEAR ^{§¶} ITT population n=73
Independent sitting at end of study visit*, n/N (%)	23/34 (67.6)	25/34 (73.5)	16/32 (50.0)	21/73 (28.8)**
Independent walking at end of study visit*, n/N (%)	3/34 (8.8)	3/34 (8.8)	0/32 (0)	0/73 (0)**

Note: *End of study visit is different for STR1VE-US (18 months of age), START (approximately 30 months of age) and ENDEAR (approximately 20 months of age). † Based on the Bayley III Scales Gross Motor subset definition of sitting independently: Item #26 'Child sits alone without support for ≥30 seconds' used for both START and STR1VE-US. ‡ Based on the Bayley III Scales Gross Motor subset definition of sitting independently: Item #22 'Child sits alone without support for ≥5 seconds' used for START and item #26 'Child sits alone without support for ≥30 seconds' used for STR1VE-US. § Based on HINE-2 score definitions: Responder: improvement by ≥ 1 point on a scale of 3 to 5 development stages; late children and dropouts were rated as non-responders. ¶ Based on patients who have been enrolled in the study to day 183; no individuals timepoint data available. ** Data taken from the IQWiG report, where 16/32 are reported sitting in the subgroup with a disease duration ≤12 weeks at screening and 5/41 in the subgroup with a disease duration >12 weeks at screening, and no patients are reported to walk independently.
Source: (34-36)

Legemiddelverket vurdering

Kildene til effektdata i den innsendte ITC var de enarmede START- og STR1VE-US-studier for OA og den placebokontrollerte ENDEAR-studien for nusinersen. Det mangler en felles komparatorarm, og Novartis har brukt ikke-justerte data fra de aktive armene direkte i en ITC. Legemiddelverket godtar vanligvis ikke resultater fra naive sammenligninger som dokumentasjonsgrunnlag for relativ effekt i en metodevurdering. Enarmede studier medfører en risiko for seleksjons- og vurderingsskjevhet som kan påvirke resultatene. I tillegg fører mangelen på en sammenlignende *head-to-head*-studie (med riktig randomisering og blinding) til at man ikke nødvendigvis kan skille behandlingseffekt fra placebo/studieeffekter. Populasjonsjusteringsmetoder for ikke-ankrede studier tillater i teorien å minimere forskjellene mellom studiene. Novartis har ikke presentert at slike justeringer er utført i dette tilfellet. Legemiddelverket har imidlertid heller ikke bedt om at slike analyser utføres, ettersom disse metodene bare kan gi et objektivt estimat dersom alle prognostiske og effektmodifiserende faktorer blir samlet inn og matchet for. Gitt den begrensede informasjonen om baseline-egenskaper som er publisert for ENDEAR-undergruppen, er det lite sannsynlig at skjevheten vil kunne bli redusert. I tillegg vil justering for de tilgjengelige variablene neppe endre resultatene ettersom pasientegenskapene for disse variablene ser ut til å være like i POOLED-datasettet og ENDEAR-undergruppen.

Styrken i sammenligningen er at inklusjonskriteriene for START og STR1VE-US studiene var veldig like ENDEAR studien med hensyn til den genetiske profilen til SMA type 1-pasienter som ble innrullert ($2 \times$ SMN2-kopienummer), alder ved symptomdebut <6 måneder, og luftveisfunksjon (oksygenmetningsnivå ved baseline). For å øke sammenlignbarheten av studiene hos symptomatiske pasienter med to SMN2-kopier, valgte Novartis å bruke en forhåndsspesifisert ENDEAR-undergruppe i ITCen, som inkluderte pasienter med en sykdomsvarighet ≤ 12 uker ved screening i studien. Legemiddelverket er enig i at ENDEAR-undergruppen er mer hensiktsmessig å bruke i ITC-en, men bemerker at det er publisert svært lite informasjon om pasientegenskaper for ENDEAR-undergruppen, og at man i Norge starter behandling med nusinersen innen to uker etter at SMA type 1 diagnose er stilt. I tillegg presenteres noen estimater for pasientkarakteristika som gjennomsnitt og noen som medianer, noe som gjør sammenligningen vanskelig. Det bemerkes også at noen pasienter i POOLED-datasettet fikk OA så tidlig som ved 2,2 ukers alder sammenlignet med tidligst ved 7 uker i ENDEAR-undergruppen (Tabell 13), og tidspunktet for behandlingsstart er en viktig prognostisk faktor (4, 18). Muligheten for videre vurdering av heterogenitet mellom studiene er begrenset. En annen utfordring ved å velge ENDEAR-undergruppen, er at data fra oppfølgingsstudien SHINE ikke kan brukes ettersom oppfølgingsdata ikke er publisert for denne bestemte undergruppen, men kun for undergrupper som inkluderer en annen/bredere populasjon.

Definisjonen for hendelsesfri overlevelse skilte seg litt mellom OA POOLED-datasettet og nusinersen ENDEAR-undergruppen. Fordi assistert ventilasjon måtte vare i >21 sammenhengende dager i ENDEAR studien, sammenlignet med ≥ 14 påfølgende dager i POOLED-studiene, kan det antyde at tilstanden permanent assisterte ventilasjon var "vanskeligere" å oppnå i ENDEAR. På grunn av dette kan EFS-kurven for ENDEAR-undergruppen komme bedre ut enn tilsvarende fra POOLED-datasettet.

Resultater for motoriske milepæler ved siste studiebesøk har forskjellig definisjoner og er gjort på ulike tidspunkt i START, STR1VE-US og ENDEAR-undergruppen. For eksempel er alder til pasientene ved siste studiebesøk i START studien høyere (omtrent ved 30 måneders alder) enn for STR1VE-US (omtrent 18 måneders alder) og ENDEAR (omtrent 20 måneders alder). Jo eldre pasienten er ved tidspunktet for måling, jo flere motoriske milepæler er det forventet at pasienten kan oppnå. I START klarte to barn å gå selvstendig, sammenlignet med et barn i STR1VE-US og ingen i ENDEAR. Antallet er for lavt til å trekke konklusjoner. Legemiddelverket bemerker også at selv om oppfølgingsstudien SHINE ikke var inkludert i denne ITC-en, viste studieresultatene at 3/30 pasienter klarte å gå med hjelp i undergruppen som startet behandling med nusinersen før 5,5 måneders alder (24).

I Norge har nusinersen vært i bruk på gitte vilkår siden februar 2018, og det er samlet en del data i et eget register for pasienter som har startet behandling. Oppstart av behandling i Norge skjer oftest innen to uker etter bekreftet diagnose og av og til i løpet av dager, til forskjell fra subpopulasjonen fra ENDEAR som har startet behandling ≤ 12 uker etter diagnose (behandlingen ble startet da pasientene i studien i gjennomsnitt var 4 måneder gamle. [REDACTED]

[REDACTED] likhet med data fra OA studiene START og STR1VE-US er disse norske dataene basert på et begrenset antall pasienter, og de må derfor regnes som usikre og foreløpige. Ved siste studievisitt ved 18 måneders

alder i STR1VE-US studien var CHOP-INTEND score tilgjengelig for 16/22 pasienter. 3 pasienter hadde hatt tre etterfølgende CHOP-INTEND skåringer ≥ 58 , og dette ble derfor ikke målt ved siste visitt.

Gjennomsnittlig score var 51,2 (SD 5,67) og gjennomsnittlig endring fra baseline var 19,3 (SD 9,13). Disse pasientene var median 3,5 måneder gamle ved baseline (2). Ved 20 måneders alder i kohort 2 av START studien, var økningen fra baseline 25,4 poeng på CHOP INTEND skalaen. Disse pasientene var median 3,1 måneder gamle ved baseline (2). Legemiddelverket vurderer at oppstart og effekt av nusinersen i norsk klinisk praksis er i samme størrelsesorden som i kohort 2 av START studien, men det er noen ulikheter og disse kan kanskje tilskrives et begrenset pasientutvalg og ulikheter i alder ved oppstart av behandling og alder ved måling av CHOP-INTEND score.

Legemiddelverket konkluderer med at OA ser ut til å være minst like effektiv som nusinersen på kort sikt, men på grunn av metodiske begrensninger kan ikke Legemiddelverket per i dag se at det er dokumentert at OA er bedre enn nusinersen. Legemiddelverket mener at det også må vektlegges at effekt av OA med oppstart hos symptomatiske pasienter med tre SMN2 kopier til forskjell fra nusinersen *ikke* er undersøkt i studieprogrammet for OA, at langtidseffekten av OA, bla på overlevelse, er ukjent og i tillegg at oppfølgingsdata etter 24 måneder fra START studien kan være påvirket av at fire av ti pasienter på terapeutisk dose mottok etterfølgende nusinersen, slik at disse kan benyttes i en ITC. Det har følgelig ikke har vært mulig å beregne relativ effekt til nusinersen for disse pasientene. OA har en betinget markedsføringstillatelse, og det er stilt krav om at mer data fra det kliniske studieprogrammet skal leveres EMA de nærmeste årene. EMA skriver også i EPAR at preliminære data for utvikling av motoriske ferdigheter hos symptomatiske pasienter behandlet med OA, tilsynelatende når et platå etter et milepælen sitting er oppnådd (2). Totalt sett har man ikke nok effektdata til å kunne estimere en pålitelig relativ effektstørrelse, og det er ikke dokumentert bedre langtidseffekt av OA. Legemiddelverket ønsker i denne sammenheng å presisere at dette er en vurdering som er basert på informasjon som er tilgjengelig per i dag, og at denne kan forandre seg etter hvert som nye data tilkommer.

Det er også verdt å merke seg at en ekspertgruppe, som EMA benyttet i MT-prosessen, har sett på data fra ITT populasjonen av ENDEAR (n=80 for nusinersen) og at de i EPAR for Zolgensma vurderer at: "indirekte sammenligning med resultatene fra nusinersen indikerer at effekten på overlevelse, CHOP-INTEND score og oppnåelse av motoriske milepæler av Zolgensma overgår effekten av Spinraza i SMA type 1-populasjonen."(2). Legemiddelverket har imidlertid ikke vektlagt denne vurderingen, ettersom den er basert på en bredere populasjon med Spinraza-pasienter (N = 80 vs N = 34) hvor pasientene var eldre enn Zolgensma pasientene da de startet på behandling. Novartis har heller ikke levert en analyse på disse pasientene i sin søknad for metodevurdering, men benyttet den subgruppen av pasienter som var likere aldersmessig med Zolgensma pasientene med oppstart av behandling (N = 34). Viktigheten av å sammenligne pasienter ved om lag samme alder er nøye beskrevet i vurderingen tidligere i dette kapitlet.

Betydning av Legemiddelverkets konklusjon for vurdering av den helseøkonomiske modellen

Novartis har brukt resultatene fra den indirekte sammenligningen i en helseøkonomisk modell hvor SMA type 1 pasienter beveger seg mellom fem helsetilstander; innenfor et bredt spekter av normal utvikling (A), går selvstendig (B), sitter selvstendig (C), kan ikke sitte selvstendig (D), eller krever permanent assistert ventilasjon (E). I tillegg kunne pasientene i modellen også dø. For hver helsetilstand modelleres overlevelse, livskvalitet og kostnader. Følgende fire utfallsmål fra POOLED-datasettet og ENDEAR-undergruppen ble brukt i modellen; OS, EFS (hendelsesfri overlevelse) og andelene av pasienter som oppnår milepælene "selvstendig sitting" og "selvstendig gange". I hovedsak er effektforskjellen mellom OA og nusinersen drevet av pasienter som oppnådde selvstendig sitting og gange i POOLED-datasettet og ENDEAR-undergruppen siden det var observert få andre hendelser i studiene. Overlevelse i helsetilstandene A og B er modellert i henhold til den generelle befolkningens overlevelse, mens overlevelse i tilstand C er modellert i henhold til overlevelse ved naturlig forløp hos SMA type 2-pasienter (som rapportert av Zerres et al. 1997). Ettersom overlevelsen hos den generelle befolkningen er bedre enn ved et naturlig forløp av SMA type 2, gir modellen hvor det er flere OA-pasienter i tilstandene A til C, da også en bedre totaloverlevelse. Som beskrevet ovenfor gir de begrensede studiedataene ikke grunnlag for å trekke konklusjoner om forskjell i overlevelse mellom OA og nusinersen. Studiene er forskjellige når det gjelder tidspunkt for måling av motoriske milepæler, definisjon av motoriske milepæler, og ved hvilken alder pasienter fikk studiemedikamentet. I tillegg er resultatene basert på svært få pasienter, og resultatene i modellen drives i hovedsaka av observasjonen av at 3 pasienter som gikk selvstendig i POOLED-datasettet. Videre er overlevelsedataene for umodne (kort oppfølging, høy sensurering) til å kunne brukes til pålitelig ekstrapolering over en livshorisont.

Legemiddelverket mener altså **oppsummert** at studiedataene og den indirekte sammenligningen ikke er egnet som grunnlag i en helseøkonomisk analyse hvor man forsøker å kvantifisere langtidseffekt på motoriske milepæler, behov for ventilasjonsstøtte og overlevelse. I tillegg mener Legemiddelverket at det ikke er grunnlag for å konkludere om OA er bedre enn nusinersen, og mener følgelig derfor at det ikke er rasjonale for å videre vurdere den innsendte kostnad-per-QALY-analysen. Følgelig har Legemiddelverket ikke mulighet til å beregne en inkrementell kostnad-effekt rate (IKER) i denne saken på nåværende tidspunkt. Bestillerforum ble derfor informert om at det bare ville være mulig å gjøre en «forenklet» analyse, dvs en kostnadsanalyse uten at en IKER beregnes.

Firmas og Bestilleforums respons:

I oktober informerte Legemiddelverket firma om den overnevnte vurderingen, og bestillingen ble også 29. oktober 2020 endret av Bestilleforum til en forenklet analyse (D) med følgende begrunnelse: Bestilleforum RHF ser behov for en hurtig metodevurdering med kostnad-nytte-vurdering. En gjennomgang av innlevert dokumentasjon fra firma viser imidlertid at de kliniske studiene ikke er tilstrekkelig til en kostnad-nytte-analyse. Det foreligger ikke direkte sammenlignende studier som kan kvantifisere relativ effekt i forhold til relevant komparator. Det samlede datagrunnlaget, som baserer seg på flere ulike kilder, kan derfor heller ikke brukes for å estimere en troverdig IKER i en kostnad-nytte-analyse.

05. november 2020 sendte Novartis inn en supplerende analyse av måloppnåelse for motoriske milepæler. Novartis hevder at deres egen opprinnelige sammenligningen av selvstendig sitting mellom OA og nusinersen var for konservativ. Sammenligningen var basert på **definisjon 1** for selvstendig sitting for ENDEAR-studien der:

- sitting ble definert av forbedring med ≥ 1 poeng på en HINE-2 sitteskala på 3-5 utviklingsstadier (IQWiG 2020). En forbedring på 1 poeng på denne skalaen kan omfatte forbedringer fra de nedre trinnene i denne skalaen, f.eks. fra "kan ikke sitte" til "sitte med støtte i hoftene" som ikke er synonymt med selvstendig sitting. Til sammenligning ble selvstendig sitting oppnådd hvis et barn kunne sitte i mer enn 30 sekunder i STR1VE-US eller i mer enn 5 sekunder i START.

Denne supplerende analysen er basert på en mindre konservativ antagelse der **definisjon 2** for selvstendig sitting for ENDEAR-studien brukes der:

- bare pasienter som nådde "stabil sitte" eller "pivoterer" på HINE-2 sitteskalaen ble inkludert i nominatoren. I denne analysen antas det at pasientene som sitter ved slutten av oppfølgingen i ENDEAR ITT-populasjonen (Finkel 2017) alle tilhører ENDEAR-undergruppen. Ved denne metodikken legges det inn i analysen at 6 pasienter heller enn 16 pasienter antas å sitte selvstendig, og andelen endrer seg fra 50 % til 18,8 % (Tabell 16).

Tabell 16 Novartis analyse av relativ andel pasienter som kan sitte selvstendig, oppdatert med scenario B, innlevert 05. november 2020

Outcome	POOLED ZOL vs ENDEAR subgroup (base case)					
	POOLED ZOL (START cohort 2 and STR1VE-US) n/N (%)	ENDEAR subgroup (Spinraza arm) n/N (%)	Relative risk (95% CrI)	Relative risk reduction (95% CrI)	Absolute risk reduction (95% CrI)	Risk difference (95% CrI)
Sitting without support (number of patients sitting) at end of follow-up (n/N), <ul style="list-style-type: none"> ≥ 30 seconds for Zolgensma (STR1VE-US), ≥ 5 seconds (START) Definition 1 for Spinraza, assumed end of ENDEAR follow-up 	25/34 (73.5%)	16/32 (50.0%)	1.47 (1.01 to 2.30)	-0.47 (-1.30 to -0.01)	-0.24 (-0.45 to -0.01)	0.24 (0.00 to 0.65)
Sitting without support (number of patients sitting) at end of follow-up (n/N), <ul style="list-style-type: none"> ≥ 30 seconds for Zolgensma (STR1VE-US), ≥ 5 seconds (START) Definition 2 for Spinraza, assumed end of ENDEAR follow-up 	25/34 (73.5%)	6/32 (18.8%)	4.05 (2.09 to 10.08)	-3.05 (-9.08 to -1.09)	-0.55 (-0.73 to -0.34)	0.57 (0.20 to 1.70)

Abbreviation: ZOL, Zolgensma, CrI, credible interval.

Note: A Bayesian method was used for the statistical analyses, therefore the uncertainty is expressed in credible intervals. For achievement of sitting without support, relative risk >1, Relative risk reduction and absolute risk reduction <0 and risk difference >0 indicate results in favour of Zolgensma vs Spinraza. In the Zolgensma studies, sitting was defined by sitting for ≥30 sec according to Bayleys item #26 (STR1VE-US) and sitting for ≥5 sec according to Bayleys item #22 (START). In the Spinraza ENDEAR trial, sitting was defined (1) by improvement by ≥1 point on a HINE-2 sitting scale of 3-5 development stages (IQWiG 2020), or (2) by HINE-2 categories “stable sit” and “pivots (rotates” without information regarding time sitting) (Finkel 2017), the latter definition assumes that all patients sitting in the ENDEAR ITT population belongs to the ENDEAR subgroup.

