

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_088: Risdiplam (Evrysdi) til
behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA)
hos barn fra 2 måneder og eldre, med en
klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type
3a SMA.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

14-10-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering (løp B) av legemiddelet risdiplam (Evrysdi) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA). Legemiddelverket har vurdert relativ effekt, sikkerhet og ressursbruk ved behandling med risdiplam i henhold til bestilling ID2021_088, og godkjent preparatomtale.

I denne metodevurderingen vurderes deler av indikasjonen i godkjent preparatomtale: risdiplam til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos barn fra 2 måneder og eldre, med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3a SMA. Disse pasientene kan i dag få behandling med nusinersen (Spinraza) etter fastsatte start- og stoppkriterier.

Bakgrunn

Den generelle kliniske effekten av risdiplam ved behandling av SMA er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse (1). Metodevurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche. Relativ effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av risdiplam er sammenlignet med nusinersen.

Om sykdom/tilstand

SMA er en arvelig, neurologisk sykdom som gradvis fører til muskelsvakhet i tverrstripet muskulatur. Årsaken er defekter i SMN1-genet som koder for proteinet SMN (survival motor neuron). SMN er nødvendig for å vedlikeholde motornevronceller som overfører signaler til muskelcellene. Mangel på SMN gir gradvis tap av muskelfunksjon og muskelmasse.

Sykdommen deles i type 1-4, der type 1 SMA er den alvorligste formen. Sykdommens alvorlighetsgrad er høyere jo færre SMN2-genkopier pasienten har, og jo yngre pasienten er ved symptomdebut. SMN2-genet ligner SMN1-genet, men kan produsere langt færre funksjonelle SMN-proteiner. Alle pasienter med symptomer på SMA får diagnosen bekreftet ved en gentest.

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).

Alvorlighet og helsetap

Barn født med ≤ 3 kopier av SMN2 har svært alvorlig SMA og vil med stor sannsynlighet ikke kunne gå, har høy risiko for respirasjonskomplikasjoner som kan kreve ventilasjonsstøtte og redusert forventet levealder. Dårlig vektøkning, søvnforstyrrelser, lungebetennelse, skoliose (skjev rygg) og stive ledd er vanlige komplikasjoner ved alle former for SMA.

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag

I Norge blir det diagnostisert om lag 7 nye pasienter med SMA årlig. Per i dag er det om lag 70 norske pasienter som behandles med nusinersen.

Behandling av SMA i norsk klinisk praksis

I tillegg til risdiplam, finnes nusinersen (Spinraza) og onasemnogeneabeparvovec (Zolgensma) med markedsføringstillatelse til behandling av SMA. Disse legemidlene 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 starter, men kan motvirke ytterligere tap.

Nusinersen er metodevurdert og besluttet innført i norsk klinisk praksis etter fastsatte start- og stoppkriterier. Nusinersen er et antisens oligonukleotid som 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.

Risdiplam er en SMN2 pre-mRNA splicing modifier og virker på en lignende måte som nusinersen. Risdiplam er en mikstur som gis peroralt.

Onasemnogeneabeparvovec er metodevurdert, men har foreløpig ikke vært til beslutning i Beslutningsforum for nye metoder. Dette er en genterapi med en modifisert virusvektor som inneholder en fungerende kopi av SMN-genet.

Legemiddelverket vurderer at det er nusinersen som i størst grad vil bli erstattet dersom risdiplam innføres. Nusinersen er valgt som komparator i metodevurderingen.

Effektdokumentasjon

FIREFISH er en åpen, enarmet studie som inkluderte 41 pasienter med type 1 SMA mellom 1-7 måneder. Primært utfallsmål viste at 12 av de 41 pasientene kunne sitte selvstendig i ≥ 5 sekunder etter behandling med risdiplam i 12 måneder. Sekundære utfallsmål viste forbedring i motoriske funksjoner og at 38 av pasientene var i live etter 12 måneder, 35 av pasientene uten behov for permanent ventilasjon. Ubehandlede pasienter med type 1 SMA vil aldri være i stand til å sitte uten støtte, og kun 25 % forventes å overleve uten permanent ventilasjon utover 14 månedersalder (3).

SUNFISH del 2 er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som inkluderte 180 ikke-ambulatoriske pasienter med type 2 SMA (71 %) eller type 3 SMA (29 %) mellom 2 og 25 år. Pasientene ble randomisert (2:1) til å motta enten risdiplam eller placebo. Primært utfallsmål, endring i motorisk funksjon ved MFM32¹ totalskår fra baseline til måned 12, viste en klinisk relevant og statistisk signifikant forskjell mellom pasienter behandlet med risdiplam og placebo. Endring i MFM32 totalskår var 1,36 i risdiplamarmen og -0,19 i placeboarmen, en forskjell på 1,55 (95 % KI 0,30 – 2,81, p-verdi 0,0156). Effekt på overlevelse eller ventilasjonsfri overlevelse ble ikke målt i denne studien.

Behandling med risdiplam kan være forbundet med initiale bivirkninger som pyreksi, hodepine, diaré og utslett. Basert på ikke-kliniske funn, kan mannlig fertilitet påvirkes under behandling.

Pasienter med en klinisk diagnose av type 4 SMA har ikke blitt studert i kliniske studier. Det pågår studier som undersøker effekten av risdiplam hos pasienter som tidligere har fått behandling med bla. nusinersen eller onasemnogeneabeparvovec, og hos presymptomatiske pasienter <6 uker. Det er foreløpig ikke publisert data fra disse studiene.

Relativ effekt av risdiplam sammenlignet med nusinersen

Både risdiplam og nusinersen har vist effekt på motoriske funksjoner hos pasienter med SMA. I mangel på studier som direkte sammenligner effekten av risdiplam med nusinersen, har Roche levert indirekte sammenligninger basert på studiene FIREFISH (risdiplam) og ENDEAR (nusinersen) for type 1 SMA, og studiene SUNFISH (risdiplam) og CHERISH (nusinersen) for type 2 og 3 SMA.

Ved SMA type 1 vurderer Legemiddelverket at risdiplam trolig ikke har dårligere effekt enn nusinersen på kort sikt. Relativ effekt på lang sikt er ikke kjent. Vi har ikke tilstrekkelig data til å kunne estimere en relativ effektstørrelse, eller til å fastslå om effekten er lik eller om det ene legemidlet har bedre effekt enn det andre.

Ved SMA type 2 og 3 har det ikke vært mulig å gjøre en pålitelig vurdering av relativ effekt av risdiplam sammenlignet med nusinersen basert på indirekte sammenligninger av studiene SUNFISH og CHERISH. Dette skyldes store ulikheter i studiepopulasjon, utfallsmål og oppfølgingstid mellom de to studiene.

Basert på farmakokinetiske data vurderer Legemiddelverket at relativ effekt av risdiplam sammenlignet med nusinersen trolig er lik på tvers av fenotype SMA, alder og vekt, men det er ingen direkte sammenlignende studier av legemidlene som kan understøtte dette.

Legemiddelverket presiserer at dette er en vurdering som er basert på den informasjonen som er tilgjengelig per i dag, og at premissene som ligger til grunn for analyser og vurdering kan forandre seg med ny dokumentasjon.

¹ MFM32 - Motor Function Measure, 32-item version.

Kliniske eksperter påpeker at ulik administrasjonsvei kan ha stor betydning for valg av legemiddel, dersom likeverdig effekt av risdiplam sammenliknet med nusinersen påvises. De pasientene som må gjennomlyses med røntgen for å få intratekale sprøyter, kan være mest aktuelle å bytte over fra nusinersen til risdiplam.

Kostnader

Årskostnader ved stabil dosering med risdiplam og nusinersen er vist i tabellen under, når legemiddelprisene er basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift. Tabellen viser årskostnadene forbundet med kun legemiddelkostnader og totale kostnader som også inkluderer administrasjonskostnader, sykehuskostnader etc.

Legemiddel	Årskostnad – Kun legemiddelkostnad	Årskostnad – Totale kostnader
Risdiplam (Evrysdi)	2 671 597 NOK	2 671 597 NOK
Nusinersen (Spinraza)	2 337 087 NOK	2 471 873 NOK

Siden dosering med med risdiplam er avhengig av alder og vekt vil årskostnadene være lavere ved tidlig behandlingsstart for så å stabilisere seg på en fast dosering når pasientene er over 2 år og over 20 kg. For pasienter som er yngre og veier mindre enn 20 kg vil årskostnadene være lavere. Tilsvarende vil årskostnadene for behandling med nusinersen være betydelig høyere det første året med behandling hvor pasientene får behandling 6 ganger i løpet av året sammenliknet med årskostnadene for påfølgende år der pasientene får 3 behandlinger per år. For mer detaljerte beregninger som inkluderer varierende dosering med risdiplam og høyere kostnader ved behandling med nusinersen i år 1, se kapittel 3.2

Budsjettkonsekvenser

Med legemiddelpriser for risdiplam og nusinersen basert maksimal AUP inkludert merverdiavgift vil innføring av risdiplam medføre besparelser for spesialisthelsetjenesten i et femårs tidsperspektiv ved tidlig behandlingsstart. Innføringen av screening for SMA i Norge vil føre til tidlig/presymptomatisk oppstart av behandling for nye pasienter.

Bytte av behandling fra nusinersen til risdiplam vil imidlertid medføre økte budsjettkonsekvenser når man antar at behandlingsbytte skjer når pasientene står på stabile doser av henholdsvis risdiplam og nusinersen. Budsjettkonsekvensene vil være avhengig av hvor mange pasienter som bytter behandling.

Budsjettkonsekvensene som er presentert i denne metodevurderingen er imidlertid lite relevante for klinisk praksis siden legemiddelprisene er basert på maksimal AUP. De faktiske legemiddelprisene som vil gjelde i praksis er per i dag ikke tilgjengelige. Budsjettkonsekvensene med legemiddelpriser basert på konfidensielle rabatterte priser vil derfor bli presentert i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF LIS når aktuelle prisforhandlinger er ferdigstilt.

VURDERING AV EVRYSDI (RISDIPLAM)

Hva er Evrydsdi?

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

Evrydsdi hjelper SMN2-genet til å lage virksomt SMN-protein med full lengde. Evrydsdi er en mikstur som skal tas hver dag.

Barn med type 1, type 2 og type 3a SMA får i dag behandling med Spinraza. Spinraza virker på en lignende måte som Evrydsdi. Spinraza gis som en injeksjon i nedre del av ryggen hver fjerde måned.

Hvor alvorlig er SMA?

Sykdommens alvorlighet er avhengig av hvilken type SMA pasientene har. Før Spinraza ble innført som behandling for SMA hos barn ble det antatt følgende prognoser for de ulike typene: Ved type 1 SMA får pasientene symptomer før 6-månedersalder, vil aldri lære å sitte selvstendig og har en forventet levealder under 2 år ved et naturlig sykdomsforløp. Pasienter med type 2 SMA får symptomer når de er 6 – 18 måneder, vil aldri lære å gå og har forventet levealder 20 – 40 år. Ved type 3a SMA får pasientene symptomer før 3-årsalder og har normal forventet levealder. Behandling med Spinraza har ført til bedre prognoser for de aktuelle pasientene, men det er for tidlig å si hvor mye bedre prognosene vil bli på lang sikt.

Hvem kan få behandling med Evrydsdi?

Det er barn eldre enn 2 måneder og voksne med SMA type 1, 2 eller 3 som er aktuelle for behandling med Evrydsdi. I denne metodevurderingen har Legemiddelverket sett på nytten av Evrydsdi sammenlignet med Spinraza hos barn som kan få behandling med Spinraza i dag. Legemiddelverket vil gjøre en egen metodevurdering av Evrydsdi for voksne pasienter med SMA.

I Norge er det om lag 7 nye pasienter som får diagnosen SMA hvert år. Nå er det vel 70 norske pasienter som får behandling med Spinraza.

Hva er nytten av Evrydsdi?

Evrydsdi er vist å kunne forbedre motorisk funksjon hos pasienter med SMA.

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 muskelatrofi (SMA)? Du kan lese om SMA på helsenorge.no

Hvordan er nytten av Evrysdi undersøkt?

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

En studie undersøkte effekten av Evrysdi hos 41 spedbarn med type 1 SMA. Etter behandling med Evrysdi i 12 måneder var det 12 av de 41 barna (29 %) som klarte å sitte uten hjelp i mer enn 5 sekunder. Uten behandling vil pasienter med type 1 SMA aldri kunne sitte selvstendig.

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

Legemiddelfirmaet Roche har brukt statistiske metoder for å sammenligne behandling med Evrysdi og behandling med Spinraza

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studiene og sammenligningene som legemiddelfirmaet Roche har gjort.

Studiene viser at Evrysdi har effekt på motoriske funksjoner i det tidsrommet som er studert, altså minst 12 måneder.

Hvor mye koster Evrysdi?

Ved stabil dosering (dvs for pasienter over 2 år og over 20 kg) koster det omtrent 280 000 kroner for en måneds behandling med Evrysdi. Dette tilsvarer rundt 3,4 millioner kroner kroner hvert år. Roche kan velge å gi rabatt slik at de faktiske kostnadene for sykehusene blir lavere. Behandlingen er langvarig.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

I denne saken har Legemiddelverket ikke vurdert forholdet mellom nytten og kostnaden av Evrysdi. Vi har bare vurdert om Evrysdi er like bra og trygt å bruke som Spinraza. I tillegg er det presentert kostnader forbundet med behandling med både Evrysdi og Spinraza.

Ved type 1 SMA ser det ut til at Evrysdi er like bra å bruke som Spinraza på kort sikt. På lang sikt og ved type 2 og type 3 SMA finnes det foreløpig ikke gode nok data til å sammenligne behandling med Evrysdi og behandling med Spinraza.

Evrysdi ser ut til å gi mindre bivirkninger enn Spinraza.

Evrysdi er en mikstur som tas hjemme hver dag, mens Spinraza må gis på sykehus som en injeksjon i nedre del av ryggen hver fjerde måned.

Hvem bestemmer om Evrysdi skal tas i bruk?

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene i de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
VURDERING AV EVRYSDI (RISDIPLAM)	7
INNHALDSFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	13
1 BAKGRUNN	14
1.1 PROBLEMSTILLING	14
1.2 SPINAL MUSKELATROFI (SMA)	15
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	16
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	17
1.4 BEHANDLING AV SMA	17
1.4.1 <i>Risdiplom (Evrysdi)</i>	17
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	18
1.4.3 <i>Komparator</i>	19
1.4.4 <i>Nusinersen (Spinraza)</i>	19
1.4.5 <i>Støttebehandling</i>	19
1.4.6 <i>Risdiplom i kombinasjon med nusinersen eller onasemnogeneabeparvovec</i>	20
1.4.7 <i>Behandlingsbytte mellom risdiplom og nusinersen</i>	20
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	21
2.1 SMA TYPE 1	22
2.1.1 <i>FIREFISH (risdiplom)</i>	22
2.1.2 <i>ENDEAR (nusinersen)</i>	26
2.1.3 <i>Legemiddelverkets vurdering</i>	28
2.1.4 <i>Indirekte sammenlikning av risdiplom vs. nusinersen SMA type 1</i>	28
2.1.5 <i>Legemiddelverkets samlede vurdering for SMA type 1</i>	39
2.2 SMA TYPE 2 OG 3	41
2.2.1 <i>SUNFISH (risdiplom)</i>	41

2.2.2	<i>CHERISH (nusinersen)</i>	44
2.2.3	<i>Legemiddelverkets vurdering</i>	45
2.2.4	<i>Indirekte sammenlikning av risdiplam vs. nusinersen ved SMA type 2 og 3</i>	46
2.2.5	<i>Legemiddelverkets samlede vurdering for SMA type 2 og 3</i>	56
2.3	LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE VURDERING AV DE INDIREKTE SAMMENLIGNINGENE FOR SMA TYPE 1, 2 OG 3	57
3	ØKONOMISK ANALYSE	59
3.1	KOSTNADER.....	60
3.2	RESULTATER	63
4	BUDSJETTKONSEKVENSER	66
4.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	66
4.2	KOSTNADER PER PASIENT	68
4.3	BUDSJETTBREGNINGER.....	69
4.4	KONKLUSJONER	71
5	OPPSUMMERING OG DISKUSJON	73
	REFERANSER.....	76
	APPENDIKS 1 MÅLEMETODER FOR MOTORISK FUNKSJON	78
	APPENDIKS 2 KRITERIER FOR BEHANDLING MED NUSINERSEN	80
	APPENDIKS 3 STATISTICAL METHODS, INDIRECT TREATMENT COMPARISONS.....	84
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	90

LOGG

Bestilling:	ID2021_088: En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for risdiplam til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos barn fra 2 måneder og eldre, med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3a SMA. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Roche
Preparat:	Evrysdi
Virkestoff:	Risdiplam
Indikasjon:	Evrysdi er indisert til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos pasienter fra 2 måneder og eldre, med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3 SMA eller med én til fire kopier av SMN2.
ATC-nr:	M09AX10
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	26-03-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17-11-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22-03-2021
Klinikere kontaktet for første gang	26-04-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	12-04-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	30-03-2021, 12-04-2021, 28-05-2021, 18-06-2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	12-04-2021, 25-05-2021, 08-06-2021, 25-06-2021
Rapport ferdigstilt:	14-10-2021
Saksbehandlingstid:	206 dager hvorav 74 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 132 dager.
Saksutredere:	Reidun Os Husteli Randi Krontveit Kristian Samdal Kirsti Hjelle
Kliniske eksperter:	Magnhild Rasmussen Laurence Albert Bindoff Arvid Heiberg Kristin Ørstavik

Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

ORDLISTE

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

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

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

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

Bestillerforum RHF har bestilt to metodevurderinger av risdiplam:

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

Denne rapporten omhandler ID2021_088. Metodevurderingene baserer seg på dokumentasjon levert av Roche, som har MT for risdiplam (1).

Behandling med et lignende legemiddel, nusinersen (Spinraza), kan startes hos norske barn med SMA type 1-3a med symptomdebut innen tre års alder og minst 2 kopier av SMN2-genet i henhold til gjeldende kriterier (7, 8). Start- og stoppkriteriene for nusinersen er gjengitt i appendiks 2.