Som tidligere nevnt i kap 2.3.1 ble motoriske milepæler målt per WHO definisjonen og rapportert for pasienter i SHINE som startet behandling med nusinersen før 5,5 måneders alder. I denne undergruppen kunne henholdsvis 14/29 (48 %) og 18/30 (60 %) av pasientene sitte uten å støtte seg i ≥10 sekunder på MMDR dag 1 (*Modified Maintenance Dosing Regimen*, første dag i SHINE) og MMDR dag 240. Disse pasientene hadde stått på behandling i median 24 måneder på MMDR dag 1 (24). Legemiddelverket vurderer at disse tallene ligger tett opp mot det som er beregnet ved **definisjon 1** i tabellen over for den andre nusinersen subgruppen (N=32) for pasienter som startet behandling med nusinersen ≤12 uker etter diagnose, noe som styrker bruken av **definisjon 1** i en uankret indirekte sammenligning.

Tilsvarende oppdaterte også Novartis sin analyse for motorendepunktet selvstendig gange, også for dette endepunktet mener firma at å benytte HINE-2 og det ikke-spesifiserte tidspunktet for måling i IQWiG rapporten gir grunn til usikkerhet. Ila ENDEAR studien er det imidlertid ikke rapportert at noen pasienter oppnådde uavhengig gange, hverken i ITT populasjonen eller undergruppen av pasienter som mottok nusinersen ≤12 uker etter diagnose. Ingen pasienter i SHINE kunne heller gå selvstendig på MMDR dag 1 (24). Etersom ingen pasienter behandlet med nusinersen i den opprinnelige analysen er definert som å kunne gå selvstendig, vurderer Legemiddelverket derfor at en oppdatering her ikke tilfører saken ny informasjon.

Oppsummert mener Legemiddelverket at de nye analysene Novartis leverte for oppnåelse av de to motoriske endepunktene selvstendig gange og sitting, på nåværende ikke gir grunn til å endre konklusjonen om at de kliniske studiene ikke gir et tilstrekkelig grunnlag for en kostnad-nytte-analyse. Det foreligger fremdeles ikke direkte sammenlignende studier som kan kvantifisere relativ effekt i forhold til relevant komparator, og det er følgelig heller ikke mulig å estimere en troverdig IKER i en kostnad-nytte-analyse.

2.3 PRE-SYMPATOMATISK OPPSTART AV BEHANDLING

De to neste studiene inkluderte pasienter med en pre-symptomatisk diagnose og opptil 3 kopier av SMN2-genet. Basert på disse studiene er det gjort en kostnad-minimeringsanalyse:

	SPR1NT (NCT03505099) CL-304	NURTURE (NCT02386553) CS5
Study design	Phase III, open-label, single-arm study	Phase II, open-label, multiple-dose study
Study size	N=29	N=25
Patient population	Pre-symptomatic patients ≤ 6 weeks of age at the time of gene replacement therapy Enrolled: 2 \times SMN2 n=14, 3 \times SMN2 n=15	Pre-symptomatic patients ≤ 6 weeks of age at the time of first nusinersen dose Enrolled: 2 \times SMN2 n=15, 3 \times SMN2 n=10
Intervention	Onasemnogene abeparvovec (one-time IV administration) at 1.1×10^{14} vg/kg [†]	Nusinersen via intrathecal administration
Comparator	None	None
Follow-up	During the outpatient follow-up period (Days 3 to End of Study at 18 or 24 months of age, dependent upon respective SMN2 copy number), patients will return at regularly scheduled intervals for efficacy and safety assessments until the End of Study when the patient reaches 18 months of age (SMN2 = 2), 24 months of age (SMN2 = 3)	4 years
Is the study used in the HE-model?	No	No
Reason for including/Excluding from HE-model	Excluded due to immature data	Pre-symptomatic patients are not included in the cost-effectiveness analysis.
Reported primary endpoints (definition)	<p>Safety:</p> <ul style="list-style-type: none"> Incidence of AEs and/or serious AEs Change from baseline in clinical laboratory parameters <p>Primary efficacy:</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 copies of SMN2: Proportion of patients achieving the ability of functional independent sitting for at least 30 seconds up to 18 months of age 3 copies of SMN2: Proportion of patients achieving the ability to stand without support for at least 3 seconds up to 24 months of age 	<p>Efficacy</p> <ul style="list-style-type: none"> Time to death or respiratory intervention <p>The age of the participant at the first occurrence of either a respiratory intervention or death; respiratory intervention is defined as invasive or non-invasive ventilation for ≥ 6 hours/day continuously for 7 or more days or tracheostomy</p>

2.3.1 SPR1NT studien (pre-symptomatiske pasienter, fase III):

Characteristic	Onasemnogene Amedparvoec	
	SPR1NT (ongoing study)	
	2 SMN2 copies	3 SMN2 copies
N	14	15
Age at interim data-cut, months, median (range)	10.5 (6–18.6)	9.6 (3.3–15.1)
Sitting without support, n/N (%)	8/14 (57.1) [§]	10/15 (66.7) [§]
Age at sitting without support, months, median (range)	██████████	██████████
Walking without support, n/N (%)	4/14 (28.6) [‡]	3/15 (20.0) [‡]
Age at walking without support, months, median (range)	██████████	██████████

Kohort 1 (To SMN2 kopier, N=14)

Ved siste studiebesøk før 31. desember 2019 var pasientene mellom 6 måneder og 18,6 måneder gamle, og de hadde deltatt i studien i 10,5 måneder i gjennomsnitt (intervall: 5,1 til 18,0 måneder). Alle pasientene var levende og uten permanent ventilasjon.

Tabell 17 Oppnåelse av motoriske milepæler i kohort 1 (to SMN2 kopier) av SPR1NT studien per 31. desember 2019 (2)

Milestone achieved	n/N
Holds head erect for at least 3 seconds without support ^a	14/14
Turns from back to both right and left sides	8/14
Sits alone without support for at least 30 seconds	8/14
Supports own weight for at least 2 seconds.	5/14
Walks with assistance	5/14
Walks alone ^b	4/14

^atwo patients had had control at screening. ^bpatients achieving this milestone also met previous milestones

Åtte pasienter oppnådde uavhengighet under sitting i minst 30 sekunder, i en alder som varierte fra 6,4 til 11,8 måneder, og sju av disse åtte (87,5 %) oppnådde uavhengighet under sitting før 9,2 måneders alder, som er den 99. utviklingspersentilen for denne milepælen. Fire pasienter oppnådde milepælen å gå på egen hånd (28,6 %). Tolv pasienter (85,7 %) har oppnådd CHOP-INTEND-skår ≥ 60 per dataavgrensningen 31. desember 2019 (1).

Kohort 2 (Tre SMN2 kopier, N=15)

Ved siste studiebesøket før 31. desember 2019 var pasientene mellom 3,3 og 15,1 måneder gamle, og de hadde deltatt i studien i 8,74 måneder i gjennomsnitt (intervall: 2 til 13,9 måneder). Alle pasientene var

levende og uten permanent ventilasjon. Ti av 15 pasienter kunne sitte uten støtte i minst 30 sekunder, fire pasienter kunne stå alene uten støtte i minst tre sekunder, og to pasienter kunne gå minst fem skritt på egen hånd.

Tabell 18 Oppnåelse av motoriske milepæler i kohort 2 (tre SMN2 kopier) av SPR1NT studien per 31. desember 2019 (2)

Milestone achieved	n/N
Holds head erect for at least 3 seconds without support ^a	15/15
Turns from back to both right and left sides	9/15
Sits alone without support for at least 30 seconds	10/15
Stands with assistance	9/15
Pulls to stand	4/15
Walks with assistance	7/15
Walks alone ^b	3/15

^afive patients had had control at screening. ^bpatients achieving this milestone also met previous milestones

EMA henviser i preparatomtalen til at oppfølgingsvarigheten er for kort til å kunne vurdere utviklingen hos pasienter behandlet med OA sammenlignet med det naturlige forløpet hos pasienter med tre SMN2-kopier, som har en heterogen klinisk presentasjon. På nåværende tidspunkt er det derfor ikke mulig å trekke noen endelige konklusjoner om nytten hos denne pasientpopulasjonen (1).

2.3.2 NURTURE (pre-symptomatisk behandling med nusinersen)

Tabell 19 Utvalgte pasientkarakteristika fra NURTURE studien (37)

Characteristic	2 SMN2 copies n=15 ^a	3 SMN2 copies n=10	Total N=25
Age at first dose, days, n (%)			
≤14	6 (40)	3 (30)	9 (36)
>14 and ≤28	7 (47)	5 (50)	12 (48)
>28	2 (13)	2 (20)	4 (16)
Median (range)	19.0 (8–41)	23.0 (3–42)	22.0 (3–42)
Mean (SD)	19.5 (9.29)	22.3 (12.45)	20.6 (10.51)
Male, n (%)	8 (53)	4 (40)	12 (48)
CHOP INTEND total score	n=15	n=10	n=25
Median (range)	45.0 (25.0–60.0)	53.5 (40.0–60.0)	50.0 (25.0–60.0)
Mean (SD)	47.0 (10.04)	51.9 (6.10)	49.0 (8.87)
HINE total motor milestones	n=15	n=10	n=25
Median (range)	3.0 (0–5)	3.0 (0–7)	3.0 (0–7)
Mean (SD)	2.7 (1.59)	3.2 (1.87)	2.9 (1.69)

Pre-symptomatisk behandling med nusinersen – Resultater fra NURTURE studien

Ved siste interimanalyse i NURTURE studien (median oppfølgingstid 2,9 år) var alle pasientene i live, og ingen krevde permanent ventilering. Fire (16 %) barn med to SMN2 kopier hadde/hadde hatt behov for respirasjonsstøtte ≥6 timer per dag kontinuerlig ≥7 dager (37).

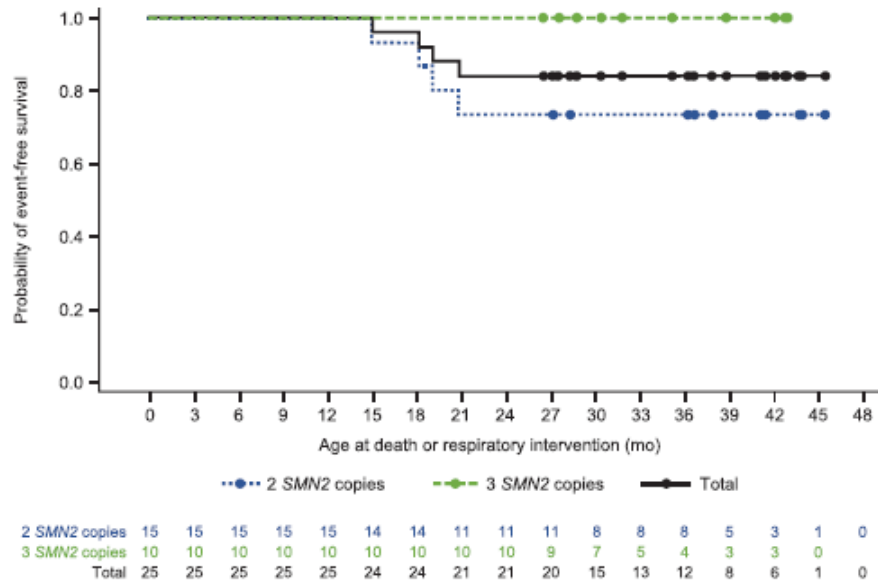
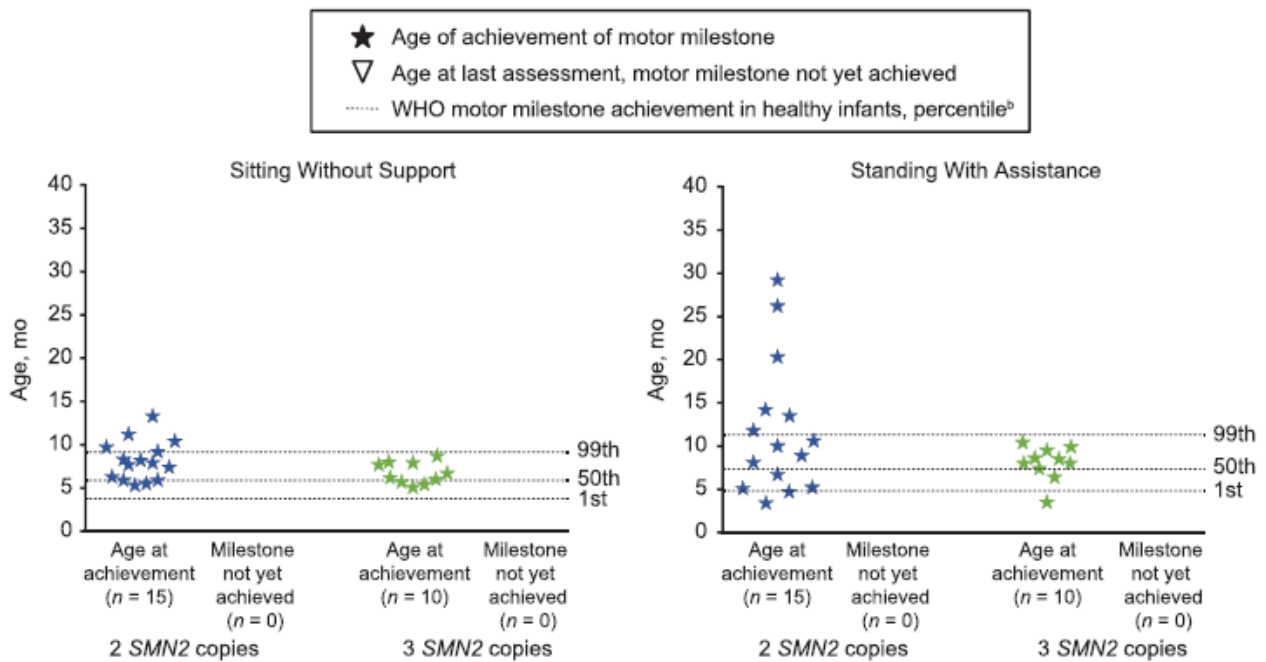
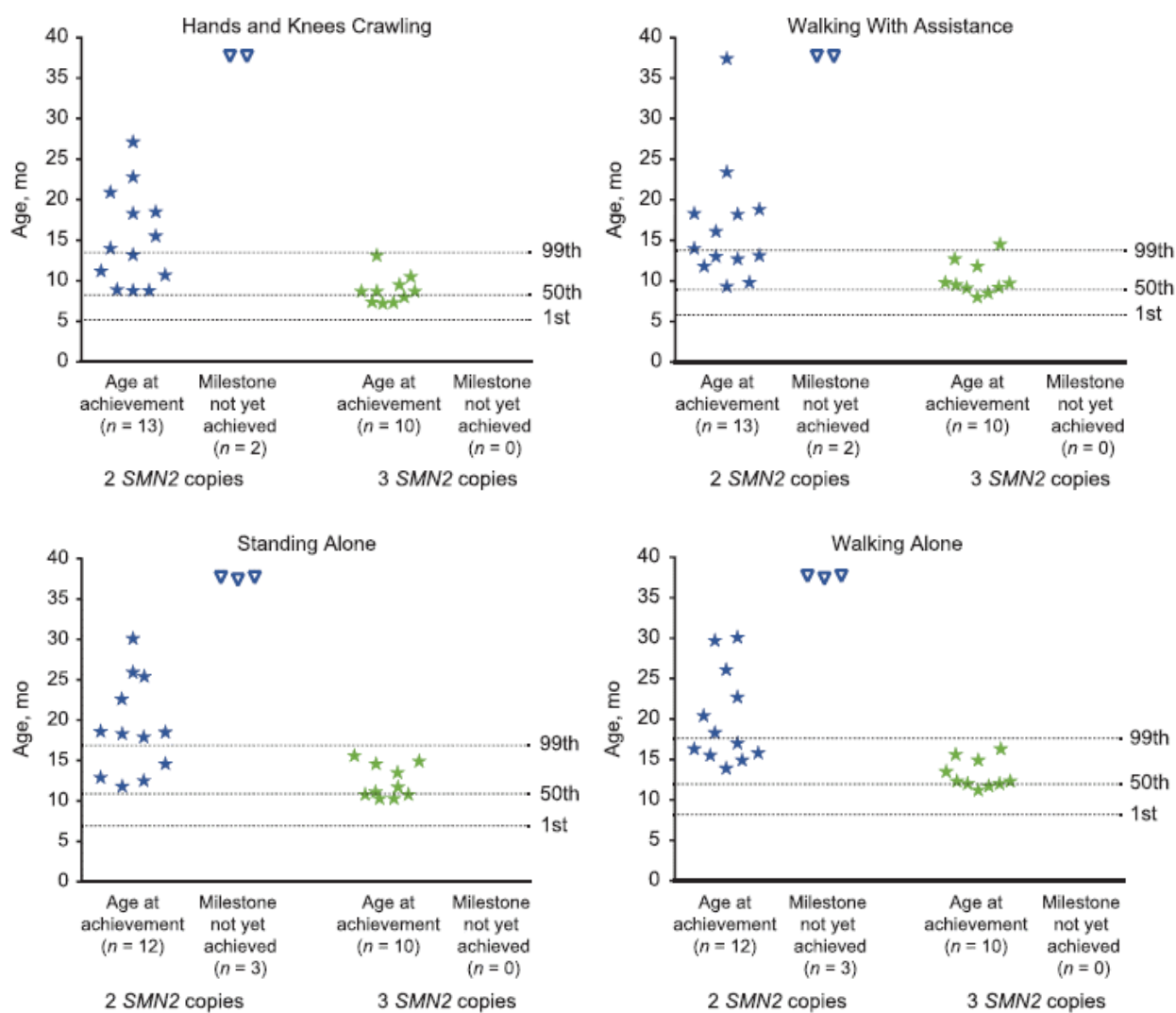


Fig. 2. Kaplan-Meier plot for age at death or respiratory intervention.^a
 SMN2, survival motor neuron 2.
 No participants have died or required tracheostomy or permanent ventilation (defined as ≥ 16 h/day continuously for >21 days in the absence of an acute reversible event or tracheostomy).
^aRespiratory intervention was defined as ventilator use for ≥ 6 h per day for ≥ 7 days or tracheostomy.