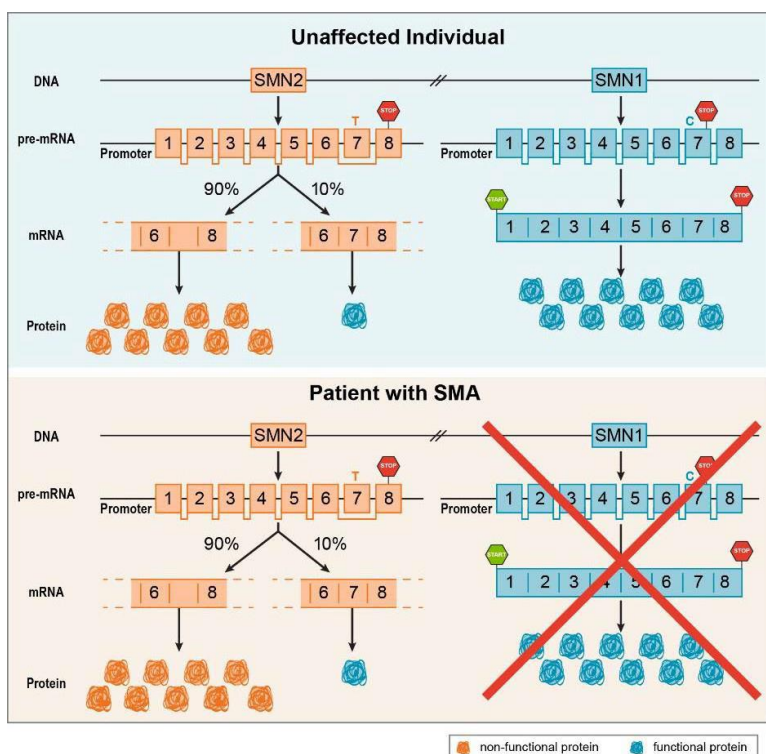
Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med vurdering av relativ effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av risdiplam sammenlignet med nusinersen i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (ID2021_088).

Denne metodevurderingen omfatter ingen vurdering av bytte av behandling mellom risdiplam og nusinersen som følge av manglende effekt/tap av effekt hos pasienter som har startet behandling med det ene legemidlet. Per i dag finnes det ikke tilstrekkelig data fra kliniske studier til å gjøre en vurdering av om prioriteringskriteriene er oppfylt ved slik sekvensbehandling. Denne problemstillingen må i tilfelle vurderes på et senere tidspunkt i en separat metodevurdering når tilstrekkelig kliniske data foreligger. Det foreligger heller ikke effekt- eller sikkerhetsdokumentasjon for samtidig bruk av risdiplam og nusinersen, eller for risdiplam som etterfølgende behandling etter genterapien onasemnogeneabeparvovec, OA (Zolgensma). Videre er effekt og sikkerhet av risdiplam hos barn yngre enn 2 måneder ikke fastslått, og pasienter med en klinisk diagnose av type 4 SMA er ikke studert i kliniske studier (3).

1.2 SPINAL MUSKELATROFI (SMA)

SMA er en arvelig, neurologisk sykdom som fører til muskelsvakhet i tverrstripet muskulatur. I 95 % av tilfellene er årsaken til SMA en homozygot delesjon i SMN1-genet, som ligger på kromosom 5 (5q SMA) (4). Noen få norske pasienter har også en sjelden heterozygot variant med en delesjon på det ene kromosomet og en mutasjon² på det andre kromosomet, som resulterer i to nullalleler av SMN1-genet (5). SMN1-genet koder for et protein, SMN (survival motor neuron), som er nødvendig for vedlikehold av motornevroner som overfører signaler til muskelcellene. Mangel på SMN er direkte korrelert med tap av motornevroner, noe som igjen fører til gradvis tap av muskelfunksjon og tap av muskelmasse (atrofi). Det oppstår tap av viljestyrte muskelbevegelser og koordinasjon, og hos 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). Dette fører til at 85-90 % av proteinene som SMN2-genet produserer er avkuttet og dermed ikke funksjonelle (2, 4). SMA er et klinisk spekter av sykdom der sykdommens alvorlighetsgrad i grove trekk er høyere jo færre SMN2-genkopier pasienten har og jo yngre pasienten er ved symptomdebut.



Figur 1 Produksjon av SMN proteiner hos SMA pasienter (6)

² Norsk variant NM_000344.3(SMN1):c.93_96dup, p.(Ile33*).

Genetisk bekreftelse av SMA gjøres med DNA-analyse (gentest) som identifiserer nullalleller for SMN1-genet. Antall kopier av SMN2-genet telles 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, 7, 8).

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

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

1.2.1 Pasientgrunnlag

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 (5).

Per i dag får om lag 70 norske pasienter behandling med nusinersen (Spinraza). I henhold til gjeldende kriterier kan behandlingen startes hos barn med SMA type 1-3a (9, 10), og med unntak av pasienter som har blitt voksne etter at de startet på nusinersen, er pasientene som per i dag behandles med nusinersen barn.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

SMA type 1-3a er en svært alvorlig sykdom.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad da dette ikke vil ha relevans for analysene.

1.4 BEHANDLING AV SMA

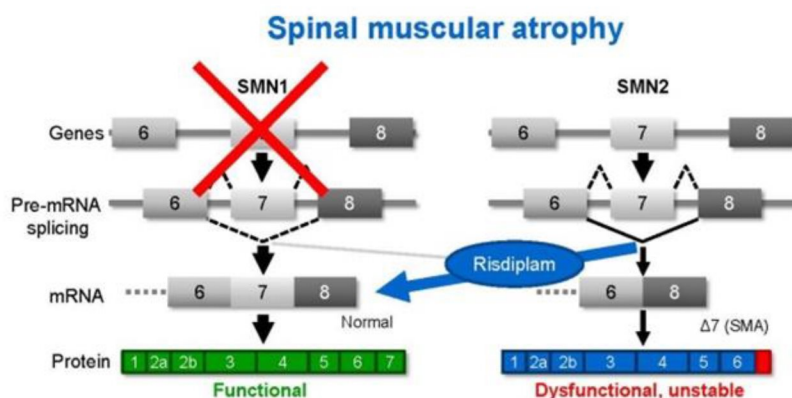
1.4.1 Risdiplam (Evrysdi)

- Indikasjon

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

- Virkningsmekanisme

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



Figur 2 Virkningsmekanisme risdiplam. Kilde Roche

- Dosering

Risdiplam er en peroral behandling, en mikstur som inntas daglig som angitt i Tabell 3. Pasienter som ikke kan svelge, kan motta risdiplam via en nasogastrisk- eller gastrostomitube.

Tabell 3 Dosering basert på alder og kroppsvekt

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

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

- Bivirkninger

Behandling med risdiplam er forbundet med initiale bivirkninger som pyreksi, hodepine, diaré og utslett. Basert på ikke-kliniske funn, kan mannlig fertilitet påvirkes under behandling. I reproduksjonsorganer hos rotte og ape ble det observert spermiedegenerasjon og redusert antall spermier. Basert på observasjoner fra dyrestudier er effektene på sædceller forventet å være reversible ved behandlingsavbrudd (3).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Per i dag har to årsakskorrigerende behandlinger norsk markedsføringstillatelse, nusinersen (Spinraza) og onasemnogeneabeparvovec, OA (Zolgensma). Felles for begge behandlingene er at de, i likhet med risdiplam, 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 motvirke ytterligere tap.

Både nusinersen (11) og OA (rapport ikke publisert) er metodevurdert, og per i dag er nusinersen besluttet innført etter spesifikke kriterier (12), se appendiks 2.

Nåværende startkriterier for behandling med nusinersen 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 oksygenmetning (SaO₂) > 95 %
- Pasienten skal ha minst 2 kopier av SMN2-genet

Pasienter med SMA type 2

- Pasienten er ikke avhengig av assistert ventilasjon eller oksygen for SaO₂ > 95%
- Pasienten har minst 2 kopier av SMN2-genet

Pasienter med SMA type 3

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

Genterapien OA er per i dag ikke innført i Norge.

1.4.3 Komparator

For populasjonen av barn fra 2 måneder og eldre med SMA type 1-3a er nusinersen relevant komparator.

1.4.4 Nusinersen (Spinraza)

- Indikasjon

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

- Virkningsmekanisme

Nusinersen øker SMN-proteinkonsentrasjonen ved å korrigere spleising til ekson 7. Nusinersen blokkerer «intronic splicing silencer» på SMN2-genet, slik at flere mRNA og SMN-proteiner av full lengde kan produseres. Nusinersen er et antisense-oligonukleotid, en såkalt «splicing modifier» som bedrer produksjonen av funksjonelle SMN-proteiner fra de genkopiene som allerede foreligger (13). Nusinersen virker på en lignende måte som risdiplam.

- Dosering

Nusinersen krysser ikke blod-hjerne barrieren (BBB) og må administreres med en sprøyte i ryggmargskanalen (intratekalt) for å virke der det skal, det vil si i motornevronene i det sentrale nervesystemet (14). Anbefalt dose er 12 mg (5 ml) nusinersen per administrering. Behandlingen startes tidligst mulig etter diagnostisering, med 4 ladningsdoser på dag 0, 14, 28 og 63. Deretter gis en vedlikeholdsdose hver 4. måned. Behov for videre behandling blir vurdert regelmessig og på grunnlag av klinisk tilstand og behandlingsrespons (14). Ved skoliose kan det hende at pasienten ikke kan motta nusinersen fordi intratekal administrering ikke lar seg gjøre.

- Bivirkninger

Nusinersen har vist en gunstig bivirkningsprofil i de kliniske studiene. Bivirkninger som hodepine, oppkast og ryggsmertor forbundet med spinalpunksjon 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 dette er rapportert etter markedsføring. Det var ingen behandlingsstopp på grunn av bivirkninger i de kliniske studiene (14). Det er rapportert om kommuniserende hydrocefalus (ukjent frekvens) (14), og dette er en mulig bivirkning av klinisk betydning.

1.4.5 Støttebehandling

Avhengig av alvorlighetsgraden av symptomene og pasientens alder tilbys i dag støttebehandling alene eller i kombinasjon med nusinersen. 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 (11). Ved mer alvorlig SMA og lavere funksjonsnivå kan pasientene være avhengige av mer støttebehandling i form av pleie og hjelpemidler.

Da nusinersen ble tatt i bruk for norske symptomatiske pasienter ble det ikke forventet at legemiddelet nødvendigvis ville fortrenge eksisterende støttebehandling, men at pasientene kanskje ville ha et mindre behov for annen støttebehandling/omsorgstjenester dersom behandlingen var effektiv.

Det forventes at behovet for støttebehandling, gitt som et tillegg til enten nusinersen eller risdiplam, vil være det samme dersom legemidlene har sammenlignbar effekt.

1.4.6 Risdiplam i kombinasjon med nusinersen eller onasemnogeneabeparvovec

Det er per i dag ikke kjent om det er noen mereffekt av å behandle med risdiplam og nusinersen i kombinasjon (3). Det er per i dag heller ikke kjent om det er noen mereffekt av å behandle pasienter med risdiplam eller nusinersen etter at de har fått genterapien OA. Norske klinikere har tidligere uttalt at man generelt ikke vil 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 SMN2-modulerende behandling 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 (15).

1.4.7 Behandlingsbytte mellom risdiplam og nusinersen

Preparatomtalen til risdiplam beskriver ikke hvordan et bytte av behandling mellom de to SMN2-modulerende legemidlene risdiplam og nusinersen kan gjennomføres. I studien JEWELFISH og i Roches CUP (compassionate use program) mottar pasientene risdiplam om lag 120 dager (4 måneder) etter siste administrasjon av nusinersen, dvs. om lag på den tiden pasientene skulle hatt en ny dose nusinersen. Studiedata er foreløpig umodne. Roche har ikke presentert data fra denne studien for Legemiddelverket.

Roche har ikke studert motsatt bytte i sitt studieprogram, dvs. fra risdiplam til nusinersen. Risdiplam har vært tilgjengelig på det amerikanske markedet siden høsten 2020, men det er foreløpig ikke tilgjengelig informasjon vedrørende bytte fra risdiplam til nusinersen.

Kliniske eksperter påpeker at ulik administrasjonsvei kan ha stor betydning for valg av legemiddel, dersom likeverdig effekt av risdiplam sammenliknet med nusinersen påvises. De pasientene som må gjennomlyses med røntgen for å få intratekale sprøyter med nusinersen, kan være mest aktuelle å bytte over til risdiplam.

Denne metodevurderingen omfatter ingen vurdering av bytte av behandling mellom risdiplam og nusinersen som følge av manglende effekt/tap av effekt hos pasienter som har startet behandling med det ene legemidlet. Per i dag finnes det ikke tilstrekkelig data fra kliniske studier til å gjøre en vurdering av om prioriteringskriteriene er oppfylt ved slik sekvensbehandling. Denne problemstillingen må i tilfelle vurderes på et senere tidspunkt i en separat metodevurdering når tilstrekkelig kliniske data foreligger.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

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

Det er på bakgrunn av FIREFISH og SUNFISH risdiplam har fått MT for behandling av 5q SMA hos pasienter fra 2 måneder og eldre, med en klinisk diagnose av type 1, 2 eller 3 SMA eller med 1-4 kopier av SMN2. JEWELFISH undersøker effekten av risdiplam i en bredere populasjon som inkluderer pasienter som tidligere har mottatt behandling med bl.a. nusinersen og OA. RAINBOWFISH undersøker effekten av risdiplam hos pre-symptomatiske pasienter yngre enn 6 uker. JEWELFISH og RAINBOWFISH hadde for umodne data til at EMA kunne vurdere resultater fra disse, og studiene vil derfor heller ikke bli nærmere presentert i denne metodevurderingen.

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

Roche har gjort indirekte sammenlikninger av risdiplam versus nusinersen ved henholdsvis SMA type 1 og SMA type 2 og 3 basert på studier identifisert gjennom et systematisk litteratursøk. Litteratursøket er beskrevet og dokumentert, men blir ikke presentert i denne rapporten.

For SMA type 1 ble to studier indentifisert og vurdert relevante for denne metodevurderingen:

- FIREFISH (risdiplam)
- ENDEAR (nusinersen)

For SMA type 2 og 3 ble to studier indentifisert og vurdert relevante for denne metodevurderingen:

- SUNFISH (risdiplam)
- CHERISH (nusinersen)

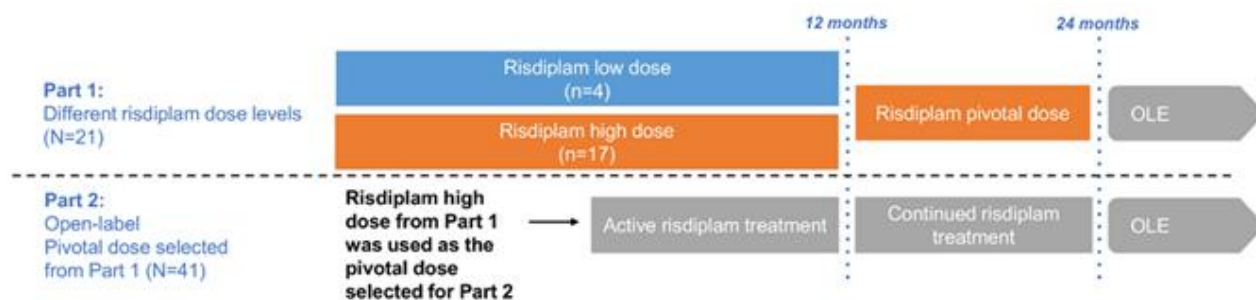
Ulike målemetoder for motorisk funksjon som er benyttet i de kliniske studiene er nærmere beskrevet i appendiks 1.

2.1 SMA TYPE 1

I dette delkapittelet presenteres studiene FIREFISH (risdiplam) og ENDEAR (nusinersen) med resultater.

2.1.1 FIREFISH (risdiplam)

FIREFISH er en åpen, enarmet studie som inkluderte pasienter med SMA type 1 mellom 1-7 måneder.



Figur 3 Studiedesign FIREFISH (kilde Roche dokumentasjonspakke)

Studien undersøker effekt, sikkerhet, farmakokinetikk og -dynamikk av risdiplam hos symptomatiske pasienter med type 1 SMA. Alle pasientene hadde genetisk bekreftet sykdom og 2 kopier av SMN2-genet. Studien er todelt. Del 1 av FIREFISH var designet som en dosefindende del av studien. Den bekreftende del 2 av FIREFISH-studien vurderte effekten av risdiplam (3).

I del 1 fikk pasientene ulike doser risdiplam de første 12 månedene. Fra måned 12-24 mottok alle pasientene risdiplam med den samme doseringen som senere ble anbefalt i preparatomtalen (orange farge i figuren over). Det var 17 pasienter mottok anbefalt dose risdiplam gjennom hele del 1 (Risdiplam high dose).

I del 2 av studien mottok samtlige pasienter anbefalt dose av risdiplam i 12 + 12 måneder. Totalt 41 pasienter deltok i del 2.

Etter måned 24 hadde samtlige pasienter fra del 1 og del 2 tilbud om å fortsette på risdiplam i en åpen oppfølgingsstudie (OLE).

Tabell 4 Inklusjons- og eksklusjonskriterier i FIREFISH studien (1)

Key Inclusion Criteria	
Age	Male and female infants born at a gestational age of 37 to 42 weeks, aged between 28 days (1 month) of life and 210 days (7 months) (inclusive) at enrollment.
SMA diagnosis	Confirmed diagnosis of 5q-autosomal recessive SMA, including: a. Genetic confirmation of homozygous deletion or compound heterozygosity predictive of loss of function of the <i>SMN1</i> gene. b. Clinical history, signs or symptoms attributable to Type 1 SMA with onset after the age of 28 days, but prior to the age of 3 months (inclusive), and inability to sit independently (without support) at the time of screening.
<i>SMN2</i> copy number	Infant has two <i>SMN2</i> gene copies, as confirmed by central testing.
Respiratory status	If not already in place at the time of screening, parent or caregiver of infant is willing to consider the use of non-invasive ventilation during the study, as recommended by the Investigator.
Key Exclusion Criteria	
Respiratory status, recent hospitalisation, conditions	Patients who required invasive ventilation or tracheostomy, have a hypoxemia without ventilation support, had required hospitalisation for a pulmonary event within the last 2 months, and/or have a presence of non-SMA related comorbidities.
Concomitant medication	Concomitant or previous administration of a <i>SMN2</i> -targeting antisense oligonucleotide, <i>SMN2</i> splicing modifier, or gene therapy, either in a clinical study or as part of medical care.

SMA=spinal muscular atrophy; *SMN1*=survival of motor neuron 1 gene; *SMN2*=survival of motor neuron 2 gene.

Resultater FIREFISH del 2

Under presenteres pasientkarakteristika og effektresultater fra del 2 av FIREFISH, hvor 41 pasienter med type 1 SMA mottok anbefalt dose med risdiplam.

Medianalder til pasientene ved begynnende kliniske tegn og symptomer på SMA type 1 var 1,5 måneder (variasjon: 1,0-3,0 måneder), 54 % var jenter, 54 % hadde europeisk opprinnelse og 34 % asiatisk opprinnelse. Medianalder ved studiestart var 5,3 måneder (2,2-6,9 måneder) og mediantid mellom begynnende symptomer og første dose var 3,4 måneder (1,0-6,0 måneder). Ved baseline var median CHOP-INTEND skår 22,0 poeng (8,0-37,0) og median HINE-2 skår var 1,0 (variasjon: 0,0-5,0) (3).

Effektresultater fra FIREFISH del 2 er vist i tabellene under. «Performance criterion» i tabellen beskriver hvilken effekt protokollen definerte som minimum måtte oppfylles for at studiehypotesen skulle være oppfylt.

Tabell 5 Resultater for effekt fra FIREFISH del 2 (n= 41) etter 12 måneders behandling med risdiplam. Datakutt 14. november 2019 (kilde Roche og (1)).

Endpoint	Risdiplam (n = 41)	Performance criterion	p-value ^a
• Primary Efficacy Endpoint			
Number / proportion (90% CI) of patients sitting without support for 5 seconds (BSID-III) at Month 12	12/41 29.3% (17.8–43.1%)	5%	< 0.0001
• Secondary Efficacy Endpoint			
Motor Function and Development Milestones			
Number / proportion (90% CI) of patients who achieve a score of 40 or higher in the CHOP-INTEND at Month 12	23/41 56.1% (42.1–69.4%)	17%	< 0.0001
Number / proportion (90% CI) of patients who achieve an increase of at least 4 points in their CHOP-INTEND score from baseline at Month 12	37/41 90.2% (79.1–96.6%)	17%	< 0.0001
Number / proportion (90% CI) of motor milestone responders ^b as assessed by the HINE-2 at Month 12	32/41 78.0% (64.8–88.0%)	12%	< 0.0001
Number / proportion (90% CI) of patients able to support weight or stand with support ^c as assessed by the HINE-2 at Month 12	9/41 22.0% (12.0–35.2%)	NA	–
Number / proportion (90% CI) of patients able to bounce while assessing the walking item of the HINE-2 at Month 12	1/41 2.4% (0.1–11.1%)	NA	–
Survival and Ventilation-Free Survival			
Number / proportion (90% CI) of patients alive without permanent ventilation at Month 12 (90% CI)	35/41 85.4% (73.4–92.2%)	42%	< 0.0001
Number / proportion (90% CI) of patients alive at Month 12	38/41 92.7% (82.2–97.1%)	60%	0.0005
Nutrition			
Number / proportion (90% CI) of patients with the ability to feed orally ^d at Month 12	34/41 82.9% (70.3–91.7%)	NA	–
• Exploratory Efficacy Endpoint			
Healthcare Utilization			
Number of hospitalizations ^e per patient-year at Month 12 (90% CI)	1.30 (1.02–1.65)	NA	–
Number / proportion (90% CI) of patients with no hospitalizations at Month 12	20/41 48.8% (35.1–62.6%)	NA	–
Number / proportion (90% CI) of patients with ability to swallow at Month 12	36/41 87.8% (76.1–95.1%)	NA	–

^ap-values for survival and ventilation-free survival are based on a Z-test; p-values for all other endpoints (BSID-III, CHOP-INTEND, HINE-2) are based on an exact binomial test.

^bAn improvement in a motor milestone was defined as at least a 2-point increase in the ability to kick (or maximal score) or a 1-point increase in head control, rolling, sitting, or walking. Worsening was defined as a 2-point decrease in ability to kick (or lowest score) or a 1-point decrease in head control, rolling, sitting, crawling, standing or walking. Voluntary grasp was excluded from the definition. An infant was classified as a responder if more motor milestones showed improvement than showed worsening.

^cIncludes 7 patients (17.1%) who could support weight and 2 patients (4.9%) who could stand without support.

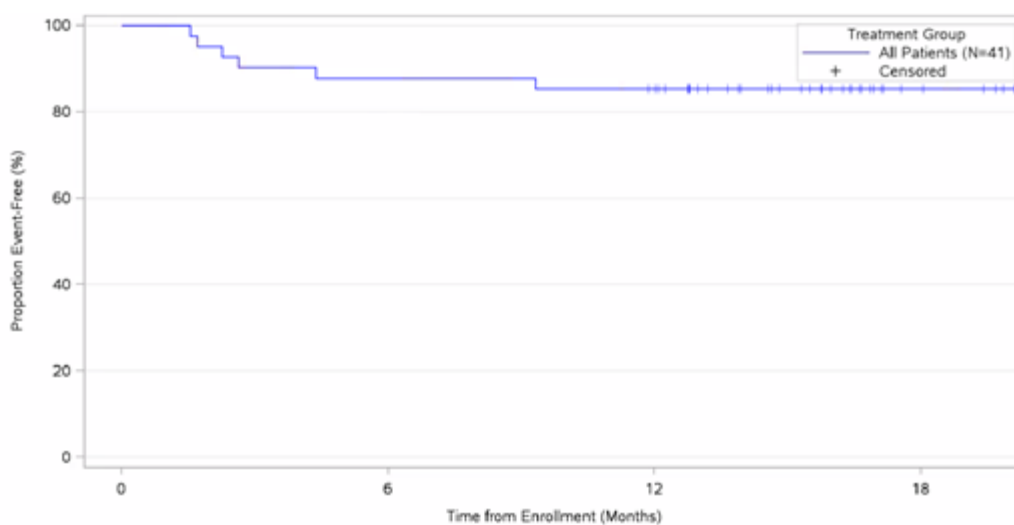
^dIncludes patients who were fed exclusively orally (28 patients overall) and those who were fed orally in combination with a feeding tube (6 patients overall) at Month 12.

^eHospitalizations include all hospital admissions which spanned at least two days.

BSID-III, Bayley Scales of Infant and Toddler Development, third edition; CHOP-INTEND, Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; CI, confidence interval; HINE-2, Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2; NA, not available. Source: CSR.

Tabell 6 Resultater for effekt, med alternative definisjoner av selvstendig sitting, fra FIREFISH del 2 (n= 41) etter 12 måneders behandling med risdiplam. Datakutt 14. november 2019 (1).

Endpoint	Risdiplam (N=41)	Natural History Data
Alternative Definitions of Sitting without Support)		
Sitting defined by the HINE-2 categories of "Stable sit" or "Pivots (rotates)"	10/ 41 (24.4%) (90% CI: 13.9%, 37.9%)	0/24 (DeSanctis et al, 2016) performance criteria (upper limit of the 90% CI): 12%
Sitting without support for 30 seconds (item 26 of the BSID-III gross motor scale) at 12 months	7/ 41 (17.1%) (8.30%, 29.69%)	



Number of patients at risk
All Patients 41 36 34 5
Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019

Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/202006_CSR_Part2/prod/program/g_km.sas
Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/202006_CSR_Part2/prod/output/g_km_P2_IT_PVDTH_14NOV2019_39056.pdf
17JAN2020 18:49

Figur 4 KM plot over tid til død eller permanent ventilasjon fra FIREFISH del 2, datakutt 14 november 2019 (1)

Resultater FIREFISH del 1:

Effekten til risdiplam hos SMA type 1-pasienter støttes også av resultatene fra FIREFISH del 1. Medianalder for alle inkluderte pasienter i del 1 (n=21) ved studiestart var 6,7 måneder (3,3-6,9 måneder) og mediantid mellom begynnende symptomer og første dose var 4,0 måneder (2,0-5,8 måneder).

Totalt 17 pasienter mottok anbefalt dose med risdiplam (samme dose som i del 2).

Etter 12 måneders behandling kunne 41% (7/17) av pasientene sitte av seg selv i minst 5 sekunder (BSID-III, Item 22). Etter 24 måneders behandling, kunne totalt 10/17 (59%) pasienter sitte selvstendig i minst 5 sekunder (3).

Resultater fra oppfølgingsstudien:

Det er foreløpig ikke publisert resultater fra oppfølgingsstudien til FIREFISH.

2.1.2 ENDEAR (nusinersen)

ENDEAR er en randomisert, dobbeltblindet, fase 2 studie som inkluderte 121 symptomatiske spedbarn med SMA i alderen ≤ 7 måneder og symptomdebut før 6 måneders alder.

Median alder ved debut av kliniske tegn og symptomer på SMA var 6,5 uker og 8 uker for henholdsvis nusinersen-behandlede pasienter og pasienter i shamkontrollgruppen. Median alder ved første dose var 164,5 dager for behandlede pasienter og 205 dager for shamkontroll (14).

ENDEAR ble avsluttet tidlig etter median 280 dager (ca. 9 måneder, 6-442 dager i nusinersen-armen). I den endelige analysen av ENDEAR-studien hadde en større andel 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 andelen av pasienter med minst 4 poengs forbedring fra baseline i CHOP INTEND skår ble observert hos pasienter i nusinersen-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen (16).

Tabell 7 Oppsummering av resultater fra ENDEAR ved endelig analyse (16)

	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 ³ 4 poeng forbedring	52 (71 %)	1 (3 %)
Andel med ³ 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

Oppfølgingsstudien SHINE

For nusinersen var det en relativt kort oppfølgingstid i den pivotale studien for SMA type 1, ENDEAR. Data fra oppfølgingsstudien SHINE kan informere om effekt over et relativt lengre tidsrom, men data må tolkes i lys av at ikke alle pasientene fra ENDEAR fortsatte på nusinersenbehandling i SHINE-studien. Det var 65 av de 81 pasientene randomisert til nusinersen, og 24 av de 41 pasientene randomisert til placebo i ENDEAR, som ble inkludert i SHINE og mottok videre behandling med nusinersen. Årsaker til at pasientene falt fra er ikke nærmere beskrevet. Resultater fra SHINE må derfor tolkes med forsiktighet. Data fra SHINE blir ikke brukt i de indirekte sammenligningene av risdiplam og nusinersen pga. denne problematikken.

I SHINE fikk pasientene nusinersen hver 4. måned (slik som i ENDEAR), og første dag i SHINE benevnes MMDR (modified maintenance dosing regimen) 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) (17).

Pasienter som startet behandling med nusinersen før de fylte 5,5 måneder (n=30) nådde flere WHO definerte motoriske milepæler i SHINE enn pasienter som var eldre enn dette ved første dose (n=21). Av pasienter ≤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 fått behandling med nusinersen i median 24 måneder på MMDR dag 1 (18). Tilsvarende kunne 1/30 (3 %) av pasientene krabbe og 3/30 (10 %) av pasientene gå med assistanse på MMDR dag 240.

I et senere datakutt av SHINE ved MMDR dag 480 er CHOP INTEND skår rapportert, uavhengig av alder ved første dose nusinersen i ENDEAR (17). Gjennomsnittlig CHOP INTEND 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. Utviklingen stabiliserte seg altså under maksimal CHOP INTEND skår på 64 poeng. På MMDR dag 480 var

resultatene for WHO motormilepæler at 37/58 (64%) pasienter kunne sitte selvstendig, 11/58 (19%) pasienter kunne stå med støtte, og 4/58 (7%) pasienter kunne gå med assistanse.

2.1.3 Legemiddelverkets vurdering

EMA vurderte resultatene fra FIREFISH opp mot hva som er kjent, naturlig sykdomsforløp hos denne pasientgruppen, og konkluderte med at nytte/risiko-balansen vs. beste støttebehandling (BSC) er positiv. Relativ effekt ble ikke nærmere kvantifisert i vurderingen til EMA. I denne metodevurderingen er det relevant å vurdere relativ effekt av risdiplam i forhold til komparator nusinersen. I fravær av direkte sammenlignende (head-to-head) studier har Legemiddelverket innledningsvis vurdert hvor godt egnet populasjonen fra FIREFISH (risdiplam) er til en indirekte sammenligning (ITC) mot populasjonen fra ENDEAR (nusinersen).

I innsendt ITC har Roche benyttet en sammenslått («pooled population») fra FIREFISH bestående av 17 pasienter behandlet med anbefalt dose risdiplam i del 1, samt samtlige 41 pasienter fra del 2, dvs totalt 58 pasienter som ble behandlet med risdiplam i 12 måneder. Pasientene i del 1 av FIREFISH var noe eldre ved behandlingsstart enn pasientene i del 2, median alder var henholdsvis 6,7 måneder (3,3-6,9 måneder) og 5,3 måneder (2,2-6,9 måneder) (3). Legemiddelverket mener likevel at det er hensiktsmessig å ta utgangspunkt i denne sammenslåtte populasjonene på 58 pasienter, ettersom alle disse pasientene ble behandlet med den risdiplamdoseringen som er anbefalt i preparatomtalen, samt at alle pasientene fikk denne behandlingen like lenge før de gikk over til OLE. Legemiddelverket mener også at det er en styrke å bruke den sammenslåtte populasjonen på 58 pasienter kontra del 2 alene (n=41), ettersom dette kan gi en mer robust analyse grunnet økt utvalgsstørrelse.

Analysen er begrenset av at data er relativt umodne i begge studiene, med henholdsvis 280 dager oppfølging for nusinersen og inntil 24 måneder oppfølging for risdiplam, sammenlignet med et forventet livstidsperspektiv for behandlingsvarighet i klinisk praksis. I sammenslått populasjon fra FIREFISH mottok 58 pasienter behandling med risdiplam, mens 80 pasienter i ITT populasjonen fra ENDEAR mottok nusinersen. Legemiddelverket vurderer at studiepopulasjonene isolert sett er relativt små, men at pasientgrunnlaget er stort nok til at man kan gjøre en ITC.

2.1.4 Indirekte sammenlikning av risdiplam vs. nusinersen SMA type 1

Studiene FIREFISH og ENDEAR rapportert i Finkel et al 2017 (19) ble inkludert som grunnlag for de indirekte sammenlikningene av risdiplam versus nusinersen i pasientpopulasjonen SMA type 1 (infantile onset).

Sammenlignbarhet av studiedesign: FIREFISH og ENDEAR

Sammenlikning av studiedesign viste noen forskjeller.

FIREFISH var åpen og enarmet, mens ENDEAR var dobbeltblindet med en placebo-kontrollarm.

Aktuelle endepunkter for analysene ble begrenset av de som ble rapportert i begge de to studiene. Endepunkter fra FIREFISH ble hentet fra individuelle pasientdata fra del 1 og del 2. Endepunkter fra ENDEAR ble hentet fra den primære publikasjonen og en presentasjon av interim analyse (19, 20).

Tabellen under gir en oversikt over endepunkter relatert til motorisk funksjon, tid til hendelse og bivirkninger som ble inkludert i analysene.

Tabell 8 Endepunkter inkludert i indirekte sammenlikninger SMA type 1 (Kilde Roche dokumentasjonspakke)

Outcome	Type of outcome	Risdiplom FIREFISH	Nusinersen ENDEAR*
Percentage of infants that achieve full head control (classified by HINE-2)	Binary	Yes	Yes
Percentage of infants sitting without support (classified by HINE-2)	Binary	Yes	Yes
Percentage of infants sitting with or without support (classified by HINE-2)	Binary	Yes	Yes*
Percentage of infants rolling (Classified by HINE-2)	Binary	Yes	Yes
Percentage of infants standing (Classified by HINE-2)	Binary	Yes	Yes
Motor-milestone response according to HINE-2	Binary	Yes	Yes
Percentage of infants who achieve a CHOP-INTEND score of 40 or higher	Binary	Yes	Yes
Percentage of infants with ≥ 4 -point improvement in CHOP-INTEND score from baseline	Binary	Yes	Yes
Event-free survival (death or permanent ventilation)	Time to event	Yes	Yes
Overall survival	Time to event	Yes	Yes
Proportion of patients with any adverse event	Binary	Yes	Yes
Proportion of patients with any adverse event leading to discontinuation (including death)	Binary	Yes	Yes
Proportion of patients with any serious adverse event	Binary	Yes	Yes

* Only available interim efficacy dataset (n=51). Analysis of this outcome assumes that the baseline characteristics for the interim population are the same as for the ITT population (n=80).

Endepunktene var på generell basis definert på samme måte i de to studiene. Studiene hadde ulikt primært endepunkt, henholdsvis ventilasjonsfri overlevelse (ENDEAR) og andel som kunne sitte minst 5 sekunder uten støtte etter 12 måneders behandling (FIREFISH).

Det var også ulik oppfølgingstid, der ENDEAR ble avsluttet tidlig etter median 280 dager (ca. 9 måneder, 6-442 dager i nusinersen-armen), mens FIREFISH fortsatt er pågående med en planlagt behandlingstid på totalt 24 måneder. Roche brukte datakutt fra 6 måneders oppfølgingstid fra FIREFISH som basecase i den indirekte sammenligningen (time to event endepunkt), og datakutt fra 12 måneders oppfølgingstid som scenarioanalyse. For de binære endepunktene kunne den ene av behandlingene bli favorisert ved bruk av ulike oppfølgingstider mellom studiene, og Roche anvendte derfor et modifisert datasett fra FIREFISH med median 283 dager på behandling. Tabellen under oppsummerer hva som inngår i de indirekte sammenlikningene for SMA type 1.