Figur 14 KM data for EFS fra NURTURE studien (37)

De neste figurene viser oppnåelse av motoriske milepæler (WHO definerte).





SMN2, survival motor neuron 2; WHO, World Health Organization.

^aIf caregiver-reported, achievement was confirmed by the study site at the next study visit with a yes or no response.

^bWHO motor milestone windows of achievement were determined based on the WHO Multicenter Growth Reference Study windows of achievement in healthy children [28].

Figur 15 Alder for første måloppnåelse av motorisk milepæler (WHO definisjon) fra NURTURE studien (37)

2.3.3 Naiv indirekte sammenligning (ITC) mellom OA og nusinersen, pre-symptomatiske pasienter med to eller tre kopier av SMN2-genet

For pre-symptomatiske pasienter med to eller tre kopier av *SMN2*-genet, vil standardbehandling med nusinersen være aktuelt i Norge dersom nasjonalt program for nyfødtscreening for SMA etableres (27, 32).

To studier ble identifisert for sammenligning av OA og nusinersen hos pre-symptomatiske SMA-pasienter; SPR1NT (OA) (Novartis 2020) og NURTURE (nusinersen) (37).

- SPR1NT er en pågående fase III, åpen, enkeltarm-studie hos spedbarn med genetisk diagnostisert og pre-symptomatisk SMA med flere kopier av *SMN2* (2 × *SMN2*; n = 14; 3 × *SMN2*; n = 15) som mottok OA-behandling før kliniske symptomer på SMA. Interim resultater fra datakutt 31. desember 2019 er tilgjengelig.
- NURTURE er en pågående fase II, åpen, enkeltarm-studie for å evaluere den langsiktige sikkerheten og effekten av intratekal nusinersen hos spedbarn (2 × *SMN2*; n = 15; 3 × *SMN2*; n = 10) som startet behandling før utbruddet av kliniske symptomer på SMA. Interim resultater fra datakutt 29. mars 2019 NURTURE datakutt er publisert (37).

Begge studiene pågår for øyeblikket, og bare foreløpige (interim) resultater er tilgjengelige.

Studiepopulasjonene i de to studiene er sammenlignbare med hensyn til den mest betydningsfulle parameteren, som er alder ved behandlingsstart, men det bemerkes at de midlertidige NURTURE-dataene er merkbart mer modne enn de midlertidige dataene fra SPR1NT, med en median alder ved siste besøk på ca. 35 måneder i NURTURE og ca. 10 måneder i SPR1NT.

Ved datakuttet 31. desember 2019 (Novartis 2020) hadde 14 pasienter registrert seg i kohort 1 av SPR1NT (to kopier av *SMN2*) og 15 pasienter i kohort 2 (tre kopier av *SMN2*), og alle pasientene var i live uten permanent ventilasjon og deltok fremdeles i studien. Ved den siste interimanalysen for NURTURE-studien var alle de 25 pasientene (15 med to kopier, og 10 med tre kopier av *SMN2*) i live, og ingen fikk permanent ventilasjon (37).

Forskjellen i modenhet i studiedataene gjør det vanskelig å sammenligne oppnåelsen av milepæler mellom de to studiene. Mange av spedbarna i SPR1NT var ikke gamle nok (medianalder 10 måneder) til å kunne ha oppnådd motoriske milepæler som å sitte og/eller stå uten støtte, ettersom de fremdeles var under WHO's 99. persentil for å kunne klare dette. Motsatt var alle NURTURE-pasientene så gamle på tidspunktet for datakuttet (Tabell 20), at man med normal utvikling kunne forvente at de hadde nådd alle de WHO-definerte motoriske milepælene, inkludert selvstendig gange. Videre var det benyttet forskjellige definisjoner for milepælen å sitte selvstendig i de to studiene. I SPR1NT ble Bayley Scales Gross Motor element nr. 26 brukt (barnet sitter alene uten støtte i ≥ 30 sekunder), mens i NURTURE ble WHO-definisjonen brukt (barnet sitter oppreist med hodet oppreist i ≥ 10 sekunder; barnet bruker ikke hender eller armer for å balansere kroppen eller for å støtte posisjonen). Videre kan prosedyren for måling av motoriske milepæler i SPR1NT anses som noe strengere enn slik det ble gjort i NURTURE, ettersom det blir gjort en sentral gjennomgang av innsendte videoer i SPR1NT for å bekrefte omsorgspersonenes

rapporterte måloppnåelse per alder (ved 18 måneders alder for pasienter med to SMN2 kopier, og ved 24 måneders alder for pasienter med tre SMN2 kopier). Basert på de positive interimresultatene som foreligger per i dag, mener Novartis at man kan forvente at pasientene i SPR1NT vil fortsette å nå motoriske milepæler, og at de fleste pasientene kan forventes å oppnå selvstendig sitting og gange innenfor normal utvikling. Denne antakelsen støttes også i EPAR for Zolgensma, der EMA konkluderer med at grov- og finmotorisk utvikling hos pre-symptomatiske pasienter behandlet med OA i stor grad følger normalutvikling (2).

Tabell 20 Milepæloppnåelse i SPR1NT (onasemnogen abeparvovec) og NURTURE (nusinersen)

Characteristic	Onasemnogene abeparvovec		Nusinersen	
	SPR1NT (ongoing study)		NURTURE (ongoing study)	
	2 SMN2 copies	3 SMN2 copies	2 SMN2 copies	3 SMN2 copies
N	14	15	15	10
Age at interim data-cut, months, median (range)	10.5 (6–18.6)	9.6 (3.3–15.1)	34.8 (25.7–45.4)	
Sitting without support, n/N (%)	8/14 (57.1) [§]	10/15 (66.7) [§]	15/15 (100) [†]	10/10 (100) [†]
Age at sitting without support, months, median (range)	██████████	██████████	7.9 (5.9–9.2)	6.4 (5.1–7.9)
Walking without support, n/N (%)	4/14 (28.6) [‡]	3/15 (20.0) [‡]	12/15 (80.0) [‡]	10/10 (100) [‡]
Age at walking without support, months, median (range)	██████████	██████████	20.4 (15.5–29.7)	12.3 (11.2–14.9)

Abbreviations: NR, not reported; SMN2, survival motor neuron 2.

[§] Bayley Scales Gross Motor subset item #26: Child sits alone without support for ≥30 seconds. [†] WHO definition of sitting alone (Child sits up straight with head erect for ≥10 seconds; child does not use hands or arms to balance body or support position). [‡] WHO definition of walking alone (Child takes at least 5 steps independently in upright position with the back straight. One leg moves forward while the other supports most of the body weight. There is no contact with a person or object).

Source: (Novartis 2020, De Vivo 2019)

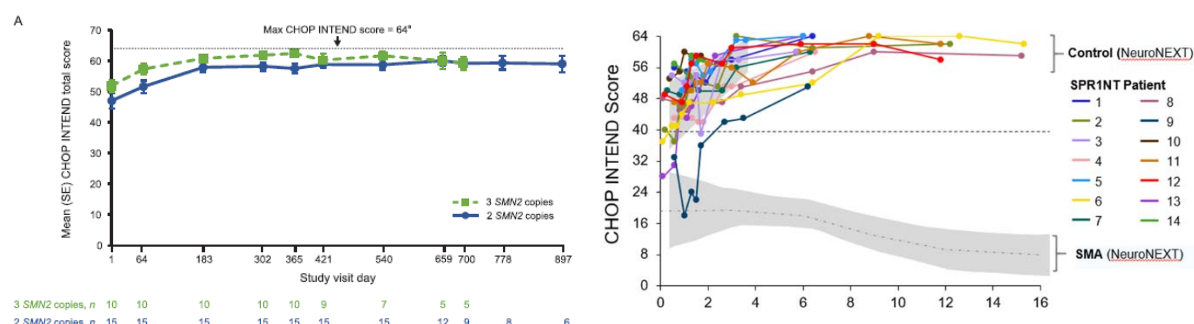
Basert på de ovennevnte observasjonene for total og hendelsesfri overlevelse og oppnåelse av milepæler, er det ingen tilgjengelig dokumentasjon for å støtte hvorvidt en av behandlingene er bedre enn den andre for pre-symptomatiske pasienter som mangler et funksjonelt SMN1-gen og som har to eller tre kopier av SMN2-genet. Novartis trekker fram at behandlingsbyrden forbundet med en engangsinfusjon av OA er betydelig lavere enn den som er forbundet med gjentatte intratekale injeksjoner av nusinersen. Novartis trekker også fram at det ikke har vært mulig å kvantifisere en redusert behandlingsbyrde i form av QALYs, og at det derfor heller ikke har vært mulig å beregne IKER basert på denne fordelene.

Basert på ovennevnte begrunnelse har Novartis levert en kostnadsminimeringsanalyse i stedet for en kostnad per QALY-analyse for sammenligning av OA og nusinersen hos pre-symptomatiske pasienter med to eller tre kopier av SMN2-genet.

Det forventes ikke at oppfølgingsdata fra SPR1NT med samme modenhetsgrad som foreløpige data fra NURTURE vil være tilgjengelig i løpet av det neste året.

Legemiddelverkets vurdering

Studiene SPR1NT og NURTURE har lignende populasjoner og pasientegenskaper. Som påpekt av Novartis kunne resultatene av disse studiene imidlertid ikke sammenlignes i en indirekte sammenligning på grunn av forskjeller i definisjon av endepunkt, og viktigst av alt, lengden på oppfølgingstiden. Det eneste endepunktet som gir en indikasjon på en lignende respons på OA og nusinersen er CHOP-INTEND-poengsummen hos pre-symptomatiske pasienter med to *SMN2*-kopier. Gitt forventningen om at barn med 3 kopier av *SMN2* ikke ville utvikle symptomer i løpet av de første månedene av livet, inkluderte SPR1NT-studieprotokollen ikke vurdering av CHOP-INTEND hos barn med tre kopier av *SMN2*. I NURTURE var den gjennomsnittlige baseline-poengsummen 47 (2 *SMN2* kopier) sammenlignet med 46,1 i SPR1NT (kohort 1; 2 *SMN2* kopier). I NURTURE økte poengsummen gradvis til den stabiliserte seg på rundt 60 etter 6 måneder (Figur 16). I kohort 1 i SPR1NT økte gjennomsnittlig (*standard deviation*, SD) CHOP-INTEND score fra baseline (administrasjon av OA) og til måned 1 (n = 14), måned 3 (n = 9) og måned 6 (n = 7) etter dosering med henholdsvis 3,9 (8,28), 12,1 (9,87) og 16,3 (10,06) poeng.



Figur 16 Visuell sammenligning av trender i CHOP INTEND-poengsummen hos pre-symptomatiske pasienter med 2 *SMN2*-kopier fra NURTURE (venstre, blå linje) og SPR1NT (høyre).

Oppfølgingstiden for OA ved pre-symptomatisk behandlingsstart er relativt kortere enn for nusinersen. Samlet sett kan ikke Legemiddelverket konkludere med om OA har en bedre effekt enn nusinersen i den pre-symptomatiske populasjonen. Motsatt har Legemiddelverket sett på om det er grunnlag for å vurdere det dithen at OA er dårligere enn nusinersen, Legemiddelverket har i dette perspektivet sett på resultatene fra ITC'en for SMA type 1 (symptomatisk oppstart) og har resonnerert at det ikke er grunnlag for å trekke en annen konklusjon for pre-symptomatisk oppstart av behandling enn for symptomatisk oppstart. Det er viktig å merke seg at EMA konkluderer med at grov og finmotorisk utvikling hos pre-symptomatisk behandlede pasienter som får OA, i stor grad er utviklingsmessig passende og ligner neurologisk normale jevnaldrende (10). Gitt den samlede informasjonen, mener Legemiddelverket at det er lite sannsynlig at OA er dårligere enn nusinersen i den pre-symptomatiske populasjonen, men at det ikke er grunnlag per i dag for å kunne si at den ene behandlingen er bedre enn den andre.

2.4 ANDRE PÅGÅENDE OA STUDIER:

	Study	Intervention	Expected end date
STR1VE-EU (NCT03461289)	<p>Design: Phase III open-label, single-arm, one-time infusion trial investigating the efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec in patients with SMA type 1 with one or two <i>SMN2</i> copies</p> <p>Objective: to evaluate the safety and efficacy of onasemnogene abeparvovec in infants with genetically diagnosed SMA</p> <p>Follow-up: 18 months of age</p> <p>Population: Currently enrolled, N~33</p>	Onasemnogene abeparvovec (one-time IV administration)	Q3 2020
LT-001 extension of START (NCT03421977)	<p>Design: Long-term, safety follow-up study</p> <p>Objective: To collect long-term follow-up safety data of patients with SMA type 1 who were treated with onasemnogene abeparvovec in START</p> <p>Follow-up: The study will consist of an initial 5-year phase, during which subjects will be seen annually for evaluation of long-term safety, followed by a 10-year observational phase.</p> <p>Population: Patients treated with onasemnogene abeparvovec in Study AVXS-101-CL-101 (enrolled n=13^{††})</p>	Onasemnogene abeparvovec (one-time IV administration)	Q4 2033
LT-002 long-term extension study (NCT04042025)	<p>Design: Long-term, safety and efficacy follow-up study</p> <p>Objective: To collect long-term follow-up safety and efficacy data of patients with SMA type 1, 2 or 3 who were treated with onasemnogene abeparvovec in a clinical trial, including but not limited to STR1VE-EU, STR1VE-US, and SPR1NT</p> <p>Follow-up: 15 years</p> <p>Population</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cohort 1 (patients dosed IV) ~83 • Cohort 2 (patients dosed IT) ~225 	Onasemnogene abeparvovec (one-time IV administration)	Q4 2034
STR1VE-AP (NCT03837184)	<p>Design: Phase 3, open-label, single-arm, single-dose trial of onasemnogene abeparvovec (gene replacement therapy) in participants with SMA Type 1 with one or two copies of <i>SMN2</i></p> <p>Objective: Evaluate the efficacy of onasemnogene abeparvovec by assessing the proportion of symptomatic SMA Type 1 participants who achieve the ability to sit unaided for at least 10 seconds up to and including the 18 months of age trial visit. At least 6 participants aged < 6 months (< 180 days) at the time of gene replacement therapy (Day 1) will be enrolled</p> <p>Follow-up: 23 months</p> <p>Population: Expected N~15</p>	Onasemnogene abeparvovec (one-time IV administration)	Q2 2021

2.5 VALG AV MÅLRETTET BEHANDLING, INNSPILL FRA KLINISKE EKSPERTER:

Legemiddelverket har presentert sine vurderinger av de to indirekte sammenligningene for OA vs nusinersen, ved henholdsvis pre-symptomatisk og symptomatisk behandlingsstart, for norske klinikere som behandler barn med SMA.

Symptomatisk behandlingsstart:

Legemiddelverkets vurdering av foreliggende dokumentasjon for OA og nusinersen er at det ikke er dokumentert at den ene behandling er bedre enn den andre per i dag. Dette betyr ikke at behandlingene nødvendigvis er like effektive, dette er for tidlig å si, og vurderingen kan derfor også endre seg etter hvert som mer data blir tilgjengelig. Klinikerne støtter denne vurderingen og trekker frem at man i øyeblikket ikke kan si om OA har bedre langtidseffekt enn nusinersen. Det er ikke gjort noen direkte sammenlignende studier for noen av preparatene så langt.

Klinikerne trakk også fram at for den enkelte pasient kan forhold rundt administrasjonsform (intravenøs engangsdosering av OA versus gjentatt intratekal administrasjon av nusinersen) og behandling over lang tid med steroider etter administrasjon av Zolgensma (leverfunksjon) være viktig ved valg av legemiddel.

Pre-symptomatisk behandlingsstart:

Legemiddelverkets vurdering av foreliggende dokumentasjon, også for pre-symptomatisk behandling, er at man per i dag ikke kan konkludere om den ene behandlingen er bedre enn den andre. Årsaken til dette er at forelagte data er svært umodne, at til dels ulike definisjoner av motoriske milepælendepunkter er benyttet og fordi studiepasientene hadde ulike aldre ved siste studiebesøk. Klinikerne mener også at det per i dag er vanskelig å konkludere med hvorvidt den ene behandlingen er å foretrekke fremfor den andre ved pre-symptomatisk oppstart, men heller i retning av at OA bør være førstevalg særlig hos pasienter med to SMN2 kopier.

Utover det som allerede står i kapittel 1.6 om forventet behandling i norsk klinisk praksis, foreligger det altså per i dag ingen anbefalinger på gruppenivå som tilsier hvilken av behandlingene OA eller nusinersen man bør starte med hos pasienter som medisinsk sett kan motta begge, det vil si i hovedsak barn under seks måneders alder/13,5 kg. Som tidligere nevnt trekker de kliniske ekspertene fram at nyfødtscreening og pre-symptomatisk behandling anses i dag som det viktigste tiltaket med tanke på å ha mulighet til å behandle rotårsaken for SMA og forebygge varig tap av motornevroner.

2.6 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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 vanligvis en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden. 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. I dette tilfellet har Legemiddelverket ikke beregnet

APT da den helseøkonomiske modellen ikke har kunnet blitt benyttet. For pasienter med SMA type 1 og to SMN2 kopier, har Legemiddelverket tidligere (basert på ENDEAR studien) beregnet et APT på 71 QALY for pasienter som mottar BSC alene (13). Behandling med nusinersen har imidlertid blitt dagens standardbehandling for pasienter med SMA type 1 og to SMN kopier. Dette har ført til bedre prognose for pasientene og APT er dermed redusert i forhold til det som ble beregnet i rapporten for nusinersen. Legemiddelverket har ikke kvantifisert APT i denne metodevurderingen, men mener SMA type 1 og 2 SMN2 kopier sannsynligvis fortsatt vil være forbundet med et høyt APT.

3 KOSTNADSANALYSE

Som beskrevet i kapittel 2.5 mener Legemiddelverket det ikke foreligger god nok dokumentasjon for å konkludere med at effekten av OA er bedre eller dårligere enn nusinersen. Den helseøkonomiske analysen som ble innsendt av Novartis for symptomatiske pasienter er derfor ikke benyttet i metodevurderingen. Den helseøkonomiske analysen for symptomatiske pasienter er altså her begrenset til å kun sammenligne kostnader. En tilsvarende analyse ble også brukt i innsendt dokumentasjon fra Novartis vedrørende presymptomatiske pasienter. Her leverte Novartis kun en sammenligning av kostnader mellom OA og nusinersen begrunnet med at det ikke fantes grunnlag for å konkludere hvorvidt det ene legemidlet var bedre enn det andre. Forutsetningen for at en slik sammenligning av kostnader skal være relevant innebærer at effekten av OA og nusinersen er sammenlignbar. I mangel av data som tilsier noe annet har Legemiddelverket i denne metodevurderingen vært pragmatiske, og lagt til grunn sammenlignbar klinisk effekt av OA og nusinersen. Legemiddelverket vil likevel understreke at mangelen på data som viser effektforskjell ikke nødvendigvis betyr at effekten er lik. Dersom det tilkommer bedre data som dokumenterer effektforskjell mellom OA og nusinersen, kan det senere være grunnlag for at forholdet mellom kostnader og effekt revurderes.

Sammenligningen av kostnader mellom OA og nusinersen er utfordrende fordi OA gis som en engangsbehandling mens nusinersen gis som kontinuerlig behandling resten av livet. Resultatet av kostnadssammenligningen er derfor avhengig av tidsperspektivet på analysen. Legemiddelverket har derfor valgt å presentere resultatene fra kostnadsanalysen i en tabell som viser hvor lang tid det tar før de samlede kostnadene per pasient for behandling med OA og kostnadene per pasient for behandling med nusinersen vil være like store. For å belyse dette er det valgt et tidsperspektiv på 20 år i kostnadsanalysen.

I kostnadsanalysen er legemiddelprisene basert på AUP eks mva presentert. De faktiske prisene som vil benyttes i klinisk praksis er avhengig av konfidensielle priser for OA og nusinersen. Per i dag foreligger det en rabattert pris for nusinersen, mens prisforhandlinger vedrørende OA er pågående. Hva de faktiske prisene for OA og nusinersen er, vil kunne ha stor betydning for kostnadsanalysen. Resultatene i denne metodevurderingen vil derfor bli supplert med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF - divisjon legemidler (LIS) når prisforhandlingene er ferdige, og hvor resultatene blir oppdatert med faktiske rabatterte priser. Følgende forutsetninger ligger til grunn for kostnadsanalysen.

- Ingen pasienter bytter behandling
- Pasientene får lik oppfølging uavhengig av behandling

- Ingen pasienter avslutter behandling
- Legemiddelpriser uten merverdiavgift (eks mva)
- Diskonteringsrate på 4% per år

Forutsetningene er basert på innspill fra kliniske eksperter, registerdata fra behandling med nusinersen og Legemiddelverkets retningslinjer.

I kostnadsanalysen er følgende kostnadselementer inkludert:

- Legemiddelkostnader
- Administrasjonskostnader relatert til behandlingen
- Oppfølgingskostnader av pasientene i spesialisthelsetjenesten

Legemiddelkostnader:

Legemiddelkostnadene er presentert uten merverdiavgift (eks mva) basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP).

Tabell 21: Legemiddelpris per behandling, NOK

Legemiddel	AUP eks mva
OA	21 660 515
Nusinersen	779 029

OA gis som engangsbehandling. Dosering med nusinersen er basert på preparatomtalen som også gjenspeiler klinisk praksis, og tilsier seks behandlinger med nusinersen i år 1 og deretter tre behandlinger per år i påfølgende år.

Effekten av OA er undersøkt i enkeltarmede studier med få inkluderte pasienter. Det foreligger per i dag begrenset med resultater fra disse, og det er ukjent hvor lenge behandlingen vil ha effekt. Man håper at effekten vil vare i årevis slik at pasientene lever lenge og med god livskvalitet. Alder og symptombyrde ved oppstart påvirker effekten.

Det er publisert oppfølgingsdata av en begrenset varighet for både nusinersen og OA, både for pasienter som startet behandling pre-symptomatisk og symptomatisk, og det er derfor vanskelig å anta behandlingens lengde for nusinersen og effektvarighet for nusinersen og OA. De norske klinikerne som Legemiddelverket har vært i kontakt med antar at noen få pasienter vil avslutte behandling med nusinersen (sett bort fra en eventuell mulig innføring av risdiplam), men at det er vanskelig å anta at det vil være et betydelig antall.

Dersom man antar at pasienter som mottar OA, ikke også vil motta nusinersen på et senere tidspunkt i livet, vil de samlede legemiddelutgiftene for OA her være konkluderbare ut ifra at dette er en engangsbehandling. De samlede legemiddelutgiftene knyttet til OA vil heller ikke påvirkes av om behandlingen startes pre- eller post-symptomatisk. Man vet fra det kliniske studieprogrammet til OA og

fra amerikanske real world data at noen pasienter har mottatt både OA og nusinersen, men norske klinikere mener at slik bruk ikke er aktuell per i dag i Norge, blant annet fordi det ikke er vist mereffekt av å behandle samme pasient med begge legemidlene. Klare kriterier for bruk av OA og nusinersen kan redusere usikkerheten rundt størrelsesordenen av budsjettkonsekvensene for behandling med disse legemidlene.

Administrasjonskostnader:

Administrasjonskostnadene (særlig for nusinersen) som lå til grunn i dokumentasjonen fra Novartis ble av kliniske eksperter vurdert å være urealistisk lave. Legemiddelverket har derfor gjort egne beregninger av administrasjonskostnader. Kostnadene er relatert til selve behandlingen med OA og nusinersen, og er basert på tilbakemeldinger fra kliniske eksperter, registerdata for behandling med nusinersen samt DRG-koder fra regelverket for Innsatsstyrtefinansiering for 2020 (foreslått av kliniske eksperter). Kostnadene er ikke validert noe nærmere enn at de er basert på DRG-koder som benyttes ved dagens behandling med nusinersen. I følge klinikerne kan det hende at disse kodene ikke absorberer alle de reelle kostnadene forbundet med administrasjon.

For OA antas det at alle pasienter legges inn på sykehus i forbindelse med behandlingen. Kostnadene er basert på DRG kode 12 - Degenerative sykdommer i nervesystemet som tilsier en kostnad per sykehusopphold på 60 787 NOK.

For nusinersen antas det av kliniske eksperter at 70 % av pasientene får behandling på sykehus med DRG kode 12. De resterende 30 % av pasientene antas å få behandling på sykehus uten overnatting basert på DRG 981X - Innleggelse uten overnatting for andre tilstander. Dette tilsier kostnader for sykehusoppholdet på henholdsvis 60 787 NOK og 7 925 NOK.

Tids- og reisekostnader for pasienter og pårørende i forbindelse med behandling er ikke inkludert i analysen av pragmatiske årsaker. Dette vil underestimere kostnadene ved behandling med nusinersen i forhold til behandling med OA noe, men vil påvirke resultatene i kostnadsanalysen i liten grad.

Oppfølgingskostnader:

Det antas at pasientene får lik oppfølging uavhengig av behandling. Det antas for de pasientene som trenger tverrfaglig habilitering vil det skje på lokale sykehus som tilleggskonsultasjoner, anslagsvis 2 ganger per år, noen ganger oftere. I tillegg vil en årlig vurdering ved behandlingsstedet være aktuelt for OA. Nusinersen pasientene evalueres før hver administrasjon av nusinersen. For både OA og nusinersen bør en vurdering ved lokal barneavdeling gjøres minimum 1-2 ganger per år. Klinikere antar at pasientene samlet vil ha to årlige konsultasjoner som ikke er knyttet til administrasjon av legemidlene, disse er inkludert i kostnadsanalysen er vist i tabellen under. Kostnadene per poliklinisk konsultasjon er basert på DRG kode 901D Poliklinisk konsultasjon vedr MS, degenerative og visse andre nevr lidelser. Dette tilsier en kostnad per poliklinisk konsultasjon på 2703 NOK.

Tabell 22: Antall polikliniske konsultasjoner per år relatert til oppfølging av pasienter. For nusinersen kommer administrasjon av legemiddelet i tillegg.

	År 1	Påfølgende år
OA	2	2
Nusinersen	2	2

Det antas at det vil være mindre behov for tverrfaglig habilitering dersom behandlingen startes pre-symptomatisk. Antallet konsultasjoner som beskrevet i tabellen over kan derfor antas å være lavere på sikt for pasienter med god effekt av pre-symptomatisk behandlingsstart, og (tilnærmet) normal utvikling.

Etter hvert som sykdommen progredierer vil behovet for støttebehandling (BSC) hos pasientene øke. I forbindelse med SMA er det snakk om komplisert og ressurskrevende behandling på sykehus som for eksempel behandling av lungebetennelse, næringstilførsel, PEG-operasjon (gastrostomi), skolioseoperasjon og ventilasjonsstøtte. Siden det antas sammenlignbar klinisk effekt mellom OA og nusinersen vil denne ressursbruken for denne type støttebehandling bli lik i begge behandlingsalternativene, og er derfor utelatt i kostnadsanalysen som sammenligner nusinersen og OA. Forskjeller i BSC er imidlertid relevante for budsjettkonsekvensene dersom behandling av pasientene forskyves fra symptomatisk til presymptomatisk oppstart. Dette er diskutert i kapittel 4.

Legemiddelverket har ikke presentert separate kostnadsanalyser for behandling av symptomatiske og pre-symptomatiske pasienter, men det vil her være forskjeller i budsjettanalysene. Legemiddelverket anser at et scenario med behandling av pre-symptomatiske pasienter avhenger av at screening for SMA er innført i nyfødtscreening-programmet. Uavhengig av om nyfødtscreening for SMA innføres mener Legemiddelverket at start av behandling for SMA vil skje så raskt som mulig etter at diagnosen er bekreftet, og at behandling med henholdsvis OA eller nusinersen derfor vil starte på samme tidspunkt. I et scenario med pre-symptomatiske pasienter vil pasientene få behandling noe tidligere enn ved dagens behandling som starter når pasientene får symptomer. Både klinisk erfaring og kliniske data tilsier at effekten av behandling for pasienter med SMA er bedre ved tidlig oppstart av behandling. Dette vil ikke bare sannsynligvis forbedre pasientenes levealder og livskvalitet, men også sannsynligvis redusere behovet for ressurskrevende støttebehandling. En potensiell besparelse for sykehusene på grunn av redusert behov for støttebehandling er videre drøftet i kapittel 4 om budsjettkonsekvenser.

For denne saken som er komplisert og fremdeles har mange faktorer som bidrar til usikkerhet, har Legemiddelverket valgt å presentere kostnadsanalysen som en matrise som viser etter hvor lang tid behandlingens kostnader for OA og nusinersen vil være like store. Tilsvarende metode ble benyttet og innsendt av Novartis for vurderinger av kostnader i forbindelse med pre-symptomatiske pasienter. Legemiddelverket har imidlertid justert kostnader relatert til administrasjon av legemidlene og også inkludert oppfølgingskostnader for pasientene. Resultatene må vurderes i kontekst av usikkerheten rundt effektstørrelse i et langtidsperspektiv for begge legemidlene. Resultatene av kostnadsanalysen er vist i Tabell 23 og Tabell 24.

I kostnadsanalysen er det, som en forenkling, antatt at ingen pasienter avslutter behandling med nusinersen. Dette er lite plausibelt i klinisk praksis, og medfører at behandlingskostnadene med nusinersen er overestimert. Erfaringer fra klinisk praksis med nusinersen tyder på at få pasienter avslutter behandlingen så lenge de er i live, men sykdommens alvorlighet tilsier at pasienter fortsatt vil dø av SMA. Antagelsen om at ingen pasienter avslutter behandling med nusinersen ble gjort som en pragmatisk tilnærming fordi det er lite data tilgjengelig for å estimere dette over tid. Dersom man tar hensyn til at pasienter avslutter behandling med nusinersen i kostnadsanalysen vil behandlingskostnadene forbundet med nusinersen reduseres og tidspunktet for når kostnadene går i null vil bli senere enn i våre analyser. Dette er diskutert i scenarioanalysene i kapittel 3.1.

3.1 RESULTATER

Tabell 23: Resultater fra kostnadsanalyse 2021-2030. Kostnader per pasient når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP eks mva. Diskontert med 4 % per år.

	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Zolgensma										
Legemiddelkostnader	21 660 515	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Adm kostnader	60 787	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oppfølgingskostnader	5 405	5 189	4 982	4 782	4 591	4 407	4 231	4 062	3 899	3 743
Total	21 726 707	5 189	4 982	4 782	4 591	4 407	4 231	4 062	3 899	3 743
Total kumulativ	21 726 707	21 731 896	21 736 878	21 741 660	21 746 251	21 750 658	21 754 890	21 758 951	21 762 851	21 766 594
Spinraza										
Legemiddelkostnader	4 674 174	2 243 604	2 153 859	2 067 705	1 984 997	1 905 597	1 829 373	1 756 198	1 685 950	1 618 512
Adm kostnader	269 571	129 394	124 218	119 250	114 480	109 900	105 504	101 284	97 233	93 344
Oppfølgingskostnader	5 405	5 189	4 982	4 782	4 591	4 407	4 231	4 062	3 899	3 743
Total	4 949 151	2 378 187	2 283 059	2 191 737	2 104 067	2 019 905	1 939 109	1 861 544	1 787 082	1 715 599
Total kumulativ	4 949 151	7 327 337	9 610 397	11 802 134	13 906 201	15 926 106	17 865 214	19 726 759	21 513 841	23 229 440
Diff	16 777 557	14 404 559	12 126 481	9 939 527	7 840 050	5 824 553	3 889 675	2 032 193	249 010	- 1 462 846

Tabell 24: Resultater fra kostnadsanalyse 2031-2040. Kostnader per pasient når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP eks mva. Diskontert med 4 % per år.

	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040
Zolgensma										
Legemiddelkostnader	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Adm kostnader	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oppfølgingskostnader	3 594	3 450	3 312	3 179	3 052	2 930	2 813	2 700	2 592	2 489
Total	3 594	3 450	3 312	3 179	3 052	2 930	2 813	2 700	2 592	2 489
Total kumulativ	21 770 188	21 773 638	21 776 950	21 780 129	21 783 181	21 786 111	21 788 924	21 791 625	21 794 217	21 796 706
Spinraza										
Legemiddelkostnader	1 553 772	1 491 621	1 431 956	1 374 678	1 319 691	1 266 903	1 216 227	1 167 578	1 120 875	1 076 040
Adm kostnader	89 610	86 025	82 584	79 281	76 110	73 065	70 143	67 337	64 644	62 058
Oppfølgingskostnader	3 594	3 450	3 312	3 179	3 052	2 930	2 813	2 700	2 592	2 489
Total	1 646 975	1 581 096	1 517 852	1 457 138	1 398 853	1 342 899	1 289 183	1 237 615	1 188 111	1 140 586
Total kumulativ	24 876 416	26 457 512	27 975 364	29 432 502	30 831 355	32 174 254	33 463 436	34 701 052	35 889 163	37 029 749
Diff	- 3 106 228	- 4 683 874	- 6 198 415	- 7 652 373	- 9 048 174	- 10 388 142	- 11 674 512	- 12 909 427	- 14 094 945	- 15 233 043

Scenarioanalyser:

Legemiddelverket utførte to scenarioanalysene der det ble tatt hensyn til at pasienter avslutter behandling med nusinersen (av alle årsaker). Øvrige antagelser i scenarioanalysene var identiske som i kostnadsanalysen. Når man tar hensyn til at pasienter kan avslutte behandling med nusinersen vil først og fremst legemiddelkostnadene ved behandling med nusinersen reduseres. Dette medfører at det vil ta lengre tid før kostnadsforskjellen mellom behandling med OA og nusinersen blir null. I mangel av empiriske data har Legemiddelverket gjort en pragmatisk tilnærming og antatt at en pasient avslutter behandling med nusinersen hvert andre og hvert femte år i henholdsvis scenario 1 og 2. Resultatene fra scenarioanalysene er presentert som tidspunktet der kostnadsforskjellen mellom OA og nusinersen blir null, og vist i tabellen under.

Tabell 25: Scenarioanalyser som inkluderer dødelighet ved SMA

	Antagelse	Tidspunktet der kostnadsforskjellen blir null
Scenario 1	1 pasient avslutter behandling hvert andre år	ca. 10,5 år (i løpet av 2031)
Scenario 2	1 pasient avslutter behandling hvert femte år	ca. 9,5 år (i løpet av 2030)

Til sammenligning viste kostnadsanalysen at kostnadsforskjellen mellom behandling med OA og nusinersen blir null etter ca. 9 år (i løpet av år 2030) dersom det ikke tas hensyn til at pasienter avslutter behandling med nusinersen.

3.2 KONKLUSJON KOSTNADSANALYSE

Kostnadsanalysen viser at dersom man legger til grunn dagens legemiddelpriser basert på maks AUP eks. mva. vil kostnadsforskjellen mellom behandling med OA og nusinersen bli null etter ca. 9 år (i løpet av 2030) når kostnadene for behandling med OA sammenlignes med kostnadene ved behandling med nusinersen. Dette er vist i tabellene i det året de totale kumulative kostnadsforskjellene mellom behandlingene går fra å være positive til negative. Dette resultatet er sammenlignbart med resultatet fra kostnadsanalysen som Novartis sendte inn for pre-symptomatiske pasienter der kostnadsforskjellene ble beregnet å gå i null etter 8,7 år (maks AUP eks. mva.).