Tabell 9 Oversikt over utfall, effektstørrelse, tidspunkt, matchingfaktorer og metode for indirekte sammenligninger for SMA type 1 (Kilde Roche dokumentasjonspakke)

Outcomes	Effect size	Timepoint	Approach	Matching factors		
Event-free survival (death or permanent ventilation)	HR	- ENDEAR : All data up to data cut	Unanchored MAIC	- Age at first dose in days - Duration of symptoms in weeks		
Overall survival	HR	- FIREFISH: All data up to data cut				
HINE-2, proportion of patients with motor milestone response	OR	- ENDEAR: Latest visit before data cut (median follow-up of 280 days) - FIREFISH base case: Latest visit 6 months prior to data cut (median follow-up of 283 days) - FIREFISH scenario: At 12 month visit	Unanchored MAIC	- Total CHOP-INTEND score at baseline		
HINE-2, proportion of patients with full head control	OR					
HINE-2, proportion of patients achieving sitting without support	OR					
HINE-2, proportion of patients achieving sitting with or without support	OR					
HINE-2, proportion of patients achieving rolling	OR					
HINE-2, proportion of patients achieving standing	OR					
CHOP-INTEND, proportion of patients with ≥ 4 point improvement from baseline	OR					
CHOP-INTEND, proportion of patients with score of ≥ 40	OR					
Adverse Events	OR				- ENDEAR: At data cut	Unanchored MAIC
Adverse Events leading to discontinuation	OR				- FIREFISH base case: At 6 months prior to data cut	
Serious Adverse Events	OR	- FIREFISH scenario: At data cut				

Sammenlignbarhet av pasientpopulasjoner: FIREFISH og ENDEAR

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 måneder 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 FIREFISH-studien. Det var noen ulikheter i ordlyden i inklusjonskriteriene med hensyn på ventilasjonsstøtte i FIREFISH og ENDEAR, men i praksis var pasienter med SMA type 1 som ikke sto på permanent ventilering inkludert i begge studiene.

For nusinersen ble ITT-populasjonen (alle randomiserte pasienter som hadde mottatt minst én behandling) fra ENDEAR anvendt i sammenligningene av ventilasjonsfri overlevelse og totaloverlevelse. For andel CHOP INTEND respondere og respondere på motoriske milepæler, ble det brukt et effekt-

datasett som inkluderte pasienter fra ITT som hadde registrert respons på dag 183, 302 eller 394 og som hadde minst 190 dager fra første dose til datakutt. Sikkerhet ble evaluert blant de som hadde mottatt minst én dose.

For risdiplam brukte Roche en sammenslått analyse fra høydose kohorten i FIREFISH del 1 (n=17) og ITT fra FIREFISH del 2 (n=41) i analyse av effekt (n=58), og et datasett med pasienter som hadde mottatt minst én dose fra dette sammenslåtte settet for evaluering av bivirkninger.

Sammenlikning av pasientkarakteristika fra de to armene i ENDEAR og sammenslåtte data fra de to delene av FIREFISH er vist i tabellen under.

Tabell 10 Baseline pasientkarakteristika i FIREFISH og ENDEAR (Kilde Roche dokumentasjonspakke)

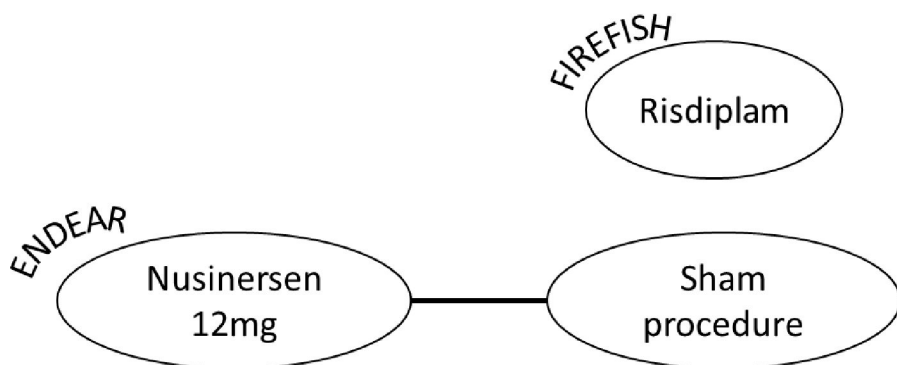
Baseline characteristic	Risdiplam (FIREFISH) N=58*	Nusinersen (ENDEAR) N=80	Sham control (ENDEAR) N=41
Mean age at first dose in days (sd, [range])	163 days (44, [68-212])	163 days (NR,[52-242])	181 days (NR,[30-262])
Female gender	57%	54%	59%
Mean age at symptom onset in weeks (sd, [range])	7.2 weeks (3, [4-13.1])	7.9 weeks (NR,[2-18])	9.6 weeks (NR,[1-20])
Mean disease duration at screening in weeks (sd, [range])	13.0 weeks (5.9, [1-23.3])	13.2 weeks (NR,[0-25.9])	13.9 weeks (NR,[0-23.1])
Mean age at diagnosis in weeks (sd, [range])	12.7 weeks (6, [4-26.4])	12.6 weeks (NR, [0-29])	17.5 weeks (NR, [2-30])
Mean score on CHOP INTEND scale (sd, [range])	22.47 (6.79, [8-37])	26.63 (8.13, [NR])	28.43 (7.56, [NR])
Patients with nutritional support: Unable to swallow [†] /Gastrointestinal tube feeding	9%	9%	12%
Patients with ventilatory support	29%	26%	15%
Mean HINE-2 score (sd, [range])	0.93 (0.95, [0-5])	1.29 (1.07, [NR])	1.54 (1.29, [NR])
Mean CMAP negative peak amplitude (mV) - ulnar nerve (SD, [range])	0.199 (0.15, [0-0.8])	0.226 (0.19, [NR])	0.225 (0.12, [NR])
*Includes patients from the 'High-dose' (pivotal dose) cohort of Part 1 (n=17) and all patients from Part 2 (n=41) of FIREFISH			
[†] Baseline data on gastrointestinal tube feeding was not available for most patients in Part 1, as the questionnaire was only introduced 6 months after start of the study. Ability to swallow was used as a proxy for tube feeding for these patients.			

Motorisk funksjon ved baseline var noe lavere i FIREFISH enn i ENDEAR vist ved at CHOP INTEND og HINE-2 skår var lavere for risdiplam sammenliknet med nusinersen og sham-kontroll.

Metode

Roche gjorde kvalitetsvurdering av studiene basert på NICE sjekklister for randomiserte kliniske studier (ENDEAR) og AHRQ verktøy for enarmede studier (FIREFISH). ENDEAR ble gradert som lav til uklar risiko for bias og FIREFISH med lav risiko for bias. Disse resultatene må tolkes i lys av at en randomisert kontrollert studie likevel på generelt grunnlag er en bedre kilde til informasjon om effekt av et legemiddel enn en enarmet studie.

Nettverket for SMA type 1 var ikke sammenknyttet, vist i figuren under. Roche benyttet derfor populasjonsjuserte indirekte sammenlikninger (MAIC) for å etablere relativ effekt mellom risdiplom og nusinersen.



Figur 5 Uankret nettverk SMA type 1 (Kilde Roche dokumentasjonspakke)

Det ble anvendt en uankret MAIC³ som er en type propensity-skår vektning. Analysen innebærer at individuelle pasientkarakteristika fra FIREFISH blir vektet for å balanseres med pasientkarakteristika i komparatorstudien ENDEAR. Publisert metodelitteratur ble benyttet (21, 22), og metoden er beskrevet i mer detalj i Appendiks 3. Matching reduserer effektiv utvalgsstørrelse (ESS) i FIREFISH, og grad av reduksjon avhenger av hvor overlappende pasientpopulasjonen i FIREFISH er med pasientpopulasjonen i ENDEAR.

Ved uankret MAIC skal det matches for alle prognostiske og effektmodifiserende faktorer. Prognostiske og prediktive faktorer for SMA type 1 ble identifisert basert på et litteratursøk, tilgjengelige karakteristika fra studiene og tilbakemeldinger fra kliniske eksperter. Tabellen under viser oversikt over karakteristika det ble matchet for.

³ matching adjusted indirect comparison

Tabell 11 Pasientkarakteristika matchet for i analysene for SMA type 1 risdiplam vs. nusinersen (Kilde Roche dokumentasjonspakke)

Characteristic	Justification
Mean age at first dose	<ul style="list-style-type: none"> • Age characteristics are most commonly reported as prognostic • Age of at first dose is the most reliable measure in clinical trials. • The literature review found age at onset of treatment to be a key treatment-effect modifier (Baranello et al. 2020).
Duration of symptoms/disease	<ul style="list-style-type: none"> • Flagged by internal and external medical experts • Associated with efficacy of nusinersen in subgroup analyses of the ENDEAR trial (Finkel, Mercuri, et al. 2017)
Mean baseline total CHOP INTEND score	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline motor function of CHOP-INTEND and HINE-2 was identified to be predictive of later achievement of motor milestones in the review (Baranello et al. 2020). • CHOP INTEND is seen as a stronger indicator than HINE-2 as was developed based on infants with SMA type 1 (Glanzman et al. 2010) and is more granular than HINE-2 (Pechmann et al. 2018)

I opprinnelig innsendt dokumentasjon matchet Roche FIREFISH-dataene til sammenslåtte data fra ENDEAR, dvs. nusinersen- og shamkontrollarm sammenslått. På forespørsel fra Legemiddelverket leverte Roche ny matching og analyser mot kun nusinersen-armen fra ENDEAR. Siden analysen er uankret og det var ubalanse i pasientkarakteristika mellom de to armene fra ENDEAR, er matching og sammenlikning mot kun nusinersen-armen mest relevant.

Resultater

Tabellen under viser oversikt over pasientkarakteristika før og etter matching. Roche beskrev at effektiv utvalgsstørrelse (ESS) var redusert fra 58 pasienter før matching til 38 etter matching.

Tabell 12 Baseline pasientkarakteristika FIREFISH før og etter matching til ENDEAR (Kilde Roche dokumentasjonspakke)

Baseline characteristic	Pre-Matching: Risdiplam (Pooled FIREFISH)	Post-matching: Risdiplam (Pooled FIREFISH matching-adjusted to ENDEAR)	Nusinersen (ENDEAR)
Sample size (ESS)	58	58 (38.0)	80
Mean age at first dose in days	163 days	163 days	163 days
Female gender	57%	64%	54%
Mean age at symptom onset in days	51 days	51 days	55 days
Mean disease duration at screening in days	91 days	92 days	92 days
Mean age at diagnosis in weeks	12.7 weeks	13.1 weeks	14.3 weeks
Mean score on CHOP-INTEND	22.47	26.63	26.63
Mean HINE-2 score	0.93	1.29	1.29
Patients with ventilatory support	29%	26%	26%
SMA type 1	100%	100%	100%
2 x SMN2 copies	100%	100%	100%

Legemiddelverket mener at populasjonen i det sammensatte FIREFISH datasettet i utgangspunktet var godt i samsvar med populasjonen i nusinersen-armen i ENDEAR før matching. Den matchede analysen tilfører relativt sett ikke mer pålitelig informasjon ettersom antallet pasienter etter matching reduseres, og dermed også styrken til analysen.

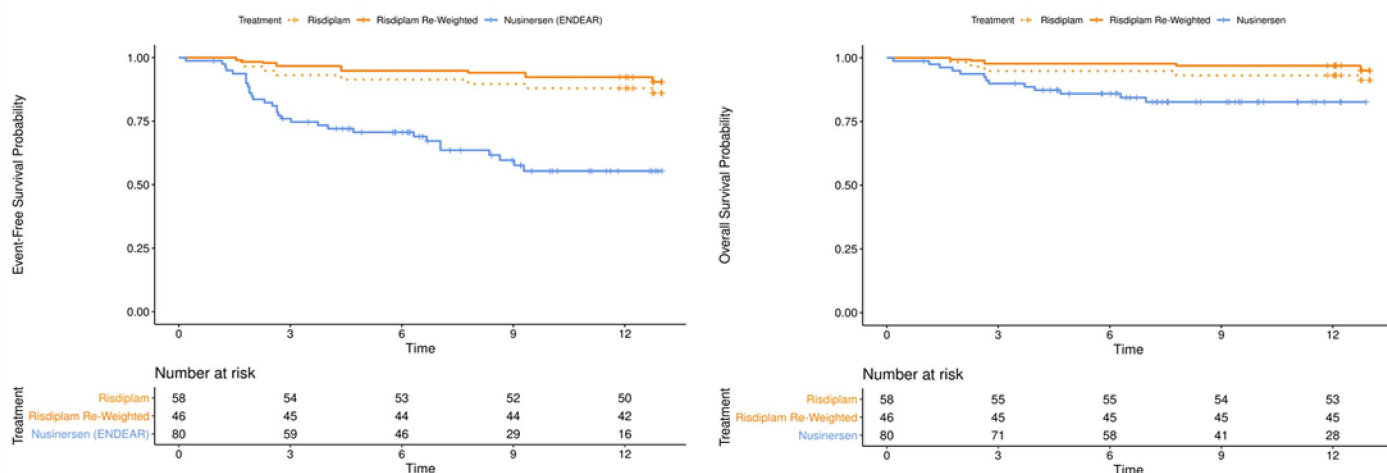
Tabellene under viser resultater fra de indirekte sammenligningene (MAIC). I disse tabellene angis brøkforholdet «weighted number of events/sum of weights». Dette må ikke leses som antall hendelser/totalt antall pasienter i analysen. Legemiddelverket ba Roche om å klargjøre dette, og Roche beskriver at nevneren i denne brøken er summen av de statistiske vektene tilordnet FIREFISH pasientene, og ESS er antall uavhengige ikke-vektede individer som vil være nødvendig for å gi et estimat med samme presisjon som det vektete estimatet. Legemiddelverket mener dette er gjort i henhold til publisert litteratur på området.

Resultatene for time to event endepunktene ventilasjonsfri overlevelse og totaloverlevelse er vist i tabellen og i figuren under.

Tabell 13 Resultater fra naiv indirekte sammenligning og MAIC for forløpsdataendepunktene ventilasjonsfri overlevelse og totaloverlevelse. HR < 1 favoriserer risdiplom. (Kilde Roche dokumentasjonspakke)

Ventilation-free survival				
Comparator	Naïve Comparison		MAIC	
	Pre-match Number of events / Sample Size	Hazard Ratio for Risdiplom against Comparator (95%CI)	Post-match Weighted number of events / Sum of weights	Hazard Ratio for Risdiplom against Comparator (95%CI)
Risdiplom	8/58	-	4.34/46.27	-
Nusinersen	31/80	0.244 (0.086;0.462)	31/80	0.160 (0.046; 0.310)
Overall survival				
Risdiplom	5/58	-	2.22/46.27	-
Nusinersen	13/80	0.442 (0.089; 1.020)	13/80	0.243 (0.029; 0.618)

Key: CI, Confidence Intervals (Bootstrap; N=1000 Bootstrap samples)



Figur 6 Kaplan-Meier kurver for ventilasjonsfri overlevelse (venstre) og totaloverlevelse (høyre). Indirekte sammenlikning av risdiplom fra FIREFISH og nusinersen-armen fra ENDEAR. Stiplet orange kurve (før matching): risdiplom n=58, Heltrukket orange kurve (etter matching): risdiplom n=46, Heltrukket blå kurve: nusinersen n=80 (Kilde Roche dokumentasjonspakke)

Legemiddelverket vurderer at naiv sammenligning av sammenslått FIREFISH (n=58) med ENDEAR (n=80) viser at risdiplom med hensyn på OS og ventilasjonsfri overlevelse er numerisk bedre enn nusinersen, men at det på grunn av usikkerhetene i analysene og små datasett med kort oppfølgingstid ikke er grunnlag for å hevde statistisk signifikant mereffekt.

Under vises resultater fra de indirekte sammenlikningene for datakutt ved 6 måneder fra FIREFISH for de binære HINE-2 endepunktene.

Tabell 14 Resultater fra indirekte sammenlikninger av risdiplam vs. nusinersen med månerders datakutt fra FIREFISH, binære endepunkter HINE-2 ved 6 måneder. OR/RR > 1 favoriserer risdiplam (Kilde Roche dokumentasjonspakke)

Milestone	Comparator	Naïve Comparison			MAIC		
		Pre-match Number of responders / Sample size (% Responders [95%CI])	Odds Ratio for Risdiplam against Comparator (95%CI)	Risk Ratio for Risdiplam against Comparator (95%CI)	Post-match Weighted number of responders / Sum of weights (% Responders [95%CI])**	Odds Ratio for Risdiplam against Comparator (95%CI)	Risk Ratio for Risdiplam against Comparator (95%CI)
Motor milestone response	Risdiplam	37/58 (64% [52;76])	-	-	34.77/46.27 (75% [68;86])	-	-
	Nusinersen	37/73 (51% [39;63]°)	1.714 (0.847; 3.556)	1.259 (0.929; 1.693)	37/73 (51% [39;63]°)	2.943 (1.595; 7.061)	1.483 (1.178; 1.966)
Full head control	Risdiplam	17/58 (29% [17;41])	-	-	18.00/46.27 (39% [23;54])	-	-
	Nusinersen	16/73 (22% [13;33]°)	1.477 (0.646; 3.316)	1.337 (0.711; 2.517)	16/73 (22% [13;33]°)	2.267 (0.887; 5.264)	1.775 (0.915; 3.398)
Rolling	Risdiplam	0/58 (0% [0;6]°)	-	-	0/46.27 (0% [0;8]°)	-	-
	Nusinersen	7/73 (10% [4;19]°)	0.076* (0.042; 0.172)	0.084* (0.050; 0.179)	7/73 (10% [4;19]°)	0.095* (0.055; 0.282)	0.104* (0.065; 0.292)
Sitting without support	Risdiplam	8/58 (14% [5;22])	-	-	11.70/46.27 (25% [8;37])	-	-
	Nusinersen	6/73 (8% [3;17]°)	1.787 (0.527; 6.526)	1.678 (0.559; 5.664)	6/73 (8% [3;17]°)	3.778 (0.959; 3.856)	3.076 (0.964; 0.079)
Sitting with and without support	Risdiplam	24/58 (41% [29;54])	-	-	24.15/46.27 (52% [41;62])	-	-
	Nusinersen	25/51 (49% [35;63]°)	0.734 (0.325; 1.572)	0.844 (0.534; 1.290)	25/51 (49% [35;63]°)	1.135 (0.565; 2.380)	1.065 (0.768; 1.584)
Standing (with support and unaided)	Risdiplam	0/58 (0% [0;6]°)	-	-	0/46.27 (0% [0;8]°)	-	-
	Nusinersen	1/73 (1% [0;7]°)	0.413* (0.172; 1.256)	0.418 (0.179; 1.254)	1/73 (1% [0;7]°)	0.517* (0.206; 2.167)	0.522 (0.215; 2.150)

Key: CI, Confidence Intervals (Bootstrap; N=1,000 Samples)

** Weighted number of responders / Sum of weights (% Responders [95%CI]) for risdiplam, number of responders/n included for nusinersen

‡ HINE motor milestone achievement in infants at the later of Days 0, 119, 245 and 364

§ HINE motor milestone achievement in infants at the later of Days 183, 302 and 394

* ORs calculated using half-cell correction

° Clopper-Pearson CIs

Legemiddelverket vurderer at naïve sammenlikninger av sammenslått FIREFISH (n=58) med ENDEAR (n=80) viser at risdiplam med hensyn på HINE-2 binære endepunkt er både numerisk bedre og dårligere enn nusinersen avhengig av hvilket endepunkt man ser på.