Resultatene av kostnadsanalysen er basert på legemiddelpriser med AUP eks mva. Gjennom konfidensielle prisavtaler vil de reelle legemiddelkostnadene være lavere enn dette, noe som vil påvirke når kostnadsforskjellen blir null. Prisforhandlinger vedrørende OA er pågående, og resultater av kostnadsanalysen basert på rabatterte priser for både OA og nusinersen (LIS AUP eksklusiv mva) vil bli presentert i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF når endelige rabatterte priser foreligger.

4 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 vurderinger som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 3: Budsjettberegninger.

Som beskrevet i kapittel 3 har Legemiddelverket valgt å presentere budsjettkonsekvenser både ved symptomatisk og pre-symptomatisk oppstart av behandling. Kostnadene som lagt til grunn i budsjettberegningene er basert på samme forutsetninger som ligger til grunn i kostnadsanalysen. Tilsvarende som for kostnadsanalysen, vil resultatene fra budsjettberegningene suppleres med et prisnotat fra LIS der resultatene oppdateres med de faktiske legemiddelprisene som følge av konfidensielle prisene for OA og nusinersen.

I scenarioet med pre-symptomatisk oppstart forutsettes det at det innføres nyfødtscreening for SMA, og dette scenariet inkluderer derfor også kvalitative vurderinger vedrørende kostnader ved å innføre nyfødtscreening samt vurderinger av besparelser som følge av redusert behov for støttebehandling (BSC) relatert til av tidligere oppstart av behandling av SMA.

I budsjettberegningene sammenlignes kostnadene for de aktuelle pasientene ved å innføre Zolgensma i spesialisthelsetjenesten med kostnadene ved å fortsette dagens behandling med Spinraza. I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer er budsjettberegningene presentert som budsjettkonsekvensene i år fem etter en eventuell innføring av behandling med Zolgensma i spesialisthelsetjenesten.

Budsjettberegningene vil derfor ikke gi det hele budsjettbildet på lengre sikt, det vil si utover fem år. Siden Zolgensma er en engangsbehandling, og behandling med Spinraza krever kontinuerlig livslang behandling vil budsjettkonsekvensene ved å innføre Zolgensma reduseres dersom man vurderer budsjettkonsekvensene i et lengre tidsperspektiv, gitt forutsetningene som ligger til grunn for budsjettberegningene.

Budsjettkonsekvensene er usikre og forenklede.

4.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Tall fra det norske registeret over pasienter behandlet med nusinersen viser at om lag sju nye pasienter årlig diagnostiseres med SMA i Norge og mottar nusinersen. Med utgangspunkt i at kun pasienter under seks måneders alder er aktuelle for behandling med OA etter symptomutbrudd, antas det at om lag fire pasienter (60 %) kan årlig være aktuelle for denne behandlingen (18). Dersom nyfødtscreening og pre-

symptomatisk oppstart av behandling innføres, vil om lag seks pasienter årlig (pasienter med to eller tre SMN2 kopier) kunne være aktuelle for behandling med OA. Pre-symptomatisk oppstart av behandling med OA er altså forventet å absorbere samtlige pasienter aktuelle for oppstart etter symptomutbrudd. Gjennomsnittlig antas det at en (av de årlig sju) pasientene antas å ikke omfattes av indikasjonen til OA. Dette vil være pasienter med fire eller flere SMN2 kopier og symptomutbrudd etter seks måneders alder. Det antas videre at inntil to pasienter med fire SMN2 kopier årlig vil identifiseres tidligere og/eller «ekstra» dersom nyfødtscreening innføres, disse vil følges opp i spesialisthelsetjenesten en viss tid før behandling startes opp på grunn av kliniske vurderinger (3). Pasientantallet kan altså øke med inntil en-to pasienter årlig de første årene etter at nyfødtscreening etableres, dersom flere pasienter med fire SMN2 kopier identifiseres tidlig heller enn sent som følge av innføringen. Ettersom disse pasientene ikke er aktuelle for behandling med OA pga begrensinger i OA sin markedsførte indikasjon, anser Legemiddelverket det som utenfor problemstillingen i denne metodevurderingen å nærmere beregne kostnader for behandling av disse pasientene. Vurderinger rundt pasientestimat presenteres nærmere i appendiks 3.

4.2 KOSTNADER PER PASIENT

Kostnadene per pasient i et femårs perspektiv er basert på samme antagelser som i kostnadsanalysen, bortsett fra at legemiddelpriser er inkludert merverdiavgift og at kostnadene ikke er diskontert. Legemiddelkostnadene per behandling med OA og nusinersen blir da henholdsvis 27 075 643 NOK og 973 786 NOK når legemiddelprisen er basert på AUP.

Tabell 26: Årskostnader per pasient

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zolgensma (OA)					
Legemiddelkostnad	27 075 643	0	0	0	0
Kostnader i spesialisthelsetjenesten	74 301	16 216	16 216	16 216	16 216
Spinraza (nusinersen)					
Legemiddelkostnad	5 842 718	2 921 359	2 921 359	2 921 359	2 921 359
Kostnader i spesialisthelsetjenesten	269 571	142 893	142 893	142 893	142 893

4.3 BUDSJETTKONSEKVENSER VED SYMPTOMATISK OPPSTART AV BEHANDLING

Ved symptomatisk oppstart av behandling vil 4 pasienter kunne være aktuelle for behandling med OA per år. Av disse pasientene anslår kliniske eksperter at det er rimelig å anta at 3 av disse vil få behandling med OA dersom OA innføres i spesialisthelsetjenesten. Dersom OA ikke innføres antas det at alle aktuelle pasienter vil få behandling med nusinersen. Dette vist i tabellene under.

Tabell 27: Antall nye pasienter som forventes å bli behandlet med OA og nusinersen i de første fem årene dersom OA besluttes å tas i bruk. Det antas at om lag fire pasienter årlig kan diagnostiseres med SMA type 1, og dermed være aktuell for både OA og nusinersen

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zolgensma (OA)	3	3	3	3	3
Spinraza (nusinersen)	1	1	1	1	1

Tabell 28: Antall pasienter som forventes å bli behandlet med OA og nusinersen i de første fem årene dersom OA besluttes ikke å tas i bruk. Det antas at om lag fire pasienter årlig kan diagnostiseres med SMA type 1, og dermed være aktuell for både OA og nusinersen

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zolgensma (OA)	0	0	0	0	0
Spinraza (nusinersen)	4	4	4	4	4

4.3.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkningene på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved en eventuell innføring av OA er vist i tabellene under.

Tabell 29: Legemiddelutgifter per år – dersom OA blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zolgensma (OA), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	81 226 930	0	0	0	0
Zolgensma (OA), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		81 226 930	0	0	0
Zolgensma (OA), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			81 226 930	0	0
Zolgensma (OA), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				81 226 930	0
Zolgensma (OA), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					81 226 930
Spinraza (nusinersen), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	5 842 718	2 921 359	2 921 359	2 921 359	2 921 359
Spinraza (nusinersen), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		5 842 718	2 921 359	2 921 359	2 921 359

Spinraza (nusinersen), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			5 842 718	2 921 359	2 921 359
Spinraza (nusinersen), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				5 842 718	2 921 359
Spinraza (nusinersen), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					5 842 718

Tabell 30: Legemiddelutgifter per år – dersom OA ikke blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zolgensma (OA), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Zolgensma (OA), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Zolgensma (OA), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Zolgensma (OA), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Zolgensma (OA), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
Spinraza (nusinersen), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	23 370 871	11 685 436	11 685 436	11 685 436	11 685 436
Spinraza (nusinersen), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		23 370 871	11 685 436	11 685 436	11 685 436
Spinraza (nusinersen), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			23 370 871	11 685 436	11 685 436
Spinraza (nusinersen), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				23 370 871	11 685 436
Spinraza (nusinersen), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					23 370 871

Tabell 31: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved innføring av OA for aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zolgensma (OA) innføres til bruk	87 069 647	89 991 006	92 912 365	95 833 724	98 755 083
Zolgensma (OA) innføres ikke til bruk	23 370 871	35 056 307	46 741 742	58 427 178	70 112 614
Budsjettvirkning av anbefaling	63 698 776	54 934 700	46 170 623	37 406 546	28 642 469

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med OA vil medføre en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 28,5 millioner NOK inkl mva i det femte når legemiddelpriser er basert på AUP. Dersom man antar at alle aktuelle pasienter får behandling med OA dersom OA innføres blir budsjettkonsekvensene i år fem ca. 38 millioner NOK.

Som beskrevet i kap 3.2 vil behandlingskostnadene med nusinersen reduseres dersom man tar hensyn til at noen pasienter vil avslutte behandlingen over tid. Dette vil øke budsjettkonsekvensene. Dersom man antar at en pasient avslutter behandling med nusinersen hvert andre år øker budsjettkonsekvensene fra ca. 28,5 millioner NOK til ca. 31,5 millioner NOK. Dersom man også antar at alle aktuelle pasienter får behandling med OA ved en eventuell innføring av OA i spesialisthelsetjenesten øker budsjettkonsekvensene fra ca. 38 millioner NOK i år fem til ca. 50 millioner NOK i år fem når man antar at en pasient avslutter behandling med nusinersen hvert andre år.

Budsjettkonsekvensene med legemiddelpriser basert på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl mva) vil bli presentert i et separat prisnotat fra LIS.

4.3.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Tilsvarende beregninger som i kapittel 4.3.1, men hvor man inkluderer kostnader relatert til administrasjon av legemidlene samt oppfølgingskostnader for pasientene, gir følgende resultater:

Tabell 32: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens totale budsjett ved innføring av OA for aktuell indikasjon

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zolgensma (OA) innføres til bruk	87 543 201	90 620 967	93 698 733	96 776 499	99 854 264
Zolgensma (OA) innføres ikke til bruk	24 470 776	36 716 975	48 963 174	61 209 373	73 455 572
Budsjettvirkning av anbefaling	63 072 425	53 903 992	44 735 559	35 567 126	26 398 693

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med OA vil medføre en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 26,5 millioner NOK inkl mva i det femte når legemiddelpriser er basert på AUP. Dersom man antar at alle aktuelle pasienter får behandling med OA dersom OA innføres blir budsjettkonsekvensene i år fem ca. 35 millioner NOK.

Dersom man antar at en pasient avslutter behandling med nusinersen hvert andre år øker budsjettkonsekvensene fra ca. 26,5 millioner NOK til ca. 29,5 millioner NOK. Dersom man også antar at alle aktuelle pasienter får behandling med OA ved en eventuell innføring av OA i spesialisthelsetjenesten øker budsjettkonsekvensene fra ca. 35 millioner NOK i år fem til ca. 47,5 millioner NOK i år fem når man antar at en pasient avslutter behandling med nusinersen hvert andre år.

Budsjettkonsekvensene med legemiddelpriser basert på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl mva) vil bli presentert i et separat prisnotat fra LIS.

4.4 BUDSJETTKONSEKVENSER VED PRE-SYMPATOMATISK OPPSTART AV BEHANDLING

Pre-symptomatisk oppstart av behandling forutsetter at det innføres nyfødtscreening for SMA. Klinikere Legemiddelverket har konferert forventer ikke at flere pasienter med to eller tre SMN2 kopier vil diagnostiseres dersom nyfødtscreening tas i bruk, men de vil få en tidligere genetisk diagnose. Dette betyr at om lag 6 pasienter årlig vil diagnostiseres med SMA og to eller tre SMN2 kopier, og dermed være aktuelle for behandling med OA dersom nyfødtscreening innføres.

Dersom man legger til grunn samme antagelser som for symptomatisk oppstart, bortsett fra at pasientantallet øker fra 4 til 6 som følge av nyfødtscreening⁴, blir budsjettkonsekvensene av å innføre behandling med OA for presymptomatiske pasienter som følger:

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med OA vil medføre en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 38 millioner NOK inkl mva i det femte når legemiddelpriser er basert på AUP. Dersom man antar at alle aktuelle pasienter får behandling med OA dersom OA innføres blir budsjettkonsekvensene i år fem ca. 57 millioner NOK.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med OA vil medføre en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 35 millioner NOK inkl mva i det femte når legemiddelpriser er basert på AUP. Dersom man antar at alle aktuelle pasienter får behandling med OA dersom OA innføres blir budsjettkonsekvensene i år fem ca. 53 millioner NOK.

Tilsvarende som budsjettberegningene ved symptomatisk oppstart vil budsjettkonsekvensene med legemiddelpriser basert på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl mva) bli presentert i et separat prisnotat fra LIS.

Som beskrevet i kap 3.2 vil behandlingstkostnadene med nusinersen reduseres dersom man tar hensyn til at noen pasienter vil avslutte behandlingen over tid. Dette vil øke budsjettkonsekvensene dersom alle aktuelle pasienter får behandling med OA ved en eventuell innføring av OA i spesialisthelsetjenesten. Budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett øker da fra ca. 57 millioner NOK i år fem til ca. 69 millioner NOK når man antar at én pasient avslutter behandling med nusinersen hvert andre år. Tilsvarende øker budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett i år fem fra ca. 53 millioner NOK til ca. 65 millioner NOK.

⁴ Det antas at 4 pasienter vil få behandling med OA og at 2 pasienter vil få behandling med nusinersen dersom OA innføres i spesialisthelsetjenesten. Dersom OA ikke innføres antas det at alle 6 pasientene vil få behandling med nusinersen.

4.5 VURDERINGER RUNDT BUDSJETTKONSEKVENSER

Denne metodevurderinger omhandler eventuell innføring av behandling med OA i spesialisthelsetjenesten, og budsjettkonsekvensene som er presentert i denne rapporten er derfor avgrenset til denne problemstillingen. Det er ikke Legemiddelverkets ansvarsområde å vurdere de totale budsjettkonsekvensene ved å inkludere screening for SMA i nyfødtscreening programmet. Likevel mener Legemiddelverket det er viktig å belyse noen forhold som vil være viktig for budsjettkonsekvensene av å innføre nyfødtscreening for SMA.

Pre-symptomatisk sammenlignet med symptomatisk oppstart vil for komparator nusinersen kunne føre til endret behandlingstid; den kan endres av både tidligere oppstart og økt levealder ved bedre effekt. For den aktuelle populasjonen er forventet behandlingstid med nusinersen usikker både ved pre-symptomatisk og symptomatisk behandlingstid. Legemiddelverket har beregnet at man med nyfødtscreening og framskyndet behandlingstid til to ukers alder, og kun nusinersen tilgjengelig som behandlingstilvalg, årlig vil administrere om lag 15 flere (vedlikeholds)doser med nusinersen til seks barn ≤ 3 år, sammenlignet med dagens praksis (se appendiks 3). Dette medfører merutgifter på ca. 14,5 millioner NOK med AUP inkl mva. Den faktiske utgiften blir imidlertid vesentlig lavere på grunn av rabatten på nusinersen som er oppnådd gjennom prisforhandlinger. Til sammenligning ble det i 2019 solgt 209 pakninger av nusinersen. Se appendiks 3 for nærmere beskrivelse. I tillegg er det god grunn til å tro at pre-symptomatisk oppstart av behandling fører til besparelse av andre utgifter knyttet til sykdommen.

I en fransk retrospektiv observasjonsstudie hvor 30 pasienter under to års alder med symptomatisk SMA type 1 og type 2 startet behandling med nusinersen, så man at motorfunksjon målt ved HINE-2 var høyere etter ett år på behandling, men at det var en ikke-signifikant trend at pasientene brukte mer støtte i form av ernæring og ventilasjon. Både eldre og yngre barn (enn to år) og pårørende av pasienter med alvorlig SMA som startet behandling etter symptomutbrudd, opplevde nytte av behandlingen, men pasientene forble sterkt funksjonshemmet og hadde fremdeles behov for intensiv BSC (38). Kostnadene til BSC var ikke kvantifisert i denne studien. Kliniske data og erfaringer fra klinisk praksis viser at effekten av behandling for SMA er avhengig av starttidspunkt og øker ved tidligere behandlingstid. Pre-symptomatisk oppstart av behandling vil derfor sannsynligvis redusere behovet for intensiv BSC, som er forbundet med høye kostnader. Legemiddelverket antar at pre-symptomatisk behandling med OA vil kunne gi besparelser for BSC i samme størrelsesorden som for nusinersen, forutsatt at effekten av den årsakskorrigerende behandlingen er lik.

I en tysk «cross-sectional» studie som så på den økonomiske byrden og sykdomsbyrden av SMA i en fire måneder lang periode fra april – august 2013 ble bl.a. direkte sykdomskostnader undersøkt (39). Dette inkluderte polikliniske konsultasjoner, sykehusinnleggelse, kunstig ernæring, psykolog, rehabilitering, annen legemiddelbehandling, hjelpemidler og respirasjonsstøtte med mer. For SMA type 1 pasienter ble det beregnet en årlig kostnad per pasient på 99.664 €, for type 2 en kostnad på 73,911 €, og for type 3 en kostnad på 36,064 € (2013 kostnader). Disse kostnadene inkluderer ikke pleie fra pårørende. Disse kostnadene er ikke nødvendigvis overførbare til norsk klinisk praksis, men viser at kostnadene relatert til BSC er omfattende.

I Legemiddelverkets metodevurdering av nusinersen fra 2017 ble det benyttet følgende anslag på årskostnader ved BSC relatert til ventilasjonsstøtte, næringstilførsel, PEG-operasjon (gastrostomi) og skoliose-operasjon ved forskjellige alvorlighetsgrader av SMA. Disse er vist i tabellen under.

Tabell 33: Årskostnader per pasient ved forskjellige typer SMA

	SMA type I	SMA type II	SMA type III
Ventilasjonsstøtte	460 196	443 753	110 938
Gastrstomi	233 146	241 640	60 410
Næringstilførsel	290 341	207 621	51 905
Skoliose operasjon	316 228	411 603	102 901
Totale kostnader	1 299 911	1 304 617	326 154

Disse kostnadene ble ikke validert av Legemiddelverket i forbindelse med metodevurderingen av nusinersen, men tilbakemeldinger fra kliniske eksperter den gang var at kostnadene ikke virket urimelige. Hensikten med å vise til disse kostnadene er å gi en indikasjon på at støttebehandling av pasienter med SMA i Norge også er forbundet med kostnadskrevede behandlinger. For barn som vil være fullstendig pleietrengende samt ha behov for ventilasjonsstøtte antar klinikerne at kostnadene vil være enda høyere enn tallene som er vist i tabellen.

Kostnadsoverslag fra det tidligere beskrevne tyske pilotprosjektet for nyfødtscreening, viser at ingen av de inkluderte barna genererte ekstra kostnader utover legemiddelkostnadene (nusinersen) i løpet av de inntil to årene de ble fulgt (20). I løpet av den perioden pilotstudien varte ble altså sekundærkostnadene ved nyfødtscreening betydelig redusert, men hvordan kostnadene til BSC hos barn som har startet pre-symptomatisk behandling vil være på sikt er usikkert, ettersom det ikke er kjent hvordan sykdomsbyrden vil arte seg på lengre sikt.

I søknaden som er sendt for nyfødtscreening av SMA i Norge er det beregnet at innføringen årlig vil koste ca. 300 000 NOK til reagenser samt overlege i 50 % stilling for medisinsk validering og klinisk oppfølging (3). Dersom man sammenligner disse kostnadene med kostnadene som er forbundet med BSC, ser man at det ikke trengs reduksjon av mange tilfeller med BSC før kostnadene forbundet med nyfødtscreening er tjent inn som følge av redusert behov for BSC. Hvordan dette faktisk vil slå ut i klinisk praksis er imidlertid usikkert.

Som beskrevet tidligere antas det at nyfødtscreening kan føre til at man oppdager 1-2 ekstra pasienter med SMA og fire SMN2 kopier per år som kan være aktuelle for senere oppstart av behandling med nusinersen, med tilhørende legemiddelutgifter. Oppstart av behandling på riktig tidspunkt er viktig for å kunne oppnå optimal behandling. Det antas at det også for disse pasientene vil være nyttig å starte behandlingen kort tid etter symptomutbrudd, og at nyfødtscreening vil kunne bidra til at pasientene får behandlingen tidligere enn i dag. For pårørende kan det være en psykisk belastning med en «vent-og-se»-tilnærming. Klare oppstartskriterier for behandling er anbefalt.

Dersom man legger til grunn dagens start- og stoppkriterier for behandling av pasienter med SMA, oppdatert for pre-symptomatisk behandling, mener Legemiddelverket nyfødtscreening sannsynligvis kan innføres uten risiko for dramatiske budsjettkonsekvenser. Dette avhenger imidlertid av hvordan

behandlingen vil gis i klinisk praksis. Dersom nyfødtscreening medfører behandling av betydelig flere pasienter med fire eller flere SMN2-kopier vil budsjettkonsekvensene kunne øke betraktelig.

5 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av Onasemnogeneabeparvovec (forkortet OA, handelsnavn Zolgensma). OA er en genterapi som er indisert til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) avgrenset til:

- pasienter med 5q SMA med en bi-allelisk mutasjon i SMN1-genet og en klinisk diagnose på SMA type 1, eller
- pasienter med 5q SMA med en bi-allelisk mutasjon i SMN1-genet og opptil 3 kopier av SMN2-genet.

Legemiddelverket har vurdert to naïve indirekte sammenligninger mot komparator nusinersen (handelsnavn Spinraza), en for pre-symptomatisk og en for symptomatisk oppstart av behandling, og mener at det basert på foreliggende datagrunnlag per i dag er for sparsomt med data til at disse indirekte sammenligningene kan brukes som utgangspunkt for å konkludere med hvorvidt det ene legemiddelet er bedre enn det andre. Dette betyr ikke at behandlingene nødvendigvis er like effektive, dette er for tidlig å si og vurderingen kan derfor også endre seg etter hvert som mer data blir tilgjengelig.

Hovedproblemet med å skulle gjøre indirekte sammenligninger basert på OA og nusinersen studiene har vært at ulike definisjoner av motoriske milepæler har vært brukt, at måloppnåelse har vært målt på ulike tidspunkt og at pasientene ikke har vært fulgt opp like lenge. I tillegg var pasientantallet svært lavt, og oppfølgingstiden er relativt kort.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Selv om man ikke kan konkludere med hvorvidt det ene legemiddelet har en bedre langtidseffekt enn det andre, så er man ikke i tvil om at SMA pasienter med to eller tre SMN2 kopier har stor nytte av å starte tidlig behandling med enten OA eller nusinersen. Både OA og nusinersen er effektive legemidler som forlenger levealder og øker evnen til å oppnå flere motoriske milepæler. Ved et naturlig forløp har barn med SMA type 1 dårlig leveste, og de fleste dør før to års levealder dersom de ikke mottar årsaks korrigerende behandling. Symptomene hos disse barna kommer før seks måneders alder, i form av en markert svakhet i musklene, og barna kan aldri utvikle selvstendig sitting ved et naturlig forløp.

Som for nusinersen, viser effektresultater for OA at nytten av behandlingen hos pasienter med to eller tre SMN2 kopier er større jo tidligere den startes. Hos disse pasientene regnes nyfødtscreening og pre-symptomatisk oppstart av behandling som det viktigste tiltaket for å forebygge varig tap av motornevroner. Det er enda ikke besluttet om nyfødtscreening for SMA skal innføres i Norge.

Alle pasienter fra SPR1NT studien som mottok pre-symptomatisk behandling med OA, var i live og hadde ikke behov for permanent støtte for å puste etter om lag 10 måneders oppfølging. Siste gang det ble publisert data fra studien var mange pasienter enda så unge at man ikke kunne forvente at de skulle ha

lært seg å sitte, stå eller gå selvstendig, men en del av de eldre pasientene hadde oppnådd disse motoriske milepælene.

I STR1VE-US og START studiene observerte man en betydelig effekt av OA hos pasienter som startet behandling etter symptomutbrudd. De fleste pasientene som hadde fått terapeutisk dose med OA i studiene (18/22 og 12/12) var i live og uten behov for permanent støtte for å puste ved 18 måneders alder eller etter 24 måneders oppfølging. Mens man ikke forventer at noen pasienter uten behandling vil kunne klare å sitte selvstendig, klarte etter hvert 14/22 og 9/12 barn behandlet med OA å sitte selvstendig ≥ 30 sekunder, og noen klarte også etter hvert å stå eller gå med eller uten støtte. 10 av 12 barn som mottok terapeutisk dose av OA i START studien, gikk inn i den åpne oppfølgingsstudien LT-001. Fire av 10 pasienter startet på et tidspunkt her behandling med nusinersen. Den Europeiske Legemiddelmyndigheten (EMA) har vurdert at slik sekvensiell oppstart av nusinersen, kanskje kan skyldes at forventningene til effekt av OA ved symptomatisk oppstart av behandling ikke ble møtt, og at man derfor ønsket å forsøke etterfølgende behandling med nusinersen. Ifølge norske klinikere vil man per i dag ikke starte behandling med både OA og nusinersen for norske pasienter, ettersom det per i dag ikke foreligger evidens for at dette vil gi en mereffekt av klinisk betydning.

Mens det er særlig viktig at pasientene med to eller tre SMN2 kopier kommer raskt i gang med behandling, siden de tidlig i livet taper en betydelig mengde motornevroner, vil andre pasienter med flere kopigener ofte tape motornevroner saktere. Dersom nyfødtscreening innføres, anbefales det foreløpig å ikke behandle pasienter med fire eller flere SMN2 kopier like etter at de er født, man vil heller følge disse pasientene med fire eller flere kopigener godt opp i helsetjenesten, slik at man tidlig ved tegn på symptomer raskt kan starte behandling. Det vil per i dag ikke være aktuelt å behandle pasienter med fire eller flere kopigener, samt pasienter eldre enn seks måneder med OA. Studieprogrammet for OA inkluderte kun pasienter med to eller tre SMN2 kopier, samt pasienter yngre enn seks måneder, og effekt og sikkerhet av OA er kun kjent hos denne pasientgruppen.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. For pasienter med SMA type 1 og to SMN2 kopier, har Legemiddelverket tidligere beregnet et absolutt prognosetap på 71 QALY. Dette estimatet var basert på standardbehandlingen som ble gitt før nusinersen ble innført som behandling i spesialisthelsetjenesten. Dagens standardbehandling med nusinersen medfører en reduksjon i APT. Legemiddelverket mener imidlertid at SMA type 1 og 2 SMN2 kopier fortsatt vil være forbundet med et høyt APT.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Det er høye kostnader forbundet med behandling av OA og nusinersen. Legemiddelkostnadene utgjør de største kostnadene. På grunn av mangelfull dokumentasjon som gjør det mulig å konkludere relativ effekt av OA i forhold til nusinersen, er den helseøkonomiske vurderingen avgrenset til en kostnadssammenligning. I kostnadsanalysen er det presentert resultater som viser tidspunktet for når

kostnadene ved behandling med OA og nusinersen går i null. Det er vanskelig å sammenligne disse kostnadene da OA er en engangsbehandling mens nusinersen er en kontinuerlig livslang behandling. Tidspunktet for når kostnadene går i null vil derfor være avhengig av hvor mange pasienter som avslutter behandling med nusinersen og hvor lenge de står på behandlingen. Erfaringer fra behandling med nusinersen i Norge siden 2018 viser at ingen pasienter inntil nå har avsluttet behandling utenom ved dødsfall. Hvordan dette vil utvikle seg over tid er imidlertid fortsatt meget usikkert. Kostnadsanalysen inkluderer legemiddelkostnader, kostnader forbundet med administrasjon av legemidlene samt oppfølgingskostnader av pasientene. Resultatene viste at kostnadene ved behandling av OA og nusinersen vil gå i null etter ca. 9 år dersom man ikke tar hensyn til at pasienter vil avslutte behandling med nusinersen. Dersom man antar at en pasient avslutter behandling hvert andre og hvert femte år vil tidspunktet for når kostnadene går i null bli henholdsvis ca. 10,5 og ca. 9,5 år. Resultatet av kostnadsanalysen er antatt og ikke påvirkes av om det innføres nyfødtscreening av SMA i Norge

Legemiddelprisene for OA og nusinersen vil ha stor betydning for resultatene av kostnadsanalysen. I kostnadsanalysen er legemiddelprisene basert på AUP eks mva. Det foreligger imidlertid en konfidensiell rabattert pris på nusinersen, mens prisforhandlinger vedrørende OA er pågående. Resultatene fra kostnadsanalysen vil derfor bli oppdatert og presentert i et separat prisnotat fra LIS når de endelige konfidensielle prisene for begge legemidlene foreligger.

Kostnader forbundet med støttebehandling av pasienter med SMA er ikke inkludert de kostnadsanalysen fordi det antas sammenlignbar klinisk effekt av OA og nusinersen. Kostnadene relatert til støttebehandling vil derfor bli lik i begge behandlingsoveralternativene, og vil derfor ikke påvirke resultatet. Foreløpige data fra et tysk pilotprosjekt viser imidlertid at pre-symptomatisk oppstart av behandling med nusinersen kan gi betydelige besparelser i utgifter til støttebehandling ved SMA, men det er enda ikke kjent hvordan disse utgiftene vil være i et lengre tidsperspektiv. Legemiddelverket antar at tilsvarende besparelser vil være overførbart til pre-symptomatisk behandling med OA.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Om lag 7 nye pasienter diagnostiseres årlig med SMA i Norge. Samtlige av disse kan være aktuelle for behandling med nusinersen, egne kriterier foreligger. Hvor mange pasienter som er aktuelle for OA avhenger av om nyfødtscreening innføres eller ikke. Dersom nyfødtscreening og pre-symptomatisk oppstart av behandling innføres, vil om lag seks pasienter årlig være aktuelle for behandling, dette er pasienter med to eller tre SMN2 kopier. Pre-symptomatisk oppstart av behandling med OA er forventet å absorbere at om lag fire pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med OA etter symptomutbrudd, dette vil være pasienter med SMA type 1 som er yngre enn seks måneder. Denne metodevurderingen omhandler eventuell innføring av behandling med OA i spesialisthelsetjenesten, og budsjettkonsekvensene som er derfor avgrenset til denne problemstillingen. Det er ikke Legemiddelverkets ansvarsområde å vurdere de totale budsjettkonsekvensene ved å inkludere screening for SMA i nyfødtscreening programmet.

Ved symptomatisk behandlingsstart antas det at 4 pasienter vil være aktuelle for behandling med OA. Budsjettkonsekvensene ved å innføre OA for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett og for spesialisthelsetjenesten totalt er da beregnet til henholdsvis ca. 28,5 millioner NOK og ca. 26,5 millioner NOK i det femte året når legemiddelpriser er basert på AUP inkl mva. Det første året vil utgiften være høyere, ca. 63 millioner NOK. Dette skyldes at Zolgensma er en engangsbehandling mens Spinraza ikke er det.

Ved pre-symptomatisk behandlingsstart antas det at 6 pasienter vil være aktuelle for behandling med OA. Budsjettkonsekvensene ved å innføre OA for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett og for spesialisthelsetjenesten totalt er da beregnet til henholdsvis ca. 38 millioner NOK og ca. 35 millioner NOK i det femte året når legemiddelpriser er basert på AUP inkl mva.

Fordelingen av antall pasienter som får behandling med OA og nusinersen ved en eventuell innføring av OA vil påvirke budsjettkonsekvensene. Antagelser om hvor mange og hvor ofte pasienter vil avslutte behandling med nusinersen vil også kunne påvirke budsjettkonsekvensene.

Budsjettkonsekvensene med legemiddelpriser basert på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl mva) vil bli presentert i et separat prisnotat fra LIS.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Effekten av OA er undersøkt i enkeltarmede studier med få inkluderte pasienter. Det foreligger per i dag begrenset med resultater fra disse, og det er ukjent hvor lenge behandlingen vil ha effekt. Man håper at effekten vil vare i årevis slik at pasientene lever lenge og med god livskvalitet. Alder og symptombyrde ved oppstart påvirker effekten.

Det er også usikkert hvor lenge pasienter som starter behandling med nusinersen vil ha terapeutisk effekt, og også hvor lenge de vil fortsette å motta behandlingen. Dette medfører at det er stor usikkerhet rundt hva de samlede legemiddelutgiftene for nusinersen vil være. Norske klinikere mener at igangsatt behandling vil fortsette i årevis, men mener det er vanskelig å anta en spesifikk behandlingens lengde.

Dersom man antar at pasienter som mottar OA ikke også vil motta nusinersen på et senere tidspunkt i livet, vil de samlede legemiddelutgiftene for OA her være konkluderbare ut ifra at dette er en engangsbehandling. De samlede legemiddelutgiftene knyttet til OA vil heller ikke påvirkes av om behandlingen startes pre- eller post-symptomatisk. Man vet fra det kliniske studieprogrammet til OA og fra amerikanske real world data at noen pasienter har mottatt både OA og nusinersen, men norske klinikere mener at slik bruk ikke er aktuell per i dag i Norge, blant annet fordi det ikke er vist mer effekt av å behandle samme pasient med begge legemidlene. Klare kriterier for bruk av OA og nusinersen kan redusere usikkerheten rundt størrelsesordenen av budsjettkonsekvensene for behandling med disse legemidlene.

Dersom nyfødtscreening innføres, vil man foreløpig ikke anbefale å behandle SMA-pasienter med fire eller flere SMN2 kopier like etter at de er født, man vil heller følge disse pasientene godt opp i helsetjenesten, slik at man tidlig ved tegn på symptomer raskt kan starte behandling. Per i dag fokuserer man på at det er særlig viktig at SMA-pasienter som har to eller tre kopigener kommer raskt i gang med behandling, fordi disse pasientene tidlig taper en betydelig mengde motornevroner. Det antas at nyfødtscreening kan føre til at man oppdager et par ekstra pasienter med SMA og fire SMN2 kopier per år som vil være aktuelle for behandling med nusinersen, med de legemiddelutgiftene det innebærer. Oppstart av behandling på riktig tidspunkt kan gi optimal behandling og samtidig kontroll legemiddelutgiftene. Det antas at det også for disse pasientene vil være nyttig å starte behandlingen kort tid etter symptomutbrudd, og at nyfødtscreening vil kunne bidra til at pasientene får behandlingen tidligere enn i dag. For pårørende kan det være en psykisk belastning med en «vent-og-se»-tilnærming. Klare oppstarts kriterier for behandling er anbefalt også her.

For denne saken som er komplisert og fremdeles har mange faktorer som bidrar til usikkerhet, har Legemiddelverket valgt å presentere etter hvor lang tid behandlingstkostnadene for OA og nusinersen vil være like store. Tilsvarende metode ble benyttet og innsendt av Novartis for vurderinger av kostnader i forbindelse med pre-symptomatiske pasienter. Legemiddelverket har imidlertid justert kostnader relatert til administrasjon av legemidlene og også inkludert oppfølgingskostnader for pasientene.