De matchede analysene (6 måneders oppfølging) viste at for HINE-2 motor milestone respons og full hodekontroll var risdiplam statistisk signifikant mer effektiv enn nusinersen. Sammenlikning av

resultatene for selvstendig sitting mellom FIREFISH og ENDEAR er vanskeligere å vurdere, ettersom resultatene i stor grad er avhengig av hvor lenge pasienten sitter. I FIREFISH del 2 kunne for eksempel 12/41 pasienter sitte selvstendig i ≥ 5 sekunder, mens 7/41 pasienter kunne sitte selvstendig i ≥ 30 sekunder (1). Fra ENDEAR er selvstendig sitting oppgitt som ≥ 10 sekunder, og det var 6/73 pasienter som klarte dette. For endepunktet sitte med og uten støtte, som favner alle pasienter som i noen grad kan sitte, var det ikke statistisk signifikant forskjell mellom risdiplam og nusinersen. Resultatene for rulling og evne til å stå viste at nusinersen var statistisk signifikant bedre enn risdiplam ved 6 måneders datakuttet.

Analysene basert på 12 måneders datakuttet fra FIREFISH viste at risdiplam var statistisk signifikant bedre enn nusinersen for alle HINE-2 endepunkter, unntatt rulling og evne til å stå der det ikke var statistisk signifikant forskjell. Analysene må tolkes i lys av at pasientene i ENDEAR (nusinersen) i gjennomsnitt ble fulgt i kortere tid enn 12 måneder (gjennomsnittlig 280 dager), og at noen pasienter trolig kunne ha nådd nye motoriske milepæler etter lengre behandlings- og oppfølgingstid, noe som også ble sett i SHINE studien, jfr kapittel 2.1.2.

Legemiddelverkets samlede vurdering av HINE-2 er at det på grunn av usikkerhetene i analysene og små datasett med kort oppfølgingstid, ikke er grunnlag for å hevde statistisk signifikant mereffekt av risdiplam versus nusinersen.

Under vises resultater fra de indirekte sammenlikningene mot nusinersen for datakuttet 6 måneders oppfølgingstid fra FIREFISH for binære CHOP-INTEND endepunkter.

Tabell 15 Resultater fra indirekte sammenlikninger av risdiplam vs. nusinersen med 6 måneders datakutt fra FIREFISH, CHOP-INTEND. OR/RR > 1 favoriserer risdiplam (Kilde Roche dokumentasjonspakke)

Endpoint	Comparator	Naïve Comparison			MAIC		
		Pre-match Number of responders / Sample size (% Responders [95%CI])	Odds Ratio for Risdiplam against Comparator (95%CI)	Risk Ratio for Risdiplam against Comparator (95%CI)	Post-match Weighted number of responders / Sum of weights (% Responders [95%CI])**	Odds Ratio for Risdiplam against Comparator (95%CI)	Risk Ratio for Risdiplam against Comparator (95%CI)
CHOP-INTEND score improvement ≥ 4 points	Risdiplam	52/58 (90% [81;97])	-	-	43.51/46.27 (94% [89;99])	-	-
	Nusinersen	52/73 (71% [59;81]°)	3.500 (1.483; 12.078)	1.259 (1.070;1.516)	52/73 (71% [59;81]°)	6.356 (2.513; 29.446)	1.320 (1.144; 1.571)
CHOP-INTEND score achievement ≥ 40 points	Risdiplam	27/58 (47% [33;59])	-	-	27.67/46.27 (60% [48;73])	-	-
	Nusinersen	30/73 (41% [30;53]°)	1.248 (0.591; 2.513)	1.133 (0.742;1.678)	30/73 (41% [30;53]°)	2.131 (1.083; 4.564)	1.455 (1.039; 2.127)

Key: CI, Confidence Intervals (Bootstrap; N=1,000 Samples)
 ** Weighted number of responders / Sum of weights (% Responders [95%CI])
 ‡ CHOP-INTEND score at the later of Days 0, 119, 182, 245, 301, 364 and 427
 § CHOP-INTEND score at the later of Days 183, 302 and 394
 ° Clopper-Pearson CIs

Legemiddelverket vurderer at naive sammenligninger av sammenslått FIREFISH (n=58) med ENDEAR (n=80) viser at risdiplom med hensyn på CHOP INTEND forbedring ≥ 4 poeng er statistisk signifikant bedre enn nusinersen, mens risdiplom er numerisk bedre enn nusinersen når man ser på antallet pasienter som oppnår en skår ≥ 40 poeng.

Videre viste resultatene for 6 måneders matched (MAIC) analyse for CHOP INTEND skår ≥ 4 forbedring og CHOP INTEND skår ≥ 40 at risdiplom var statistisk signifikant bedre enn nusinersen. Analysene basert på 12 måneders datakuttet fra FIREFISH viste også det samme.

Legemiddelverkets samlede vurdering av CHOP INTEND er at det på grunn av usikkerhetene i analysene og små datasett med kort oppfølgingstid, ikke er grunnlag for å hevde statistisk signifikant mereffekt av risdiplom versus nusinersen.

Under vises resultater fra de indirekte sammenlikningene mot nusinersen for datakutt 6 måneder fra FIREFISH for *uønskede hendelser*.

Tabell 16 Resultater fra indirekte sammenlikninger av risdiplom vs. nusinersen med 6 måneders datakutt fra FIREFISH, bivirkninger. OR/RR < 1 favoriserer risdiplom (Kilde Roche dokumentasjonspakke)

Endpoint	Comparator	Naïve Comparison			MAIC		
		Pre-match Number of responders/ Sample size (%Responders [95%CI])	Odds Ratio for Risdiplom against Comparator (95%CI)	Risk Ratio for Risdiplom against Comparator (95%CI)	Post-match Weighted number of responders/ Sum of weights (% Responders [95%CI])**	Odds Ratio for Risdiplom against Comparator (95%CI)	Risk Ratio for Risdiplom against Comparator (95%CI)
Any adverse event	Risdiplom	56/58 (97% [91;100])	-	-	44.80/46.27 (97% [82;100])	-	-
	Nusinersen	77/80 (96% [89;99]°)	1.091 (0.134; 6.882)	1.003 (0.931; 1.064)	77/80 (96% [89;99]°)	1.190 (0.138; 8.100)	1.006 (0.941; 1.065)
Any adverse event leading to discontinuation	Risdiplom*	4/58 (7% [2,14])	-	-	1.43/46.27 (3% [0,7])	-	-
	Nusinersen	13/80 (16% [9;26]°)	0.382 (0.076; 1.120)	0.424 (0.092; 1.103)	13/80 (16% [9;26]°)	0.165 (0.024; 0.464)	0.190 (0.030; 0.494)
Any serious adverse event	Risdiplom	27/58 (47% [35,59])	-	-	21.05/46.27 (46% [24,62])	-	-
	Nusinersen	61/80 (76% [65;85]°)	0.271 (0.122; 0.566)	0.611 (0.430; 0.813)	61/80 (76% [65;85]°)	0.260 (0.084; 0.578)	0.597 (0.311; 0.829)

*To align with the definition in ENDEAR, deaths were included as a reason for discontinuation
 ** Weighted number events / Sum of weights (% with AE [95%CI])

Legemiddelverket vurderer at risdiplom ser ut til å lede til færre uønskede hendelser enn nusinersen.

2.1.5 Legemiddelverkets samlede vurdering for SMA type 1

Både FIREFISH og ENDEAR inkluderte spedbarn med genetisk dokumentert homozygot delesjon eller mutasjon i SMN1-genet, to kopier av SMN2-genet og symptomutbrudd for SMA \leq 6 måneders alder. Populasjonene er dermed i utgangspunktet sammenlignbare på viktige prognostiske faktorer. Legemiddelverket mener at populasjonen i det sammenlånste FIREFISH datasettet i utgangspunktet var godt i samsvar med ENDEAR. Den matchede analysen tilfører relativt sett lite ny informasjon ettersom antallet pasienter etter matching reduseres, og dermed også styrken til analysen.

Metodikken som er anvendt i de indirekte sammenlikningene (uankret MAIC) er beskrevet i litteraturen som anvendelig ved sammenlikning av enarmede studier eller studier uten felles komparatorarm. Uankret MAIC innehar svært sterke antagelser om at alle effektmodifiserende og prognostiske faktorer skal kontrolleres for. Det er også vist at metoden faktisk kan gi mer bias enn en naiv indirekte sammenlikning og må brukes med forsiktighet ved analyse av forløpsdata (23, 24). Lav utvalgsstørrelse etter matching (ESS) gir ustabile estimater med svært vide konfidensintervall. Legemiddelverket vurderer i dette tilfellet at de naive sammenlikningene kan gi noe mindre usikkerhet enn de matchede (MAIC) analysene. Metodikken med naive sammenlikninger ble også benyttet i metodevurderingen av Zolgensma (25) (foreløpig ikke publisert). Naive sammenlikninger er i utgangspunktet ikke egnet som metode for kvantifisering av relativ effekt, og Legemiddelverket vil som regel ha justerte analyser der dette er praktisk mulig. I dette tilfellet vil imidlertid matching tilføre stor usikkerhet ettersom matchingen «fjerner» pasienter fra allerede små utvalgsstørrelser.

Legemiddelverket ba Roche estimere residual bias som beskrevet i litteraturen, men Roche mente dette ikke var mulig på grunn av det sparsomme datamaterialet og den lave utvalgsstørrelsen. Roche mente de hadde matchet for forskjeller i alle prognostiske og effektmodifiserte faktorer som var kjent fra litteraturen.

Av de prognostiske faktorene er det særlig sykdomsvarighet før initiering av SMN2-modulerende behandling som har stor betydning. 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, 26). Tidspunktet for behandlingsstart er derfor en viktig prognostisk faktor (4, 26). Disse pasientene trenger hjelp til å øke nivåene av SMN-proteiner så kort tid som mulig etter fødsel for å begrense varig skade på motornevronene (8). Sykdomsvarighet ble også vektlagt i Legemiddelverkets metodevurdering av Zolgensma (foreløpig ikke publisert), hvor relativ effekt av Zolgensma vs nusinersen ble vurdert i en undergruppe av pasienter med en sykdomsvarighet \leq 12 uker ($n=34$) fordi en slik analyse ble ansett å være mer representativ for norske forhold (25). Norske klinikere opplyste at i Norge tilstreber man å starte behandling med nusinersen innen to uker etter at diagnosen SMA type 1 er stilt.

I både FIREFISH (risdiplam) og ENDEAR (nusinersen) var gjennomsnittlig sykdomsvarighet før behandlingsstart rundt 90 dager, altså noe senere behandlingsstart enn det som forventes i norsk klinisk praksis. Dette kan bety at effekten av risdiplam og nusinersen kan være bedre i norsk klinisk praksis enn det som ble vist i de kliniske studiene.

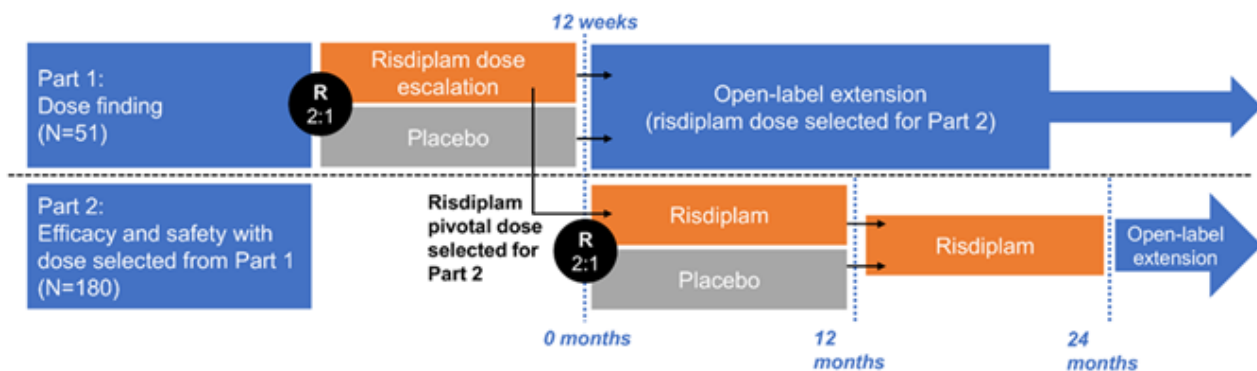
Oppsummert vurderer Legemiddelverket for SMA type 1, basert på studiene FIREFISH og ENDEAR, at risdiplam trolig ikke har dårligere effekt enn nusinersen på kort sikt. Relativ effekt på lang sikt er ikke kjent. Vi har ikke tilstrekkelig data til å kunne estimere en pålitelig relativ effektstørrelse, eller til å fastslå om effekten er lik eller om det ene legemidlet har bedre effekt enn det andre. Legemiddelverket presiserer at dette er en vurdering som er basert på den informasjonen som er tilgjengelig per i dag, og at premisene som ligger til grunn for analyser og vurdering kan forandre seg med ny dokumentasjon.

2.2 SMA TYPE 2 OG 3

I dette delkapittelet presenteres studiene SUNFISH (risdiplam) og CHERISH (nusinersen) med resultater.

2.2.1 SUNFISH (risdiplam)

SUNFISH er en placebokontrollert, randomisert studie i fase II/III, som inkluderte pasienter med SMA type 2 og 3 mellom 2 og 25 år. Studien undersøkte effekt, sikkerhet, farmakokinetikk og -dynamikk. Studien var todelt. Del 1 var den undersøkende dosedefinerende delen, og del 2 var den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte bekreftende delen (3).



Figur 7 Studiedesign SUNFISH (kilde Roche dokumentasjonspakke)

I del 1 mottok pasientene risdiplam i ulike doser eller placebo i 12 uker, før samtlige pasienter fikk tilbud om å motta risdiplam med den doseringen som senere ble anbefalt i preparatomtalen i en åpen forlengelsesstudie (OLE).

I del 2 mottok pasientene placebo eller risdiplam i anbefalt dose i 12 måneder, før samtlige pasienter gikk over til å motta risdiplam fra måned 12-24. Samtlige pasienter fikk deretter tilbud om å fortsette på risdiplam i OLE-studien.

Del 1 av SUNFISH inkluderte pasienter med SMA type 2 og både ambulatoriske (gående) og ikke-ambulatoriske pasienter med SMA type 3. Del 2 av SUNFISH ekskluderte ambulatoriske pasienter med SMA type 3, altså var kun ikke-ambulatoriske pasienter med SMA type 2 og 3 inkludert.

Tabell 17 Inklusjons- og eksklusjonskriterier i SUNFISH studien (1)

Key Inclusion Criteria	
Age	Males and females aged 2 to 25 years at screening.
SMA diagnosis	Confirmed diagnosis of 5q-autosomal recessive SMA, including: a. Genetic confirmation of homozygous deletion or heterozygosity predictive of loss of function of the <i>SMN1</i> gene. b. Clinical symptoms attributable to Type 2 or Type 3 SMA.
Ambulatory status	For Part 1: Type 2 or 3 SMA patients (ambulant or non-ambulant). For Part 2: Type 2 and non-ambulant Type 3 SMA patients
Key Exclusion Criteria	
Previous SMA treatment	Concomitant or previous administration of a <i>SMN2</i> -targeting ASO, <i>SMN2</i> splicing modifier or gene therapy
Respiratory status	Invasive ventilation or tracheostomy
Surgery	Surgery for scoliosis or hip fixation in the one year preceding screening or planned within the next 18 months

Resultater SUNFISH del 2:

Under presenteres pasientkarakteristika og effektresultater fra del 2 av SUNFISH, hvor pasientene mottok anbefalt dose risdiplam (n=120) eller placebo (n=60).

SUNFISH del 2 ble utført hos ikke-ambulatoriske pasienter med type 2 (71 %) eller type 3 (29 %) SMA. Randomiseringen var stratifisert etter aldersgruppe (2-5, 6-11, 12-17, 18-25 år). Medianalder til pasientene ved behandlingsstart var 9,0 år (2-25 år), mediantid mellom begynnende SMA-symptomer og første dose var 102,6 (1-275) måneder. Det var 51 % kvinner, 67 % av kaukasisk opprinnelse og 19 % av asiatisk opprinnelse. Ved baseline hadde 67 % av pasientene skoliose, herunder 32 % med alvorlig skoliose. Pasientene hadde en gjennomsnittlig MFM32-skår ved baseline på 46,1 og RULM-skår på 20,1 (3).

Pasientkarakteristika var stort sett balansert mellom de to behandlingsarmene, men 63 % av pasientene i risdiplamarmen og 73 % av pasientene i placeboarmen hadde skoliose.