Statens legemiddelverk, 29-01-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Reidun Os Husteli
Kristian Samdal
Ania Urbaniak

REFERANSER

1. EMA. Preparatomtale for Zolgensma. 2020.
2. EMA. Assessment report for Zolgensma. 2020.
3. 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.
4. Vill K. et al. One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2019;503-15.
5. EMA. Assessment Report for Spinraza. 2017.
6. 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.
7. 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.
8. Singh N. N. et al. How the discovery of ISS-N1 led to the first medical therapy for spinal muscular atrophy. *Gene Therapy*. 2017;24:520-6.
9. Singh R. N. SNN. Mechanism of Splicing Regulation of Spinal Muscular Atrophy Genes. *Adv Neurobiol*. 2018;20:31-61.
10. EMA. Preparatomtale for Spinraza. 2020.
11. Hocquemiller M. et al. Adeno-Associated Virus-Based Gene Therapy for CNS Diseases. *Hum Gen Ther*. 2016;27:478-96.
12. NHS. Risdiplom. In: *Specialist Pharmacy Service*, editor. 2020.
13. Legemiddelverket. Hurtig metodevurdering av nusinersen (Spinraza) ved behandling av spinal muskelatrofi (SMA). ID2017_001. 2017.
14. De Sanctis R. et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2016;26(11):754-9.
15. Kolb S. J. et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2016;3:132-45.
16. De Regionale Helseforetakene. Kriterier for behandling med nusinersen (Spinraza®) for barn (0–18 år). 2018.
17. Kirschner J. et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *European Journal of Paedric Neurology*. 2020.
18. Glascock J. et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2018:145-58.
19. IQWiG. Neugeborenen screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie. 2020.
20. Vill K. et al. Newborn Screening for SMA - Results After Two Years of a Large Pilot Project. Preliminary Report to be updated. 2020.
21. NICE. Single Technology Appraisal. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [ID1069]. 2019.
22. Castro D, M. Farrar, R. Finkel, M. Tulinius, K. Krossschell, K. Saito, Y. Zhang, I. Bhan, W. Farwell and S. Reyna Longer - term Assessment of the Safety and Efficacy of Nusinersen for the Treatment of Infantile - Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): An Interim Analysis of the SHINE Study. Presented at AAN2018.2018.

23. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering av nusinersen (Spinraza) ved behandling av spinal muskelatrofi (SMA). 2017.
24. Mercuri E. et al. Motor Milestone Achievement and Maintainance in Infants and Children Treated With Nusinersen: Integrated Data From the SHINE Study. SMA Europe - 2nd International Scientific Congress on Spinal Muscular Atrophy; Evry France2020.
25. Finkel R. et al. Nusinersen in infantile-onset spinal muscular atrophy: results from longer-term treatment from the open-label SHINE extension study. nmd-journal.com. 2020:P.266.
26. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. The New England journal of medicine. 2017;377(18):1713-22.
27. Rootwelt T. "Clinical expert interview: treatment of SMA in Norway." 2019.
28. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. 2017;377(18):1723-32.
29. Castro D, Farrar M, Finkel R, Tulinius M, Krossschell K, Saito K, et al. Longer - term Assessment of the Safety and Efficacy of Nusinersen for the Treatment of Infantile - Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): An Interim Analysis of the SHINE Study. Presented at AAN2018. 2018.
30. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [ID1069], Committee Papers. 2018.
31. NICE HTA of Spinraza. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588/documents/committee-papers>.
32. Nye metoder. Kriterier for behandling med nusinersen (Spinraza®) for barn. 2018.
33. IQWiG. Neugeborenencreening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. S18-02. 2020.
34. Avexis CRS START. Clinical study report. START. Phase I gene transfer clinical trial for spinal muscular atrophy type 1 delivering AVXS-101. 2018.
35. AveXis CRS STRIVE-US. Clinical study report. STRIVE-US. Phase III gene transfer clinical trial for spinal muscular atrophy type 1 delivering AVXS-101. 2018.
36. IQWiG. Neugeborenencreening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2020.
37. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. Neuromuscular disorders : NMD. 2019;29(11):842-56.
38. Audic F. et al. Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: a French real-life observational study. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2020;15.
39. Klug C. et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2016;11.
40. Glanzman A. M. et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. Neuromuscul Disord. 2011;20:155-61.

41. Müller-Felber W. et al. Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy and 4 SMN2 Copies through Newborn Screening – Opportunity or Burden? *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2020:109-17.

APPENDIKS 1 MÅLEMETODER FOR MOTORISK FUNKSJON

Endpoint	Description	Patient Population
Motor Milestones (HINE Section 2) (36)	<ul style="list-style-type: none"> Measures functional ability and achievement of motor milestones. Consists of three sections: <ul style="list-style-type: none"> Neurological examination (postures, cranial nerve function, reflexes, tone, and movements) Development of motor function (head control, sitting, voluntary grasping, rolling, crawling, and walking) State of behavior (consciousness, social orientation, and emotional state) The overall score ranges from 0-78. At 9 or 12 months, the scores ≥ 73 are regarded as optimal. Healthy-term infants should have a median score ≥ 67 at 3 months and ≥ 70 at 6 months. 	Presymptomatic and infantile onset
Motor Milestones (WHO criteria) (65)	<ul style="list-style-type: none"> Evaluates windows of achievement for 6 gross motor milestones (sitting without support, standing with assistance, hands-and-knees crawling, walking with assistance, standing alone, and walking alone) that are expected to be attained by 24 months of age in healthy children. 	Presymptomatic and later onset
CHOP INTEND (66)	<ul style="list-style-type: none"> Measures motor function via 16 different items, which capture neck, trunk, proximal, and distal limb strength. Scored from 0 (least function) to 4 (most function) for each of the 16 items. Validated as part of a multicenter natural-history study and found to reflect measures of disease severity such as number of <i>SMN2</i> copies and respiratory support needed. 	Presymptomatic and infantile onset
HFMS (67, 68)	<ul style="list-style-type: none"> Expanded version of the original 20-item HFMS that incorporates 13 items from the Gross Motor Function Measure assessment. Consists of 33 items investigating the child's ability to perform various activities. Each activity (item) is scored on a 3-point system, with a score of 2 for "performs without modification," 1 for "performs with modification/adaptation," and 0 for "unable to perform." The total score can range from 0 (if all the activities failed) to 66 (if all the activities are achieved). A clinically meaningful change was estimated to be a 3-point change in the modified HFMS at 6 months in a multicenter phase 2 trial of L-carnitine and valproic acid in patients with SMA Type II or III. 	Later onset (Types II and III)
ULM (69)	<ul style="list-style-type: none"> An outcome measure specifically developed to assess upper limb functional abilities in patients with SMA, including young children and patients with severe contractures in the lower limbs, in whom the possibility to detect functional changes, such as rolling or long sitting, is limited. Consists of 9 upper limb performance items that are reflective of activities of daily living (e.g., raise a can to mouth as if drinking, take a coin and place it in a box, and remove the lid of a container). The total score ranges from 0-18, with higher scores indicating greater functional abilities. An increase of ≥ 2 in the ULM is considered to represent a clinically meaningful improvement (70). Quickly administered and has been evaluated in patients with SMA from 30 months to 27 years of age. 	Later onset (Types II and III; nonambulatory patients only)
Revise ULM (71)	<ul style="list-style-type: none"> Revised version of the ULM Consists of 20 upper limb performance items 	Later onset (Types II and III; nonambulatory patients only)

Endpoint	Description	Patient Population
6MWT (72, 73)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ An objective evaluation of functional exercise capacity that measures the maximum distance a person can walk in 6 minutes over a 25-meter linear course. ▪ Detects physiological fatigue in ambulatory patients with SMA as demonstrated by a 17% decrease in gait velocity from the first minute to the last. ▪ Has been used in assessment of function and has been accepted by regulatory agencies as a clinically meaningful endpoint in other neurologic disorders. ▪ Has been found to be reliable in other pediatric disorders and in healthy children. Demonstrates good test-retest reliability and is sensitive to change. 	Later onset (Types II and III; ambulatory patients only)

6MWT = 6-Minute Walk Test; CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HFMS = Hammersmith Functional Motor Scale; HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination; ULM = Upper Limb Module; WHO = World Health Organization.

Figur 17 Målemetoder for motorisk funksjon (23)

I tabellen på neste side vises skjema for CHOP-INTEND (40)

The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders

CHOP INTEND

Name: _____ Diagnosis: _____ Gestational age: _____ weeks

Medical Record Number: _____ Date of Birth: _____ Age _____

Date of Evaluation: ___/___/___ Time of evaluation: _____ Time since last feeding:

Current health: Good health URI Other illness : _____ Recent surgery : _____

Feeding support: None Nasogastric Tube Gastrostomy Tube

Respiratory support: None BiPAP for _____ hours/day _____ Time off BiPAP at testing _____

	Position	Test Procedure	Graded Response		Score	
1 Spontaneous movement (Upper extremity)	Supine	<u>Observe throughout testing</u> May unweight limb or stimulate infant to facilitate response	Antigravity shoulder movement (achieves elbow off surface)	4	L R	Best side: Brazelton State:
			Antigravity elbow movement (achieves hand and forearm off surface)	3		
			Wrist movement	2		
			Finger movement	1		
			No movement of limbs	0		
2 Spontaneous movement (Lower extremity)	Supine	<u>Observe throughout testing</u> May unweight limb or stimulate infant to facilitate response	Antigravity hip movement (achieves feet and knees off surface)	4	L R	Best side: Brazelton State:
			Antigravity hip adduction/internal rotation (knees off surface)	3		
			Active gravity eliminated knee movement	2		
			Ankle movement	1		
			No movement of limbs	0		
3 Hand grip	Supine	Grip strength: place finger in palm and lift until shoulder comes off surface observe when infant loses grasp May use toy of similar diameter for older children	Maintains hand grip with shoulder off bed	4	L R	Best side: Brazelton State:
			Maintains grip with elbow off surface (shoulders on surface)	3		
			Maintains grip with forearm off surface (elbow supported on surface)	2		
			Maintains grip only with no traction	1		
			No attempt to maintain grasp	0		
4 Head in midline with visual stimulation*	Supine head midline	Visual stimulation is given with toy. If head is maintained in midline for 5 seconds: Place head in maximum available rotation and provide visual stimulation to encourage midline	Rotates from maximum rotation to midline	4	L>R R>L	Best side: Brazelton State:
			Turns head part way back to midline	3		
			Maintains midline for 5 or more seconds	2		
			Maintains midline, less than 5 seconds	1		
			Head falls to side, no attempts to regain midline	0		
5 Hip adductors	Supine, no diaper	Hips flexed and adducted Feet hip width apart and thighs parallel, knees slightly apart	Keeps knee off surface of bed > 5 sec or lifts foot off surface	4	L R	Best side: Brazelton State:
			Keeps knees off surface of bed 1-5 sec	2		
			No attempt to maintain knees off surface	0		

6 Rolling: elicited from legs*	Supine (arms at side) Keep side tested up roll away from the Side tested	1. Holding infant's lower thigh, flex hip and knee and adduct across midline bringing pelvis vertical maintain traction and <i>pause in this position.</i> 2. If infant rolls to side apply traction at a 45° diagonal to body and pause to allow infant to attempt to derotate body	When traction is applied at the end of the maneuver, rolls to prone with lateral head righting	4	To R	Best side: Brazelton State:
			Rolls through side lying into prone without lateral head righting, clears weight-bearing arm to complete roll	3	To L	
			Pelvis, trunk and arm lift from support surface, head turns and rolls onto side, arm comes thru to front of body	2		
			Pelvis and trunk lift from support surface and head turns to side. Arm remains behind trunk	1		
			Pelvis lifted passively off support surface.	0		
7 Rolling: elicited from arms*	Supine (arms at side) Keep side tested up roll away from the Side tested	1. Hold infant at the elbow move toward opposite shoulder maintain traction on limb and <i>pause with the shoulders vertical</i> allow infant to derotate 2. if the pelvis achieves vertical continue to provide traction	Rolls to prone with lateral head righting	4	To R	Best side: Brazelton State:
			Rolls into prone without lateral head righting; must clear weight-bearing arm completely to finish roll	3	To L	
			Rolls onto side, leg comes thru and adducts, <i>bringing the pelvis vertical</i>	2		
			Head turns to side and shoulder and trunk lift from surface	1		
			Head turns to side; body remains limp or shoulder lifts passively	0		
8 Shoulder and elbow flexion And horizontal abduction	Side-lying with upper arm at 30° of shoulder extension and elbow flexion and supported on body (restrain lower arm if needed)	Prompt reach for a toy presented at arms length at shoulder level (may provide stimulation and <i>observe spontaneous movement</i>)	Clears hand from surface with antigravity arm movement	4	L R	Best side: Brazelton State:
			Able to flex shoulder to 45 degrees, without antigravity arm movement	3		
			Flexes elbow after arm comes off body	2		
			Able to get arm off body	1		
			No attempt	0		
9 Shoulder flexion & Elbow flexion	Sitting in lap or on mat with head and trunk support (20° recline)	Present stimulus at midline and at shoulder level at arms length (may provide stimulation and <i>observe spontaneous movement</i>)	Abducts or flexes shoulder to 60 degrees	4	L R	Best side: Brazelton State:
			Abducts or flexes shoulder to 30 degrees	3		
			Any shoulder flexion or abduction	2		
			Flexes elbow only	1		
			No attempt to lift arm	0		
10	Sitting in lap or over edge of mat with head and trunk support (20° recline) thigh horizontal to ground	Tickle plantar surface of foot Or gently pinch toe	Extends knee to > 45 degrees	4	L R	Best side: Brazelton State:
			Extends knee 15 to 45 degrees	2		
			Any visible knee extension	1		
			No visible knee extension	0		

11 Hip flexion and foot dorsiflexion	Hold infant against your body with legs free, facing outward. Support at the abdomen with the child's head resting between your arm and thorax	Stroke the foot or pinch the toe	Hip flexion or knee flexion > 30 ⁰	4	L R	Best side: Brazelton State:
			Any hip flexion or knee flexion	3		
			Ankle dorsiflexion only	2		
			No active hip, knee or ankle motion	0		
12 Head control*	Sitting with support at the shoulders and trunk erect	Place the infant in ring sit with head erect and assistance given at the shoulders (front and back). <i>(may delay scoring a grade of 1 and 4 until end of test)</i>	Attains head upright from flexion and turns head side to side	4		Score: Brazelton State:
			Maintains head upright for >15 sec (for bobbing head control score a 2)	3		
			Maintains head in midline for >5 sec. with the head tipped in up to 30 ⁰ of forward flexion or extension	2		
			Actively lifts or rotates head twice from flexion within 15 seconds (do not credit if movement is in time with breathing)	1		
			No response, head hangs	0		
13 Elbow flexion Score with item 14	Supine	Traction response: pull to sit extend arms at 45 degree angle, to point of nearly lifting head off surface	Flexes elbow	4	L R	Best side: Brazelton State:
			Visible biceps contraction without elbow flexion	2		
			No visible contraction	0		
14 Neck Flexion Score with item 13	Supine	Traction response: hold in neutral proximal to wrist and shoulder at 45 ⁰ , <i>to point of nearly lifting head off surface</i>	Lifts head off bed	4		Score: Brazelton State:
			Visible muscle contraction of SCM	2		
			No muscle contraction	0		
15 Head/Neck Extension (Landau)	Ventral suspension: Prone, held in one hand upper abdomen	Stroke along the spine from neck to sacrum. The coronal axis of the head when parallel to the bed surface = 0 degrees (horizontal)	Extends head to horizontal plane or above	4		Score: Brazelton State:
			Extends head partially, but not to horizontal	2		
			No head extension	0		
16 Spinal Incurvation (Galant)	Ventral suspension: Prone, held in one hand upper abdomen	Stroke Right then Left throacolumbar paraspinals or tickle abdomen or foot or tilt in infants with integrated Galant For infant over 10 kg knees and head may touch	Twists pelvis towards stimulus off axis	4	L R	Best side: Brazelton State:
			Visible paraspinal muscle contraction	2		
			No response	0		
Total score, best score on each side for each item (maximum 64 points):						

APPENDIKS 2 KRITERIER FOR BEHANDLING MED NUSINERSEN



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.

APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER

Generelle vurderinger:

Om lag sju pasienter diagnostiseres årlig med SMA i Norge. Om lag fire pasienter (60 %) kan årlig være aktuelle for behandling med OA etter symptomutbrudd. Dersom nyfødtscreening og pre-symptomatisk oppstart av behandling innføres vil om lag seks pasienter årlig (pasienter med to eller tre SMN2 kopier) være aktuelle for behandling med OA. Pre-symptomatisk oppstart av behandling med OA er altså forventet å absorbere samtlige pasienter aktuelle for oppstart etter symptomutbrudd.

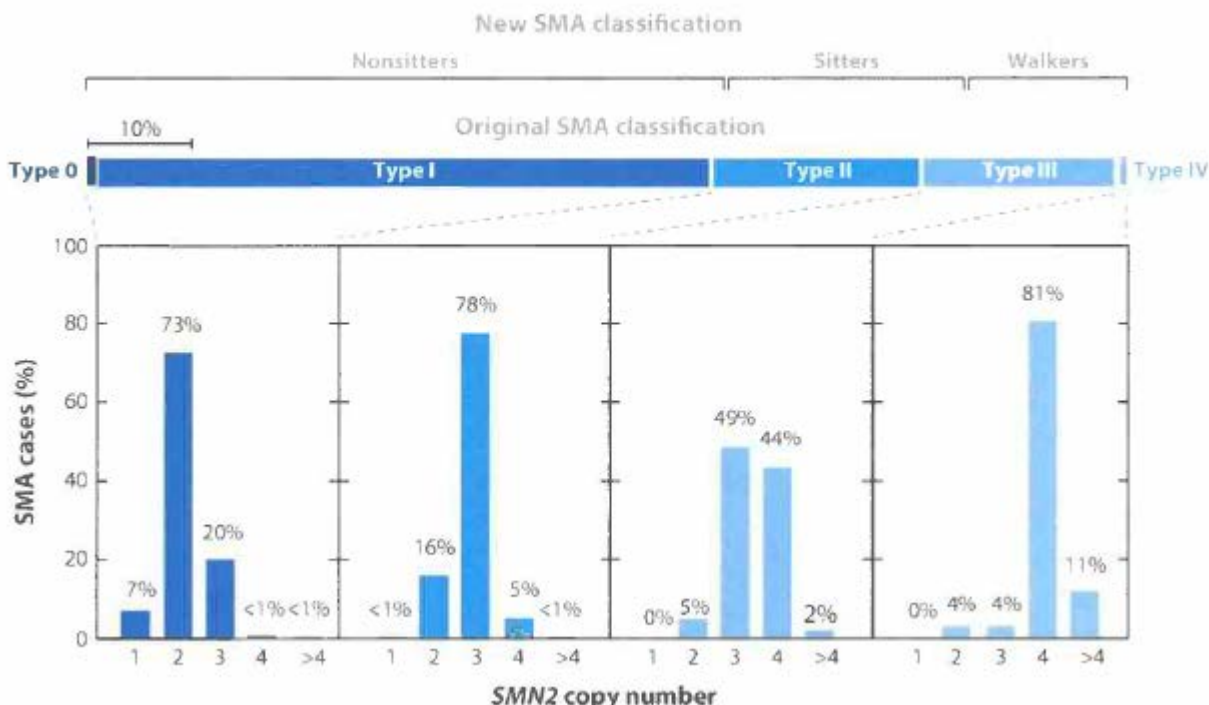
Ettersom OA innebærer en engangs legemiddelkostnad vil ikke de akkumulerte legemiddelutgiftene påvirkes av når behandlingen startes. For nusinersen som gis kontinuerlig vil det tilkomme ytterligere legemiddelutgifter dersom oppstart framskyndes fra symptomatisk oppstart og til pre-symptomatisk oppstart. Pre-symptomatisk oppstart av behandling vil samtidig kunne redusere behovet for BSC. De følgende avsnittene utgreier vurderinger rundt pasientantall og kostnader nærmere.