Tabell 18 Oppsummering av effekt hos SMA type 2 og 3 pasienter ved 12. måned av behandlingen (SUNFISH del 2). Kilde Roche

Outcome	Risdiplam (n = 120)	Placebo (n = 60)	Difference (risdiplam minus placebo) (95% CI)	P-value ^a
• Primary endpoint				
Motor Function Measure 32 (MFM32)	n = 115	n = 59		
Change in MFM32 total score from baseline to Month 12, least squares mean change (SE)	1.36 (0.38)	-0.19 (0.52)	1.55 (0.30, 2.81)	Unadjusted: 0.0156 Adjusted: 0.0156
• Secondary Endpoints				
Motor Function Measure 32 (MFM32)	n = 115	n = 59		
Number (%) of patients with change in MFM-32 ≥ 3 (Baseline to Month 12)	44/115 (38.3%)	14/59 (23.7%)	OR for overall response: 2.35 (1.01, 5.44)	Unadjusted: 0.0469 Adjusted: 0.0469
Number (%) of patients with change in MFM-32 ≥ 0 (Baseline to Month 12)	80/115 (69.6%)	32/59 (54.2%)	OR for overall response: 2.00 (1.02, 3.93)	Unadjusted: 0.0430
Revised Upper Limb Module (RULM)	n = 119	n = 58		
Change in RULM total score from baseline to Month 12, least squares mean change (SE)	1.61 (0.31)	0.02 (0.43)	1.59 (0.55, 2.62)	Unadjusted: 0.0028 Adjusted: 0.0469
Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HF MSE)	n = 120	n = 60		
Change in HF MSE total score from baseline to Month 12, least squares mean change (SE)	0.95 (0.33)	0.37 (0.46)	0.58 (-0.53, 1.69)	Unadjusted: 0.3015 Adjusted: 0.3902
Forced vital capacity (FVC)	n = 83	n = 40		
Change in FVC Percentage Predicted Value from Baseline to Month 12, in patients aged 6–25 years, least squares mean change (SE)	-5.16 (1.40)	-3.11 (1.94)	-2.05 (-6.67, 2.56)	Unadjusted: 0.3804 Adjusted: 0.3902
Clinical Global Impression of Change Scale (CGI-C)	n = 120	n = 60		
Number (%) of patients with an 'improved' response based on the CGI-C assessment	57 (47.5%)	24 (40.0%)	OR for response: 1.38 (0.70, 2.74)	Unadjusted: 0.3544 Adjusted: 0.3092
Number (%) of patients with 'improved' or 'no change' response based on the CGI-C assessment	103 (85.8%)	50 (83.3%)	OR for response: 1.21 (0.52, 2.83)	Unadjusted: 0.6636
Spinal Muscular Atrophy Independence Scale (SMAIS) – caregiver-reported	n = 116	n = 60		
Change in caregiver-reported SMAIS score from Baseline to Month 12, least squares mean change (SE)	1.65 (0.50)	-0.91 (0.67)	2.55 (0.93, 4.17)	Unadjusted: 0.0022 Adjusted: 0.3902
Spinal Muscular Atrophy Independence Scale (SMAIS) – patient-reported	n = 43	n = 23		
Change in patient-reported SMAIS Total score from Baseline to Month 12, least squares mean change (SE)	1.04 (0.65)	-0.40 (0.86)	1.45 (-0.68, 3.57)	Unadjusted: 0.1778

^aThe adjusted p-value was obtained for the endpoints included in the hierarchical testing and was derived based on all the p-values from endpoints in order of the hierarchy (order presented in table above) up to the current endpoint. Unadjusted p-value was tested at the 5% significance level.

CGI-C, Clinical Global Impression of Change Scale; CI, confidence interval; FVC, forced vital capacity; HF MSE, Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded; MFM-32, Motor Function Measure, 32-item version; OR, odds ratio; RULM, Revised Upper Limb Module; SE, standard error; SMAIS, Spinal Muscular Atrophy Independence Scale.

Notes: Baseline is the last measurement prior to patients first dose of risdiplam. Differences in changes from baseline were analyzed using a mixed model repeated measure approach.

Resultater fra oppfølgingsstudien:

Det er foreløpig ikke publisert resultater fra oppfølgingsstudien til SUNFISH.

2.2.2 CHERISH (nusinersen)

CHERISH er en randomisert, dobbeltblindet, shamprosedyrekontrollert fase 3-studie som inkluderte 126 pasienter med symptomdebut etter 6 månedersalder, dvs. symptomatiske pasienter med type 2 eller 3 SMA. Median alder ved screening var 3 år, og median alder ved debut av kliniske tegn og symptomer på SMA var 11 måneder. De fleste av pasientene (88%) hadde 3 kopier av SMN2-genet. Ved baseline hadde pasientene en gjennomsnittlig HFMSE-skår på 21,6 og en gjennomsnittlig RULM-skår på 19,1. Alle pasientene hadde oppnådd å kunne sitte uten støtte, mens ingen hadde oppnådd å kunne gå uten støtte. Pasientene i denne studien ble ansett å ha stor sannsynlighet for å utvikle SMA type 2 eller 3 (14).

CHERISH ble avsluttet etter om lag 16 måneder.

Tabell 19 Effekresultater fra CHERISH studien (27)

End Point	Nusinersen (N=84)	Control (N=42)	Difference	P Value
Interim analysis[†]				
Primary end point: change from baseline in HFMSE score — least-squares mean (95% CI) [‡]	4.0 (2.9 to 5.1)	-1.9 (-3.8 to 0)	5.9 (3.7 to 8.1)	<0.001
Final analysis[§]				
Primary end point: change from baseline in HFMSE score — least-squares mean (95% CI) [‡]	3.9 (3.0 to 4.9)	-1.0 (-2.5 to 0.5)	4.9 (3.1 to 6.7)	—
Secondary end points				
Children with change in HFMSE score of ≥ 3 points				
% (95% CI) [¶]	57 (46 to 68)	26 (12 to 40)	30.5 (12.7 to 48.3)	
Odds ratio (95% CI)	—	—	6 (2 to 15)	<0.001
Children who achieved ≥ 1 new WHO motor milestone				
No.	13	2	—	—
% (95% CI) ^{**}	20 (11 to 31)	6 (1 to 20)	14 (-7 to 34)	0.08
Change from baseline in number of WHO motor milestones achieved — least-squares mean (95% CI) [‡]	0.2 (0.1 to 0.3)	-0.2 (-0.4 to 0)	0.4 (0.2 to 0.7)	—
Change from baseline in RULM score — least-squares mean (95% CI) [‡]	4.2 (3.4 to 5.0)	0.5 (-0.6 to 1.6)	3.7 (2.3 to 5.0)	—
Children who achieved ability to stand alone				
No.	1	1	—	—
% (95% CI) ^{**}	2 (0 to 8)	3 (0 to 15)	-1 (-22 to 19)	—
Children who achieved ability to walk with assistance				
No.	1	0	—	—
% (95% CI) ^{**}	2 (0 to 8)	0 (0 to 10)	2 (-19 to 22)	—

Oppfølgingsstudien SHINE:

Det var 83 av 84 pasienter randomisert til nusinersen, og 42 av 42 pasienter randomisert til placebo i CHERISH, som ble inkludert i oppfølgingsstudien SHINE og fikk videre behandling med nusinersen. Den første perioden i SHINE mottok samtlige pasienter 12 mg nusinersen hver 6. måned, men etter en protokollendring (modified maintenance dosing regimen [MMDR], ikke nærmere datert) ble dette endret til 12 mg nusinersen hver 4. måned, en vedlikeholdsdose som er i henhold til godkjent preparatomtale. Ved datakutt 15. oktober 2018 var lengste oppfølgingstid om lag 4 år.

Tabell 20 Oppnåelse eller opprettholdelse av nye WHO definerte motoriske milepæler i CHERISH/SHINE studien ved ulike tidspunkt, fordelt per behandlingsarm (18)

Summary by Treatment, Proportion (95% CI) [n/N]	Nusinersen in CHERISH and SHINE	Nusinersen in SHINE (Sham Control in CHERISH; SHINE Data Only)	Sham Control in CHERISH (Data From CHERISH Only)
Achieved any new motor milestones at Day 450	19.05 (11.30-29.08) [16/84]	5.00 (0.61-16.92) [2/40]	7.69 (1.62-20.87) [3/39]
Achieved any new motor milestones at Day 690	19.28 (11.44-29.41) [16/83]	6.45 (0.79-21.42) [2/31]	- [0/0]
Achieved any new motor milestones at Day 1170	21.82 (11.81-35.01) [12/55]	- [0/0]	- [0/0]
Maintained motor milestones compared with baseline at Day 450	100.00 (95.70-100) [84/84]	95.00 (83.08-99.39) [38/40]	76.92 (60.67-88.87) [30/39]
Maintained motor milestones compared with baseline at Day 690	93.98 (86.50-98.02) [78/83]	93.55 (78.58-99.21) [29/31]	- [0/0]
Maintained motor milestones compared with baseline at Day 1170	90.91 (80.05-96.98) [50/55]	- [0/0]	- [0/0]

WHO = World Health Organization

Tabell 21 Oppnåelse, tap eller opprettholdelse av nye WHO definerte motoriske milepæler i CHERISH/SHINE studien på dag 690, fordelt etter alder (18)

Summary by Clinical Age Groups to Day 690, n (%)	≥ 2.0 to < 3.5 y n = 35	≥ 3.5 to < 5.0 y n = 41	≥ 5.0 y n = 34
Gain of ≥ 1 milestone	12 (34)	5 (12)	0
1 milestone	6 (17)	4 (10)	0
2 milestones	5 (14)	1 (2)	0
3 milestones	1 (3)	0	0
No change	22 (63)	35 (85)	29 (85)
Loss of ≥ 1 milestone	1 (3)	1 (2)	5 (15)
1 milestone	1 (3)	1 (2)	4 (12)
2 milestones	0	0	1 (3)

WHO = World Health Organization

*Participants transitioning from the CHERISH sham control group were reevaluated using the CHERISH inclusion criteria. This population represents a subgroup of the CHERISH/SHINE population.

2.2.3 Legemiddelverkets vurdering

Både SUNFISH (risdiplam) og CHERISH (nusinersen) har en placebo/BSC-arm som internt i hver av studiene kan belyse relativ effekt mot BSC.

For de indirekte sammenligningene av risdiplam vs. nusinersen peker Roche på populasjonen fra SUNFISH del 2 som mest relevant. Legemiddelverket er enig i dette ettersom del 2 hadde lengre varighet (12 måneder randomisert fase) og pasientene mottok anbefalt risdiplamdosering, mens del 1 var en dosefinnende del som også hadde en kortere varighet (12 uker).

Tatt i betraktning at SMA er en sjelden sykdom inkluderte SUNFISH relativt mange pasienter (n=180 i del 2).

2.2.4 Indirekte sammenlikning av risdiplam vs. nusinersen ved SMA type 2 og 3

Studiene SUNFISH og CHERISH rapportert i Mercuri et al 2018 (27) ble inkludert som grunnlag for de indirekte sammenlikningene av risdiplam versus nusinersen i pasientpopulasjonen SMA type 2 og 3 (late onset).

For de indirekte sammenlikningene av risdiplam vs. nusinersen peker Roche på populasjonen fra SUNFISH del 2 som mest relevant. Legemiddelverket er enig i dette ettersom del 2 hadde lengre varighet (12 måneder randomisert fase) og pasientene mottok anbefalt risdiplamdosering, mens del 1 var en dosefinnende del som også hadde en kortere varighet (12 uker).

Sammenlignbarhet av studiedesign: SUNFISH og CHERISH

Begge studiene var globale, dobbeltblindede, randomiserte, kontrollerte studier. Både SUNFISH og CHERISH har en placebo/BSC-arm som internt i hver av studiene kan belyse relativ effekt mot BSC.

Aktuelle endepunkter for analysene ble begrenset av de som ble rapportert i begge de to studiene. Endepunkter fra SUNFISH del 2 ble hentet fra individuelle pasientdata. Endepunkter fra CHERISH ble hentet fra den primære publikasjonen (27). Tabellen under gir en oversikt over endepunkter relatert til effekt og bivirkninger som ble inkludert i analysene.

Tabell 22 Endepunkter inkludert i indirekte sammenlikninger SMA type 2 og 3 (Kilde Roche dokumentasjonspakke)

Outcome	Type of outcome	Risdiplam SUNFISH	Nusinersen CHERISH
Efficacy endpoints			
HFMSE, change from baseline	Continuous	Yes	Yes*
HFMSE, OR/proportion of patients showing improvement ≥ 3 points	Binary	Yes	Yes ^o
RULM, change from baseline	Continuous	Yes	Yes*
RULM, OR/proportion of patients showing improvement ≥ 2 points	Binary	Yes	Yes [†]
Safety endpoints			
OR/proportion of patients with any serious adverse event	Binary	Yes	Yes
*12-month data derived from digitized charts of imputed data ^o At 15 months (adjusted odds ratio) [†] Proportion at 12-month derived from digitized charts of non-imputed data. Analysis of this outcome assumes that the baseline characteristics for the "completer" population are the same as for the ITT population.			

Endepunktene var på generell basis definert på samme måte i de to studiene. Studiene hadde ulikt primært endepunkt, henholdsvis endring fra baseline i MFM32-skår ved 12 måneder i SUNFISH og endring fra baseline i HFMSE-skår ved 15 måneder i CHERISH. MFM32 ble ikke målt i CHERISH. Data fra 12

måneder ble ekstrahert fra publiserte CHERISH-data hvis tilgjengelig. SUNFISH-data ble reanalysert med en 3 poengs endring i HFMSE for å bedre sammenliknbarheten med CHERISH.

Oppfølgingstiden var ulik, der SUNFISH fortsatt er pågående med total behandlingsperiode på 24 måneder. CHERISH ble avsluttet etter om lag 16 måneder.

Sammenlignbarhet av pasientpopulasjoner: SUNFISH og CHERISH

Det var store forskjeller i inklusjonskriteriene mellom studiene. SUNFISH inkluderte pasienter fra 2 år og opp til 25 årsalder, mens CHERISH inkluderte pasienter fra 2 år og opp til og med 12 årsalder. I CHERISH var det inklusjonskriterier knyttet til HFSME-skår (mellom 10 og 54), mens det ikke var slike kriterier i SUNFISH. I tillegg var pasienter med alvorlig skoliose, eller alvorlige kontrakturer og behov for ikke-invasiv ventilasjon > 6 timer per døgn ekskludert i CHERISH, mens i SUNFISH var pasienter med skoliose inkludert.

Tabellen under oppsummerer hva som inngår i de indirekte sammenlikningene for type 2 og 3 SMA.

Tabell 23 Oversikt over utfall, effektstørrelse, tidspunkt, matchingfaktorer og metode for indirekte sammenligninger for SMA type 2 og 3 (Kilde Roche dokumentasjonspakke)

Endpoint	Effect size	Timepoint	Approach	Matching factors	Model adjustments
HFMSE, change from baseline	Mean Difference	- CHERISH: At 12 months - SUNFISH: At 12 months	Base case: Anchored MAIC	- Age at screening - Baseline HFMSE score - SMN2 copy number	Adjusting for age and HFMSE score at baseline
			Sensitivity: Restricted NMA	Not applicable	
HFMSE, proportion of patients with ≥ 3 point improvement	OR	- CHERISH Scenario 1: At 15 months (adjusted OR) - CHERISH Scenario 2: At 12 months (unadjusted OR) - SUNFISH: At 12 months	Base case: Anchored MAIC	- Age at screening - Baseline HFMSE score - SMN2 copy number	Adjusting for age and HFMSE score at baseline
			Sensitivity: Restricted NMA	Not applicable	
RULM, change from baseline	Mean Difference	- CHERISH: At 12 months - SUNFISH: At 12 months	Base case: Anchored MAIC	- Age at screening - Baseline RULM score - SMN2 copy number	Adjusting for age and RULM score at baseline
			Sensitivity: Restricted NMA	Not applicable	
RULM, proportion of patients with ≥ 2 point improvement	OR	- CHERISH: At 12 months (unadjusted OR) - SUNFISH: At 12 months	Base case: Anchored MAIC	- Age at screening - Baseline RULM score - SMN2 copy number	No adjustment
			Sensitivity: Restricted NMA	Not applicable	
Any adverse event	OR	Up to data cut	Base case: Restricted NMA	Not applicable	No adjustment
			Sensitivity: Anchored MAIC	- Age at screening - Baseline RULM score - SMN2 copy number	
Serious Adverse Events	OR	Up to data cut	Base case: Restricted NMA	Not applicable	No adjustment
			Sensitivity: Anchored MAIC	- Age at screening - Baseline RULM score - SMN2 copy number	

For nusinersen ble ITT populasjonen fra CHERISH, definert som randomiserte pasienter som hadde mottatt minst én dose nusinersen/placebo, anvendt i analysene av effektendepunkter (HFMSE og RULM). Analyse av bivirkninger ble gjort på tilsvarende datasett.

For risdiplam ble et begrenset datasett fra SUNFISH del 2 inkludert i analysene, utvalgt på følgende måte:

- Alder ved screening ≤ 9 år – maksimal alder hos innrullerte pasienter i CHERISH var 9 år
- HFMSE baseline skår ≥ 10 – HFMSE skår ≥ 10 var inklusjonskriterium i CHERISH
- Uten alvorlig skoliose – alvorlig skoliose var eksklusjonskriterium i CHERISH
- Tre pasienter ble i tillegg tatt ut av dette datasettet (to fra risdiplamarmen, en fra placeboarmen), fordi disse ikke hadde HFMSE- og RULM-data fra 12 måneder.

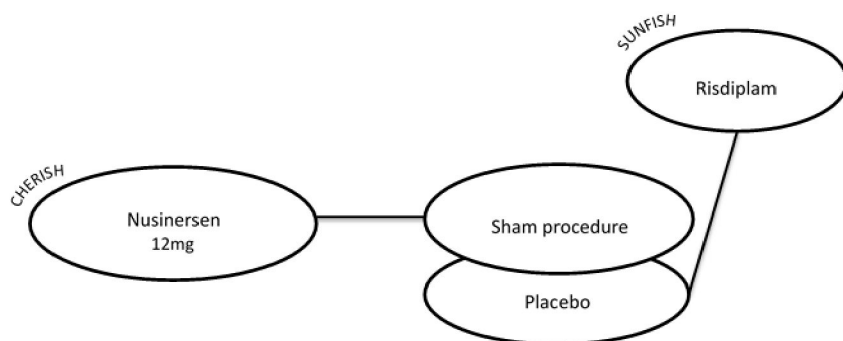
Sammenlikning av pasientkarakteristika fra de to armene i CHERISH, SUNFISH del 2 og SUNFISH subsett er vist i tabellen under.

Baseline characteristic	SUNFISH Part 2		SUNFISH subset Risdiplam		CHERISH	
	Risdiplam N=120	Placebo N=60	Risdiplam N=43	Placebo N=25	Nusinersen N=84	Sham N=42
Female gender	51%	50%	53%	44%	55%	50%
Median age at screening in years (range)	9.0 years (2-25)	9.0 years (2-24)	5.0 years (2-9)	5.0 years (2-9)	4.0 years (2-9)	3.0 years (2-7)
Median age at symptom onset in months (range)	12.3 months (0-57)	12.8 months (6-135)	13.1 months (6-38)	12.1 months (9-84)	10.0 months (6-20)	11.0 months (6-20)
Median disease duration in months (range)*	95.8 months (5-273)	92.2 months (0-266)	42.0 months (5-101)	48.0 months (0-82)	39.3 months (8-94)	30.2 months (10-80)
Mean HFMSSE baseline score (SD)	16.1 (12.5)	16.6 (12.1)	24.2 (11.0)	23.1 (9.3)	22.4 (8.3)	19.9 (7.2)
Mean RULM baseline score (SD)	19.6 (7.2)	20.5 (6.6)	21.7 (6.0)	22.3 (5.8)	19.4 (6.2)	18.4 (5.7)
SMN2 copy number						
% 2 copies	3%	2%	0%	4%	7%	10%
% 3 copies	89%	83%	91%	84%	88%	88%
% 4 copies	8%	13%	9%	12%	2%	2%
% Unknown	0%	2%	0%	0%	2%	0%
Severe Scoliosis	28%	38%	0%	0%	0% [†]	0% [†]
*Calculated as age at screening minus age at symptom onset						
°Any BiPAP support in SUNFISH and noninvasive ventilation for >6 hours during a 24-hour period in CHERISH						
†Severe scoliosis (Cobb Angle >40 degrees) evident on x-ray examination at screening was an exclusion criteria in CHERISH						

Metode

Roche gjorde kvalitetsvurdering av studiene basert på NICE sjekklister for randomiserte kliniske studier.