Pasientantall ved nyfødtscreening

Av pasientene som gis en alvorlig SMA diagnose er fordelingen:

- 60 % type 1 (symptomdebut <6 måneders alder),
- 30 % type 2 (symptomdebut 6-18 måneders alder) og
- 10 % type 3 (symptomdebut 1,5-10 års alder) (18).

SMA type 0 (1 kopi av SMN2) er svært sjelden med en fordeling på om lag 3 % av tilfellene i en kilde (4).



Figur 18 Sammenheng mellom antall SMN2 gen-kopier og fenotype (7)

I den tidligere omtalte tyske pilot studien for nyfødtscreening (20) fant man etter en toårsperiode følgende distribusjon av SMN2 kopier hos 43 SMA-pasienter:





















Tabell 34 Distribusjonen av antall SMN2 kopier blant 43 tyske SMA pasienter identifisert ved nyfødtscreening (20)


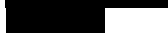














	2 x SMN2 kopier	3 x SMN2 kopier	≥4 SMN2 kopier
Prosentandel pasienter	39,5 %	21 %	39,5 %

Per i dag foreligger det ikke et nasjonalt program for nyfødtscreening. Det er heller ikke systematisk testing av nære slektninger av pasienter med SMA, men testing av nyfødte slektninger blir gjort og ifølge klinikere er terskelen for testing av søsken nå lav

Pre-symptomatisk sammenlignet med symptomatisk oppstart vil for komparator nusinersen kunne føre til endret behandlingstid; både påvirket av tidligere oppstart og levealder som kan øke ved bedre effekt. For den aktuelle populasjonen er forventet behandlingstid med nusinersen usikker både ved pre-symptomatisk og symptomatisk behandlingstid.

Tabellene under viser fordeling av nye pasienter per år i norsk klinisk praksis, fordelt etter alder ved symptomstart og antall SMN2 kopier. Tabellene er basert på OUS sin oversikt (per primo oktober 2020) over nydiagnostiserte pasienter etter at nusinersen ble tatt i bruk i 2017.

	Symptom-debut ≤ 6 mnd alder	Symptom-debut 6-18 mnd alder	Symptom-debut 18 mnd-3 års alder	Symptom-debut 3-18 års alder	Symptom-debut voksen alder
Årlig antall pasienter som diagnostiseres med SMA	2017:  2018:  2019:  2020: 	   	   	   	   

	1 x SMN2 kopi	2 x SMN2 kopier	3 x SMN2 kopier	≥4 SMN2 kopier
Årlig antall pasienter som diagnostiseres med SMA	   	2017:  2018:  2019:  2020: 	   	   

Klinikere Legemiddelverket har konferert forventer ikke at flere pasienter med to eller tre SMN2 kopier vil diagnostiseres dersom nyfødtscreening tas i bruk, men de vil få en tidligere genetisk diagnose. Dette betyr

at om lag 6 pasienter årlig vil diagnostiseres med SMA og to eller tre SMN2 kopier, og dermed være aktuelle for behandling med OA dersom nyfødtscreening innføres.

Nyfødtscreening vil føre til at antallet pasienter med fire eller flere SMN2 kopier identifiseres tidligere enn i dag. Tall fra det tyske pilotprosjektet og Norge må tolkes med forsiktighet ettersom det er meget små tall. I den tyske pilotstudien for nyfødtscreening ble 39,5 % pasienter diagnostisert med 2 SMN2 kopier, mens tilsvarende i Norge [redacted] pasienter. Videre ble henholdsvis 21 % og 39,5 % av de tyske pasientene diagnostisert med 3 og 4 SMN2 kopier, noe som skiller seg fra de norske tallene. Siden 2017/2018 har [redacted] blitt henvist med symptomdebut i aldersgruppen 3-18 år (SMA type 3), altså det tidsrommet hvor pasienter med 4 SMN2 kopier vanligvis får symptomdebut. I Norge ble [redacted] diagnostisert med 3 SMN2 kopier, og [redacted] med 4 kopier, dette kan skyldes at det er en forsinkelse i diagnostiseringen av pasienter med SMA type 3 og at det er få hendelser slik at det vil være variasjon over tid. En mulig forklaring kan også være at insidensen av pasienter med 4 SMN2 kopier er høyere enn man tidligere har antatt (19).

Dersom nyfødtscreening innføres, vil man per i dag ikke starte pre-symptomatisk behandling med OA eller nusinersen for andre pasienter enn de som har to eller tre SMN2 kopier, og det er forventet at antallet norske pasienter over tid er stabilt i denne gruppen, selv om den prosentvise andelen i forhold til pasienter med fire kopier kan endre seg.

Dersom man noe forenklet antar at alle pasientene med to eller tre SMN2 kopier vil ha symptomdebut før tre års alder, og at man vil monitorere og avvente behandling for pasienter med fire SMN2 kopier, kan man regne på hvor mye legemiddelutgiftene til nusinersen vil øke ved å innføre nyfødtscreening. Legemiddelverket har beregnet at man med nyfødtscreening/oppstart av behandling ved to ukers alder, og kun nusinersen tilgjengelig som behandlingsalternativ, årlig vil administrere [redacted] = 15 flere (vedlikeholds)doser med nusinersen til barn ≤ 3 år. Til sammenligning ble det i 2019 solgt 209 pakninger av nusinersen. Beregningene er gjort med følgende forutsetninger: Om lag [redacted] barn vil årlig diagnostiseres med to SMN2 kopier, disse pasientene mottar i dag nusinersen ved tre måneders alder, men ved nyfødtscreening vil de starte behandling ved to ukers alder. Det vil si at nyfødtscreening fører til at det det første leveåret vil gis om lag to ekstra nusinersen (vedlikeholdsdoser) til disse [redacted]. Dersom man antar at barna med SMA type 3 gjennomsnittlig får en diagnose ved 12 måneders alder, vil pre-symptomatisk oppstart av behandling føre til at hvert barn mottar [redacted] doser nusinersen vedlikeholdsbehandling. Med utgangspunkt i at det årlig diagnostiseres [redacted] med SMA type 2 vil dette årlig utgjøre dette [redacted] (vedlikeholds)doser med nusinersen. I tillegg vil om lag [redacted] årlig diagnostiseres med SMA type 3a (symptomdebut mellom 18 måneder og tre års alder), og også disse barna mottar i dag nusinersen. Dersom man beregner at disse barna startet behandling ved 27 måneders alder, vil pre-symptomatisk oppstart føre til at det årlig gis [redacted] nusinersen doser.

I tillegg til at det vil gis om lag 15 ekstra årlige doser nusinersen ved pre-symptomatisk oppstart hos pasienter med to eller tre SMN2 kopier, kan det tenkes at oppstart av behandling hos pasienter med fire SMN2 kopier også framskyndes noe, ettersom man vil monitorere for og trolig identifiseres symptomer hos disse pasientene tidligere enn hva som er tilfelle i dag. Det er vanskelig å skulle si noe om hvor mange

ekstra doser dette til innebære, ettersom både pasientantall og forventet oppstartstidspunkt er usikkert. Det vil også være viktig med klare kriterier for oppstart som man klarer å etterleve i denne gruppen.

Dersom man behandler med OA, er dette en engangskostnad som ikke påvirkes av om administrasjonstidspunktet er pre-symptomatisk eller symptomatisk. Hovedvekten av pasientene vil med OA motta pre-symptomatisk behandling, ettersom pasienter over seks måneder/13,5 kg per i dag ikke er aktuelle for denne behandlingen.

Dersom nyfødtscreening innføres, vil man altså foreløpig ikke anbefale å starte behandling av SMA-pasienter med fire eller flere SMN2 kopier like etter at de er født, man vil heller følge disse pasientene godt opp i helsetjenesten, slik at man tidlig ved tegn på symptomer raskt kan starte behandling. Per i dag fokuserer man på at det er særlig viktig at SMA-pasienter som har to eller tre kopigener kommer i gang med behandlingen før symptomene har oppstått. Det kan også tenkes at noen flere pasienter med fire SMN2 kopier identifiseres ved nyfødtscreening, sammenlignet med hvor mange pasienter som diagnostiseres i norsk klinisk praksis i dag. I Tyskland hvor man nå har noe erfaring med nyfødtscreening, har man foreløpig ikke rutinemessig startet pre-symptomatisk behandling med nusinersen, men heller fulgt en vent-og-se tilnærming slik som foreslått for norsk klinisk praksis. Erfaringer fra Tyskland er at pårørende kan oppleve det som en stor psykologisk belastning å jevnlig skulle ta med barnet sitt for å evaluere om behandling med Spinraza skal startes eller ikke (41). Pasienter med fire SMN2 kopier utvikler oftest SMA type 3 med symptomutbrudd mellom tre og 10 års alder, og i mindre grad mer alvorlig (type 2) eller mindre alvorlig (type 4) sykdom. Legemiddelverket antar at pasienter med fire SMN2 kopier som monitoreres med vent-og-se oppfølging heller tidlig enn sent vil starte behandling med nusinersen. Det antas at det også for disse pasientene vil være nyttig å starte behandlingen kort tid etter symptomutbrudd, og at nyfødtscreening vil kunne bidra til at pasientene får behandlingen tidligere enn i dag.

VEDLEGG 1 KOMMENTAR FRA NOVARTIS GENE THERAPIES

Statens legemiddelverk har, etter vår mening, utarbeidet en grundig rapport og kommet med mange saklige og omfattende vurderinger. Spesielt positivt er at Legemiddelverket gjennomgående fremhever viktigheten av tidlig diagnostisering og behandlingsstart, og også belyser enkelte forhold ved å innføre nyfødtscreening for SMA. Samtidig belyser rapporten noen generelle utfordringer knyttet til gjeldende praksis for metodevurderinger av avanserte terapier, og svært sjeldne tilstander for små pasientgrupper med høy alvorlighetsgrad.

SMA som del av nyfødtscreening

Novartis ønsker å ytterligere fremheve viktigheten av raskt å inkludere SMA i nyfødtscreeningen. I dag blir barna diagnostisert først når symptomene debuterer, og da kan det irreversible tapet av motoriske nerveceller allerede være omfattende. Ved å utvide nyfødtscreeningen til også å inkludere SMA, vil behandling kunne startes mye tidligere slik at det fulle potensialet av behandling kan tas ut og at flere barn vil kunne få et bedre liv. I tillegg vil kostnadene for samfunnet reduseres som følge av mindre behov for støttebehandling og omsorgstjenester.

Effektdokumentasjon og relativ effekt for Zolgensma sammenlignet med Spinraza

Effekten av Zolgensma hos pre-symptomatiske pasienter og pasienter diagnostisert med SMA type 1, er godt dokumentert og betydelig. Utfallsmålene i studiene er sterkt relatert til pasientenes livskvalitet, da de, i tillegg til overlevelse, inkluderer motoriske ferdigheter som å kunne gå og stå, i tillegg til evnen til å kunne snakke og svelge.

Legemiddelverket mener at datagrunnlaget ikke er tilstrekkelig for å kunne konkludere noe om Zolgensmas effekt sammenlignet med Spinraza. Den usikkerheten Legemiddelverket påpeker, skyldes at Zolgensma-studiene er en-armede, og at en indirekte sammenligning med en felles komparator ikke er mulig. Dette er en vanlig problemstilling knyttet til studier for sjeldne sykdommer. Studieprogrammet for Zolgensma ble designet før det forelå noen godkjent og bredt tilgjengelig behandling (som nusinersen) som kunne tjene som komparator. Gitt de gode resultatene fra den første kliniske studien, fremsto det som uetisk å gjøre senere studier placebo-kontrollerte. I stedet er det gjort en indirekte sammenligning med en subgruppe i Spinraza-studien som i stor grad kan sammenlignes med Zolgensma-studiens populasjon.

Resultatene av de analysene som Novartis har presentert for Legemiddelverket, tyder på klinisk viktige forskjeller mellom Zolgensma og Spinraza. Det var bl.a. en høyere andel pasienter som kunne sitte og gå i Zolgensma-armen, selv med en generøs tolkning av resultatene i Spinraza-gruppen.

De Europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) skriver i sin Assessment Report (2020 s.147) at; ***It is agreed that the data from Zolgensma assessed so far strongly suggests that the efficacy of Zolgensma in the intended patient population will exceed that of nusinersen.***

Ifølge Legemiddelverket er det utfordrende å fremskrive effektvarigheten til legemidler som gis som en engangsbehandling. Novartis vil presisere at det ikke finnes noen indikasjoner på at effekten skulle opphøre. Studier i dyremodeller av AAV vektorbasert genterapi, viser varig effekt av genterapi opp til 15 år (Sehara et al. 2017). Den første pasienten som inngikk i et studie-program for Zolgensma, fikk behandlingen i 2014. Dette er nå mer enn seks år siden, og ingen oppfølgingsdata av pasienter som har fått terapeutisk dose av Zolgensma viser tap av motoriske milepæler. Novartis har for øvrig forpliktet seg til å innhente og dele oppfølgingsdata, opp mot 15 år, for å evaluere varigheten av behandlings-effekten av Zolgensma, både i studier og via det globale SMA-registret (RESTORE).

Vurderinger knyttet til kostnader og budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket uttrykker at det har vært utfordrende å sammenligne utgiftene til en engangs-behandling som Zolgensma, med en kontinuerlig behandling som Spinraza, ettersom de ikke vet hvor lenge pasientene vil ha nytte av behandlingene. Det henvises samtidig til at norske klinikere mener at behandlingen med Spinraza vil fortsette i årevis. Legemiddelverket har presentert kostnadsanalysen som en tabell som viser at nåverdien av de to behandlingalternativene vil være lik ved år ni. Dette innebærer at å ta Zolgensma i bruk, vil medføre besparelser for hvert år etter år ni. I de helse-økonomiske analysene som Legemiddelverket ellers evaluerer, er ofte tidsperspektivet mye lenger enn 50 år. Ved å ha en så kort tidshorisont som Legemiddelverket har hatt i dette tilfellet, unnlater man å la analysen informeres av relevant informasjon om hvordan mer varige effekter påvirker den langsiktige budsjetteffekten.

Finansiering

Legemiddelverket påpeker at Zolgensma har fått betinget medisinsk godkjenning, og at EMA skal motta mer data fra studieprogrammet. Novartis mener en finansieringsordning for Zolgensma må på plass nå for å unngå at liv går tapt på grunn av en mulig feilaktig forventning om at terapien ikke skal ha varig effekt.

Konklusjon

Legemiddelverket har utarbeidet en grundig rapport, som har berørt flere av de forhold som Novartis anfører i denne kommentaren. Dette gjelder blant annet nyfødtscreening som vil føre til at behandling kan gis tidlig og få maksimal effekt.

Novartis mener alt tyder på at Zolgensma har bedre effekt enn Spinraza, og at denne konklusjonen finner støtte i EMAs assessment report.

Det bør understrekes at det ikke finnes noe som tilsier at Zolgensmas effekt skulle avtas over tid. Det er derfor relevant å ha en lang tidshorisont, da man beregner budsjettkonsekvenser av en engangsbehandling som erstatter en behandling som gis flere ganger per år i løpet av hele pasientens livstid.

Stortinget sluttet seg til prinsippene for prioritering som ligger til grunn for spesialisthelsetjenesten gjennom behandling av Prioriteringsmeldingen (NOU Meld. St. 34 (2015–2016)). Her fremholdes det at Sjeldne tilstander med høy alvorlighetsgrad der aktuell behandling gir god nytte for pasientene sett i lys av ressursbruken, vil få prioritet. Novartis mener Zolgensma representerer nettopp de tilfeller hvor Stortinget har sagt at behandling ikke må nedprioriteres fordi store placebokontrollerte studier ikke er mulig.

Vårt mål er å, sammen med myndighetene, finne en løsning som sikrer at denne lille pasientgruppen raskest mulig får tilgang til Zolgensma. Det er spesielle utfordringer knyttet til svært små pasientgrupper og engangsbehandlinger. Dette mener vi kan løses med nye, innovative betalingsmodeller. Vi vil derfor fortsette dialogen med Sykehusinnkjøp HF med sikte på å finne en bærekraft pris- og betalingsavtale.

Referanser

EMA, CHMP assessment report Zolgensma, March 26th 2020, EMA/200482/2020.

NOU Meld. St. 34 (2015-2016), Verdier I pasientens helsetjeneste, Melding om prioritering

Sehara Y, Fujimoto KI, Ikeguchi K, Katakai Y, Ono F, Takino N, et al. Persistent Expression of Dopamine-Synthesizing Enzymes 15 Years After Gene Transfer in a Primate Model of Parkinson's Disease. Hum Gene Ther Clin Dev. 2017 Jun;28(2):74-9.