Nettverket for SMA type 2 og 3 var sammenknyttet gitt en antagelse om at placeboarmen i SUNFISH del 2 og shamarmen i CHERISH er sammenliknbare, vist i figuren under. Under denne antagelsen benyttet Roche nettverksmetaanalyse (NMA og Bucher) for å sammenlikne risdiplam med nusinersen.



Figur 8 Nettverk SMA type 2 og 3 (Kilde Roche dokumentasjonspakke)

Selv om et begrenset datasett fra SUNFISH del 2 ble brukt, var det forskjeller mellom studiene i blant annet alder ved screening og HFMSE-skår ved baseline. Roche benyttet derfor også populasjonsjusterte indirekte sammenlikninger (MAIC) for å etablere relativ effekt mellom risdiplam og nusinersen. Det ble anvendt en ankret MAIC som er en type propensity-skår vektning. Analysen innebærer at individuelle pasientkarakteristika fra SUNFISH del 2 begrenset datasett blir vektet for å balanseres med pasientkarakteristika i komparatorstudien CHERISH. Publisert metodelitteratur ble benyttet (21, 22), og metoden er beskrevet i mer detalj i Appendiks 3. Matching reduserer effektiv utvalgsstørrelse (ESS) i SUNFISH del 2, og grad av reduksjon avhenger av hvor overlappende pasientpopulasjonen i SUNFISH del 2 er med pasientpopulasjonen i CHERISH. Ved ankret MAIC skal det matches for alle effektmodifiserende faktorer. Prediktive faktorer for SMA type 2 og 3 ble identifisert basert på et litteratursøk, tilgjengelige karakteristika fra studiene og tilbakemeldinger fra kliniske eksperter. Tabellen under viser oversikt over karakteristika det ble matchet for.

Tabell 24 Pasientkarakteristika matchet for i analysene for SMA type 2 og 3 risdiplam vs. nusinersen (Kilde Roche dokumentasjonspakke)

Characteristic	Included/ Excluded	Justification
Age at screening	Included	<ul style="list-style-type: none"> Age at baseline was identified as prognostic and predictive of motor function in the review (Gorni et al. 2020). Previous RCTs in Type 2/3 SMA have adjusted for both age and baseline functional score at screening (Mercuri et al. 2018)
Baseline motor function score	Included	<ul style="list-style-type: none"> Baseline motor function was identified as a prognostic factor in the review (Gorni et al. 2020), although there is no clear evidence if it is predictive once age has been taken into account. Previous RCTs in Type 2/3 SMA have adjusted for both age and baseline functional score (Mercuri et al. 2018).
SMN2 copy number	Included	<ul style="list-style-type: none"> Flagged as a prognostic factor in the review (Gorni et al. 2020). A predictive effect in patients treated with DMTs is unclear.

Roche gjennomførte også NMA basert på Bayesiansk metodologi, både fixed og random effekts analyser og indirekte sammenlikning ved Buchers metode (Se Appendiks 3).

Resultater

Tabellen under viser oversikt over pasientkarakteristika fra SUNFISH del 2 i ITT-populasjonen (n=120 og n=60) og i begrenset datasett før og etter matching. Effektiv utvalgsstørrelse (ESS) ble redusert fra 120 til 28,3 pasienter i risdiplam-armen og fra 60 til 8,8 i placebo-armen etter matching. Reduksjonen var betydelig noe som kan gi ustabile estimater. Reduksjonen ble hovedsakelig drevet av forskjeller i alder mellom de to pasientpopulasjonene. Utvalgsstørrelsen i CHERISH endres ikke fordi matchingen skjer til aggregerte data fra denne studien.

Tabell 25 Baseline pasientkarakteristika SUNFISH subsett før og etter matching til CHERISH (gjennomsnitt begge armer) og ITT fra SUNFISH del 2 (Kilde Roche dokumentasjonspakke)

Baseline characteristic	SUNFISH Part 2 ITT		Pre-Matching (SUNFISH subset ^o)		Post-matching (SUNFISH subset ^o matching-adjusted to CHERISH)		CHERISH	
	Risdiplam	Placebo	Risdiplam	Placebo	Risdiplam	Placebo	Nusinersen	Sham
Sample size (ESS)	120	60	43	25	43 (28.3)	25 (8.8)	84	42
Female gender	51%	50%	53%	44%	61%	43%	55%	50%
Mean age at screening (years)	Median 9.0 years (2-25)	median 9.0 years (2-24)	5.0 years	5.3 years	3.7 years	3.7 years	4.0 years*	3.0 years*
Mean age at symptom onset (months)	median 12.3 months (0-57)	median 12.8 months (6-135)	13.7 months	16.6 months	12.7 months	13.4 months	10.0 months*	11.0 months*
Mean symptoms duration (months)	median 95.8 months (5-273)	median 92.2 months (0-266)	46.3 months	46.8 months	31.6 months	30.7 months	39.3 months*	30.2 months*
Mean HFMSE baseline score	16.1 (12.5)	16.6 (12.1)	24.21	23.12	21.99	22.36	22.4	19.9
Mean RULM baseline score	19.6 (7.2)	20.5 (6.6)	21.65	22.28	19.11	19.07	19.4	18.4
Mean SMN2 copy number	N/R	N/R	3.09	3.08	3.00	2.94	2.95	2.93
% 2 copies	3%	2%	0%	4%	0%	7%	7%	10%
% 3 copies	89%	83%	91%	84%	100%	91%	88%	88%
% 4 copies	8%	13%	9%	12%	0%	1%	2%	2%
% Unknown	0%	2%	0%	0%	0%	0%	2%	0%

*Median (mean not reported for CHERISH)

^oPatients from SUNFISH Part 2 aged ≤ 9 years at screening, with a HFMSE score ≥ 10 at baseline, and without severe scoliosis.

Forskjellene i inklusjonskriterer mellom SUNFISH og CHERISH gir så store forskjeller i pasientkarakteristika at antall pasienter fra SUNFISH etter matching er redusert til mindre enn en fjerdedel. Legemiddelverket vurderer derfor at studiene ikke er sammenliknbare nok til at analyser basert på dette reduserte datasettet kan brukes til en pålitelig relativ effektvurdering mellom risdiplam og nusinersen. Fra CHERISH var det rapportert medianverdier for viktige parametre som alder ved screening, alder ved symptomdebut og varighet av symptomer. Roche estimerte gjennomsnitt for disse parametrene ved å anta at de var normalfordelt (median = gjennomsnitt) og vekte med antall pasienter i hver behandlingsarm. Legemiddelverket vurderer at antagelsen om normalfordeling i datasettet er umulig å validere og derfor er estimatene usikre. Betydningen for de indirekte sammenlikningene kan ikke vurderes.

Resultatene fra analysene vises i tabellene under. Resultatene er ikke fordelaktige for risdiplam. Legemiddelverket mener de ikke kan brukes til å gjøre en pålitelig vurdering av relativ effekt mellom risdiplam og nusinersen som begrunnet over.

Placeboresponsen i SUNFISH del 2 populasjonen (før matching) var sammenfallende med respons i sham kontrollarmen fra CHERISH, henholdsvis endring i HFMSE-skår på 0,6 og 0,2 fra baseline og 27 % og 26 % med HFMSE-respons. Det var imidlertid stor forskjell i placeboresponsen mellom studiene ved bruk av det begrensede datasettet og det matchede datasettet fra SUNFISH del 2. For endepunktene HFMSE endring fra baseline til 12 måneder og HFMSE respons ≥ 3 poeng ved 12 måneder var placeboresponsen dobbelt så stor i placeboarmen i SUNFISH begrenset datasett og matchet datasett sammenliknet med sham kontrollarmen i CHERISH. Stor forskjell i placeborespons mellom studiene som sammenlignes kan drive resultater i favør av legemiddelet i den studien der det er lavest placeborespons, i dette tilfellet nusinersen, fordi den relative effektstørrelsen da blir større.

Tabell 26 Resultater fra ankret MAIC, Bucher ITC og NMA for HFMSE-endeponter. OR > 1 og mean difference > 0 favoriserer risdiplom (Kilde Roche dokumentasjonspakke)

Anchored MAIC: HFMSE change from baseline at 12 months					
Comparator (STUDY)	ESS/N	Change from baseline		Difference against control	Mean difference against comparator (95% CI)
		Intervention	Control		
Risdiplom (SUNFISH subset ^o)	34.2/68	2.2	2.1	0.1	-2.97 (-5.85;-0.31)**
Nusinersen (CHERISH)	126	3.3	0.2	3.1	Ref
NMA/Bucher: HFMSE change from baseline at 12 months					
	N				
Risdiplom (SUNFISH Part 2)	176	1.1	0.6	0.5	Bucher: -2.60 (-4.34,-0.60)*
Risdiplom (SUNFISH subset ^o)	68	1.9	1.7	0.3	FE: -2.84 (-5.21;-0.44)* RE: -2.89 (-5.60;-0.24)* Bucher: -2.83 (-5.43;-0.54)*
Nusinersen (CHERISH)	126	3.3	0.2	3.1	reference
Anchored MAIC: HFMSE responders (score change ≥ 3 points) at 12 months					
	ESS/N	Proportion responders		OR against control	OR against comparator (95% CI)
		Intervention	Control		
Risdiplom (SUNFISH subset ^o) at 12 months	34.2/68	66%	49%	2.2	0.39 (0.01; 304.05)**
Nusinersen (CHERISH) at 15 months	126	57%	26%	5.6	Ref
NMA/Bucher: HFMSE responders (score change ≥ 3 points) at 12 months					
	N				
Risdiplom (SUNFISH Part 2) at 12 months	176	32%	27%	1.3	Bucher: 0.23 (0.07; 0.87)*
Risdiplom (SUNFISH subset ^o) at 12 months	68	58%	48%	1.5	FE: 0.28 (0.06;1.25)* RE: 0.27 (0.04;1.92)* Bucher: 0.28 (0.06; 1.43)*
Nusinersen (CHERISH) at 15 months	126	57%	26%	5.6	reference

CI, Confidence Interval; CrI, Credible Interval
 *N=1000 successful bootstrap samples
 ** N=989/1000 successful bootstrap samples
^oPatients from SUNFISH Part 2 aged ≤9 years at screening, with a HFMSE score ≥10 at baseline, and without severe scoliosis.
 FE: fixed effect NMA, RE: random effect NMA

Resultatene fra disse analysene viser at nusinersen er bedre enn ridiplam for SMA type 2 og 3, men som beskrevet over vurderer Legemiddelverket at disse analysene ikke er egnet til å konkludere på bakgrunn av.

Tabellen under viser resultater fra ankret MAIC (matchet analyse, n=28,5 og 8,8), Bucher ITC (ITT populasjon fra Sunfish del 2, n=120 og n=60) og NMA (n=43 og n=25) for RULM-endeponter.

Tabell 27 Resultater fra ankret MAIC, Bucher ITC og NMA for RULM-endeponter. OR > 1 og mean difference > 0 favoriserer risdiplom (Kilde Roche dokumentasjonspakke)

Anchored MAIC: RULM change from baseline at 12 months					
Comparator (STUDY)	ESS/N	Change from baseline		Difference against control	Mean difference against comparator (95% CI)
		Intervention	Control		
Risdiplom (SUNFISH subset ^o)	37.1/68	3.3	0.8	2.5	-0.49 (-3.33; 2.53)**
Nusinersen (CHERISH)	126	3.7	0.7	3.0	reference
NMA/Bucher: RULM change from baseline at 12 months					
	N				
Risdiplom (SUNFISH Part 2)	173	1.8	0.3	1.5	Bucher: -1.48 (CI -2.99;-0.03)*
Risdiplom (SUNFISH subset ^o)	68	3.6	1.2	2.4	FE: -0.60 (CrI -2.26;1.07) RE: -0.63 (CrL-2.76;1.47) Bucher: -0.60 (CI -2.24;1.22)*
Nusinersen (CHERISH)	126	3.7	0.7	3.0	reference
Anchored MAIC: RULM responders (score change ≥2 points) at 12 months					
	ESS/N	Proportion responders		OR against control	OR against comparator (95% CI)
		Intervention	Control		
Risdiplom (SUNFISH subset ^o)	37.1/68	88%	64%	4.1	2.64 (0; 117.94)**
Nusinersen (CHERISH)	118	66%	56%	1.5	reference
NMA/Bucher: RULM responders (score change ≥2 points) at 12 months					
	N				
Risdiplom (SUNFISH Part 2)	173	50%	32%	2.2	Bucher: 1.41 (CI 0.48; 4.19)*
Risdiplom (SUNFISH subset ^o)	68	79%	48%	4.1	FE: 2.65 (CrI 0.67; 10.60)* RE: 2.59 (CrI 0.39; 17.25)* Bucher: 2.66 (CI 0.76; 12.74)*
Nusinersen (CHERISH)	118	66%	56%	1.5	reference

CI, Confidence Interval; CrI, Credible Interval
* N=1000 successful bootstrap samples
** N=989/1000 successful bootstrap samples
^oPatients from SUNFISH Part 2 aged ≤9 years at screening, with a HFMSE score ≥10 at baseline, and without severe scoliosis.
FE: fixed effect NMA, RE: random effect NMA

RULM endring fra baseline favoriserte nusinersen og RULM respons ≥2 favoriserte risdiplom.

Spredingsmålene (kredibilitets- og konfidensintervallene) for spesielt RULM-respons er svært vide (opp til over 100).

Tabellen under viser resultatene for uønskede hendelser uavhengig av årsak.

Tabell 28 Resultater fra ankret MAIC, Bucher ITC og NMA for uønskede hendelser. OR > 1 favoriserer risdiplom (Kilde Roche dokumentasjonspakke)

Anchored MAIC: Any serious adverse events					
	ESS/N	Proportion responders		OR against control	OR against comparator (95% CI)
		Intervention	Control		
Risdiplom (SUNFISH subset°)	34.2/68	24%	12%	2.2	4.32 (0.88; 37615888.28)**
Nusinersen (CHERISH)	126	17%	29%	0.5	Reference
NMA/Bucher: Any serious adverse events					
	N				
Risdiplom (SUNFISH Part 2)	173	20%	18%	1.11	Bucher: 2.23 (CI 0.72; 8.35)*
Risdiplom (SUNFISH subset°)	68	16%	24%	0.62	FE: 1.24 (CrI 0.13; 11.85)* RE: 1.17 (CrI 0.08; 20.50)* Bucher: 1.23 (CI 0.25; 5.76)*
Nusinersen (CHERISH)	126	17%	29%	0.50	reference

CI, Confidence Interval; CrI, Credible Interval
 *N=1000 successful bootstrap samples
 ** N=988/1000 successful bootstrap samples
 °Patients from SUNFISH Part 2 aged ≤9 years at screening, with a HFMSE score ≥10 at baseline, and without severe scoliosis.
 FE: fixed effect NMA, RE: random effect NMA

Resultatene viser at risdiplom kan gi færre uønskede hendelser og dette er som forventet basert på administrasjonsmåte. Spredningmålene er ekstremt vide.

2.2.5 Legemiddelverkets samlede vurdering for SMA type 2 og 3

Legemiddelverket vurderer at de indirekte sammenlikningene av risdiplom og nusinersen for SMA type 2 og 3, basert på studiene SUNFISH og CHERISH, ikke kan brukes til en pålitelig relativ effektvurdering, og at man ikke kan si om de to legemidlene har sammenliknbar effekt basert på dette datagrunnlaget.

2.3 LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE VURDERING AV DE INDIREKTE SAMMENLIGNINGENE FOR SMA TYPE 1, 2 OG 3

For SMA type 1, basert på indirekte sammenligninger av studiene FIREFISH og ENDEAR, vurderer Legemiddelverket at risdiplam trolig ikke har dårligere effekt enn nusinersen.

For SMA type 2 og 3, har både risdiplam og nusinersen vist mereffekt versus placebo. Basert på indirekte sammenligninger av studiene SUNFISH og CHERISH, har det ikke vært mulig å gjøre en pålitelig vurdering av den relative effekten av risdiplam sammenlignet med nusinersen. Dette støttes også av de kliniske ekspertene, som mener at man ikke kan konkludere om effekten av behandling med risdiplam hverken er bedre eller dårligere enn behandling med nusinersen for disse pasientene.

Hovedproblemet med å skulle gjøre indirekte sammenligninger basert på risdiplam- og nusinersen-studiene har vært at ulike motoriske milepæler, med til dels ulike definisjoner, 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 relativt lavt, og oppfølgingstiden relativt kort. For SMA type 2 og 3 var studiepopulasjonene i SUNFISH og CHERISH studiene så ulike hverandre ved behandlingsstart, at det ikke har vært mulig å justere for forskjellene på en tilfredsstillende måte, og dermed heller ikke vurdere den relative effekten av de to legemidlene. Legemiddelverket vurderer analysen for type 1 som mer pålitelig enn den ankrede analysen for type 2 og 3 pga. de store ulikehetene i studiedesign og pasientkarakteristika ved sistnevnte.

SMA type 1 er den mest alvorlige fenotypen av sykdommen, disse pasientene har en raskere sykdomsutvikling enn pasienter med SMA type 2 eller 3. Dette betyr at forskjellene mellom et sykdomsforløp med og uten behandling, målt i løpet av en relativt kort oppfølgingstid på 1-2 år, vil være større og lettere å måle hos denne gruppen pasienter, enn hos pasienter med SMA type 2 eller 3. En vurdering av at risdiplam trolig ikke har dårligere effekt enn nusinersen basert på sammenligninger av effektdata hos pasienter med SMA type 1, vil si at man ikke tror at effekten av risdiplam er dårligere enn effekten av nusinersen hos de aller sykeste pasientene.

Vurderingen av at risdiplam trolig ikke har dårligere effekt enn nusinersen basert på data fra pasienter med SMA type 1, er likevel ikke nødvendigvis overførbar til relativt friskere pasienter med SMA type 2 eller 3. Farmakokinetiske forhold kan ha betydning for relativ effekt ettersom disse pasientene gjerne er både eldre og tyngre. For risdiplam har farmakokinetiske parametre blitt karakterisert hos friske voksne forsøkspersoner og hos pasienter med SMA. Kroppsvekt og alder ble funnet å ha signifikant effekt på farmakokinetikken, og anbefalt dosering av risdiplam øker derfor med økende alder og kroppsvekt (se kap 1.4.1). Det er fra farmakokinetiske undersøkelser estimert at eksponeringen for risdiplam (gjennomsnittlig AUC_{0-24 timer}) for SMA-pasienter med infantil sykdomsdebut (alder fra 2-7 måneder ved studiestart) var relativt lik mellom pasientene. Studier har også vist at risdiplam distribueres jevnt til alle deler av kroppen, inkludert sentralnervesystemet (CNS). Plasmakonsentrasjoner av risdiplam og SMN-protein i blodet reflekterer distribusjonen og farmakodynamiske effekter i vev som hjerne og muskel (3). Forutsatt at anbefalt doseringsregime i preparatomtalen følges, er det antatt at like mye risdiplam kommer fram til motornevronene uavhengig av om pasienten er ung/lett eller eldre/tyngre. For nusinersen som gis som

en intratekal standarddose på 12 mg til alle pasienter, er det også antatt at like mye legemiddel kommer fram til målcellene uavhengig av pasientenes kroppsvekt og alder (6). Basert på farmakokinetiske data vurderer Legemiddelverket at relativ effekt av risdiplam sammenlignet med nusinersen trolig er lik på tvers av fenotype SMA, alder og vekt, men det er ingen direkte sammenlignende studier av legemidlene som kan understøtte dette.

Dersom vi i hovedsak støtter oss på data fra SMA type 1 studiene FIREFISH og ENDEAR, vurderer Legemiddelverket at risdiplam trolig ikke har dårligere effekt enn nusinersen på kort sikt.

Relativ effekt på lang sikt er ikke kjent. Vi har ikke tilstrekkelig data til å kunne estimere en pålitelig relativ effektstørrelse, eller til å fastslå om effekten er lik eller om det ene legemidlet har bedre effekt enn det andre. Legemiddelverket presiserer at dette er en vurdering som er basert på den informasjonen som er tilgjengelig per i dag, og at premissene som ligger til grunn for analyser og vurdering kan forandre seg med ny dokumentasjon.

Ulik administrasjonsvei kan også ha betydning for valg av legemiddel. For pasienter som av ulike grunner, for eksempel skoliose, ikke kan få intratekale sprøyter, kan risdiplam være et alternativ til nusinersen.

3 ØKONOMISK ANALYSE

I den helseøkonomiske analysen sammenlignes behandling med risdiplam med behandling med nusinersen, som er dagens standardbehandling for den aktuelle pasientgruppen. Roche sendte inn kostnadsanalyser for hhv SMA type 1 og SMA type 2/3 for å belyse problemstillingen. I analysene antas sammenlignbar klinisk effekt mellom behandlingsoalternativene, og analysen består i å kun sammenligne relevante kostnader forbundet med behandlingene. Som beskrevet i kapittel 2 kan de indirekte sammenligningene tyde på at den kliniske effekten av behandling med risdiplam sannsynligvis ikke er dårligere enn behandling med nusinersen for pasienter med SMA type 1. For pasienter med SMA type 2/3 er datagrunnlaget ikke egnet til å gjøre meningsfulle indirekte sammenligninger. Dette støttes også av de kliniske ekspertene, som mener at man ikke kan konkludere om effekten av behandling med risdiplam hverken er bedre eller dårligere enn behandling med nusinersen for disse pasientene. I mangel av data som tilsier noe annet har Legemiddelverket i denne metodevurderingen vært pragmatiske, og lagt til grunn sammenlignbar klinisk effekt av risdiplam og nusinersen også for pasienter med SMA type 2/3. Tilsvarende tilnærming ble også benyttet i metodevurderingen av OA (Zolgensma) til behandling av SMA. 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 risdiplam og nusinersen, kan det senere være grunnlag for at forholdet mellom kostnader og effekt revurderes. Legemiddelverket støtter tilnærmingen til Roche med å gjennomføre de helseøkonomiske analysene som kostnadsanalyser i denne metodevurderingen, selv om det ikke foreligger robust dokumentasjon på at den kliniske effekten av behandling med risdiplam ikke er dårligere enn behandling med nusinersen for alle pasientgruppene.

En direkte sammenligning av kostnader mellom risdiplam og nusinersen er utfordrende fordi kostnadene påløper forskjellig i behandlingsløpet. Kostnadene ved behandling med risdiplam er avhengig av pasientenes vekt, og vil derfor være lavest i starten av behandlingsløpet for deretter å øke inntil man når en stabil dosering. For nusinersen er kostnadene høyest det første året med behandling for deretter å stabilisere seg på et lavere nivå alle påfølgende år med behandling. Resultatet av kostnadssammenligningen er derfor avhengig av tidsperspektivet på analysen. Legemiddelverket har valgt å presentere resultatene fra kostnadsanalysen per pasient for henholdsvis SMA type 1 og SMA type 2/3 i tabeller som viser hvor lang tid det tar før de samlede kostnadene per pasient for behandling med risdiplam 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. Tilsvarende tilnærming ble benyttet i metodevurderingen av OA. Tidspunkt for behandlingsoppstart vil også ha betydning for kostnadsanalysen. Screening for SMA er inkludert i nyfødtscreening-programmet i Norge fra september 2021, og vil føre til at behandlingen av nye pasienter med SMA vil starte opp tidligere (presymptomatisk) enn før.

I kostnadsanalysen er legemiddelprisene basert på apotekenes maksimale utslagspris (AUP) uten merverdiavgift (eks mva). Per i dag foreligger det en ikke offentlig rabattert pris for nusinersen, mens prisforhandlinger mellom Sykehusinnkjøp HF – divisjon legemidler (LIS) og Roche vedrørende risdiplam ikke er ferdigstilt. Hva de faktiske prisene for risdiplam og nusinersen vil bli, 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, hvor resultatene blir oppdatert med de faktiske rabatterte prisene som vil gjelde i klinisk praksis.

Følgende forutsetninger ligger til grunn for kostnadsanalysene:

- Sammenlignbar klinisk effekt risdiplam vs nusinersen
- Ingen pasienter bytter behandling
- Ingen pasienter mottar både risdiplam og nusinersen
- Pasientene får lik oppfølging uavhengig av legemiddelbehandling
- Tidspunkt for oppstart av behandling basert på FIREFISH (SMA type 1) og SUNFISH (SMA type 2/3) studiene
- Likt tidspunkt for oppstart av behandling med risdiplam og nusinersen
- Ingen pasienter avslutter behandling
- 100 % behandlingsetterlevelse
- Legemiddelsvinn i forbindelse med behandling med risdiplam
- Legemiddelpriser uten merverdiavgift (eks mva)
- Diskonteringsrate på 4% per år

I kostnadsminimeringsanalysen er følgende kostnadselementer tatt hensyn til:

- Legemiddelkostnader
- Administrasjonskostnader relatert til behandlingen

I tillegg til kostnadsanalysen beskrevet over, presenterer Legemiddelverket også årskostnader ved behandling med risdiplam og nusinersen når begge behandlingene gjennomføres med stabil dosering i henhold til preparatomtale. Legemiddelverket mener sammenligning av kostnader ved stabil dosering vil være mer relevant ved vurderinger relatert til behandlingsbytte på bakgrunn av preferanser når det gjelder administrasjonsform.

3.1 KOSTNADER

Legemiddelkostnader:

Legemiddelkostnadene er basert på AUP eks mva per august 2021, hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase, som vist i Tabell 29. Legemiddelkostnader per år ved stabil dosering av risdiplam og nusinersen er henholdsvis 2 671 597 NOK og 2 337 087 NOK når legemiddelkostnader er basert på AUP eks mva.

Tabell 29: Legemiddelpriser - AUP eks mva

Virkestoff	Handelsnavn	Form og styrke	Antall	AUP eks mva (NOK)
Risdiplam	Evrysdi	Pulver til mikstur, oppløsning, 0,75 mg/ml	80 ml	84 601
Nusinersen	Spinraza	Injeksjonsvæske, oppløsning, 12 mg	5 ml	779 029

Dosering – risdiplam

Dosering med risdiplam er avhengig av alder og vekt hos pasientene. Anbefalt dosering hentet fra preparatomtalen er vist i Tabell 30.

Tabell 30 Dosering basert på alder og kroppsvekt

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

Alder og kroppsvekt ved oppstart av behandling er hentet fra innsendt dokumentasjon fra Roche. Basert på FIREFISH-studien anslo Roche gjennomsnittsalder og gjennomsnittsvekt ved symptomatisk oppstart av behandling for pasienter med SMA type 1 på henholdsvis 0,45 år og 4,89 kg. Tilsvarende tall for pasienter med SMA type 2/3 basert på SUNFISH var henholdsvis 10 år og 34,2 kg.

Screening for SMA er innført som en del av nyfødtscreeningen i Norge, og behandling vil kunne starte presymptomatisk. Tilbakemeldinger fra klinikere tilsier at presymptomatisk oppstart med risdiplam vil kunne være aktuelt for pasienter med to eller tre SMN2-kopier, men at dette avhenger av at det foreligger dokumentasjon av effekt for barn under 2 måneder og at legemidlet godkjennes for denne pasientgruppen. Studiedata med presymptomatisk oppstart av behandling med risdiplam er foreløpig ikke tilgjengelige, og nåværende markedsføringstillatelse for risdiplam gjelder pasienter som er over 2 måneder ved behandlingsstart. Studien RAINBOWFISH er pågående, og undersøker effekten av risdiplam hos pre-symptomatiske pasienter yngre enn 6 uker. Legemiddelverket har brukt Roche sine anslag for alder og vekt ved behandlingsoppstart som er basert på symptomatisk behandlingsoppstart.

Utviklingen av pasientenes vekt over tid er også basert på data fra FIREFISH og SUNFISH.

Dosering – nusinersen

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.

Administrasjonskostnader:

Dette er kostnadene som eventuelt oppstår i forbindelse med administrasjon av legemidlet til pasientene.

Administrasjonskostnader risdiplam:

Risdiplam administreres peroralt og kan gjøres hjemme. Administrasjonskostnader for risdiplam er derfor ikke inkludert.

Administrasjonskostnader nusinersen:

Kostnadene er identiske med administrasjonskostnadene for nusinersen som ble benyttet i metodevurderingen av OA, og er basert på tilbakemeldinger fra kliniske eksperter, registerdata for behandling med nusinersen samt DRG-koder fra regelverket for Innsatsstyrtfinansiering som er benyttet i forbindelse med behandling med nusinersen.

For nusinersen antas det av kliniske eksperter at 70 % av pasientene får behandling på sykehus med DRG 12 – Degenerative sykdommer i nervesystemet. 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 enhetskostnader for sykehusoppholdet på henholdsvis 60 787 NOK og 7 925 NOK.

Oppfølgingskostnader:

Oppfølgingskostnadene inkluderer tverrfaglig habilitering som foregår på lokale sykehus, samt vurderinger som gjøres ved lokale barneavdelinger. Det antas at pasientene får lik oppfølging uavhengig av om de får behandling med risdiplam eller nusinersen, noe som ble støttet av klinikerne Legemiddelverket har vært i dialog med. Oppfølgingskostnadene antas derfor å være like mellom behandlingstilstandene, og er derfor utelatt i kostnadsanalysen. Tilsvarende vurderinger ble også gjort i metodevurderingen av OA.

Kostnader i forbindelse med støttebehandling:

Etter hvert som sykdommen progredierer vil behovet for støttebehandling 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 er lagt til grunn sammenlignbar klinisk effekt mellom risdiplam og nusinersen i kostnadsanalysen, vil ressursbruken forbundet med denne type støttebehandling bli lik i begge behandlingstilstandene og er derfor utelatt i kostnadsanalysen.

Andre kostnader:

Det vil være høyere kostnader forbundet med svinn av legemiddel ved behandling med risdiplam sammenlignet med nusinersen, men det er vanskelig å komme med presise anslag på hvor mye dette vil utgjøre. I mangel av gode data har Legemiddelverket gjort en pragmatisk tilnærming og antatt et legemiddelsvinn på 5 % per flaske ved behandling med risdiplam. Samtidig vil det være høyere reise- og tidskostnader forbundet med behandling med nusinersen sammenlignet med risdiplam siden behandlingen gis på sykehus. Disse kostnadene er ikke inkludert i analysen, men Legemiddelverket antar at både kostnadene relatert til svinn og reise- tidskostnader vil være forholdsvis små i forhold til de totale kostnadene som er estimert. I tillegg trekker kostnadene i ulik retning og Legemiddelverket mener derfor at disse kostnadene vil påvirke resultatene av analysen i liten grad.

3.2 RESULTATER

SMA type 1:

Tabell 31: Kostnadsanalyse per pasient for pasienter med SMA type 1 med symptomatisk oppstart av behandling basert på FIREFISH. Legemiddelpriser (NOK) basert på maks AUP eks mva. Diskonteringsrate 4 %.

	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
Risdiplom (Evrysdi)										
Legemiddelkostnader	672 689	961 354	1 533 522	1 838 049	2 116 882	2 195 858	2 111 402	2 030 194	1 952 109	1 877 028
Administrasjonskostnader	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totale kostnader	672 689	961 354	1 533 522	1 838 049	2 116 882	2 195 858	2 111 402	2 030 194	1 952 109	1 877 028
Totale kumulative kostnader	672 689	1 634 043	3 167 565	5 005 614	7 122 496	9 318 354	11 429 756	13 459 949	15 412 059	17 289 087
Nusinersen (Spinraza)										
Legemiddelkostnader	4 674 174	2 247 199	2 160 768	2 077 662	1 997 752	1 920 915	1 847 034	1 775 994	1 707 687	1 642 006
Administrasjonskostnader	269 571	129 601	124 617	119 824	115 215	110 784	106 523	102 426	98 486	94 698
Totale kostnader	4 943 745	2 376 801	2 285 385	2 197 486	2 112 967	2 031 699	1 953 557	1 878 420	1 806 173	1 736 705
Totale kumulative kostnader	4 943 745	7 320 546	9 605 931	11 803 417	13 916 384	15 948 083	17 901 640	19 780 060	21 586 233	23 322 937
Differanse nusinersen - risdiplom	4 271 056	5 686 503	6 438 366	6 797 803	6 793 887	6 629 729	6 471 884	6 320 110	6 174 174	6 033 850
	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041
Risdiplom (Evrysdi)										
Legemiddelkostnader	1 804 835	1 735 418	1 668 671	1 604 492	1 542 780	1 483 443	1 426 387	1 371 526	1 318 775	1 268 053
Administrasjonskostnader	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totale kostnader	1 804 835	1 735 418	1 668 671	1 604 492	1 542 780	1 483 443	1 426 387	1 371 526	1 318 775	1 268 053
Totale kumulative kostnader	19 093 922	20 829 340	22 498 012	24 102 504	25 645 284	27 128 727	28 555 114	29 926 640	31 245 416	32 513 469
Nusinersen (Spinraza)										
Legemiddelkostnader	1 578 852	1 518 127	1 459 738	1 403 594	1 349 610	1 297 702	1 247 790	1 199 798	1 153 652	1 109 281
Administrasjonskostnader	91 056	87 554	84 187	80 949	77 835	74 842	71 963	69 195	66 534	63 975
Totale kostnader	1 669 909	1 605 681	1 543 924	1 484 543	1 427 445	1 372 543	1 319 753	1 268 993	1 220 186	1 173 256
Totale kumulative kostnader	24 992 846	26 598 527	28 142 452	29 626 994	31 054 439	32 426 982	33 746 735	35 015 728	36 235 914	37 409 170
Differanse nusinersen - risdiplom	5 898 924	5 769 187	5 644 440	5 524 491	5 409 155	5 298 255	5 191 621	5 089 088	4 990 499	4 895 701

Når legemiddelprisene baseres på maks AUP eks mva vil ikke de totale kumulative kostnadene per pasient med risdiplom overstige de totale kumulative kostnadene per pasient med nusinersen i løpet av tidsperspektivet på 20 år for behandling av pasienter med SMA type 1.

SMA type 2/3:

Tabell 32: Kostnadsanalyse per pasient for pasienter med SMA type 2/3 med symptomatisk oppstart av behandling basert på SUNFISH. Legemiddelpriser (NOK) basert på maks AUP eks mva. Diskonteringsrate 4 %.

	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
Risdiplam (Evrysdi)										
Legemiddelkostnader	2 671 597	2 568 843	2 470 041	2 375 040	2 283 692	2 195 858	2 111 402	2 030 194	1 952 109	1 877 028
Administrasjonskostnader	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totale kostnader	2 671 597	2 568 843	2 470 041	2 375 040	2 283 692	2 195 858	2 111 402	2 030 194	1 952 109	1 877 028
Totale kumulative kostnader	2 671 597	5 240 440	7 710 481	10 085 520	12 369 212	14 565 070	16 676 472	18 706 666	20 658 775	22 535 804
Nusinersen (Spinraza)										
Legemiddelkostnader	4 674 174	2 247 199	2 160 768	2 077 662	1 997 752	1 920 915	1 847 034	1 775 994	1 707 687	1 642 006
Administrasjonskostnader	269 571	129 601	124 617	119 824	115 215	110 784	106 523	102 426	98 486	94 698
Totale kostnader	4 943 745	2 376 801	2 285 385	2 197 486	2 112 967	2 031 699	1 953 557	1 878 420	1 806 173	1 736 705
Totale kumulative kostnader	4 943 745	7 320 546	9 605 931	11 803 417	13 916 384	15 948 083	17 901 640	19 780 060	21 586 233	23 322 937
Differanse nusinersen - risdiplam	2 272 149	2 080 106	1 895 450	1 717 896	1 547 171	1 383 013	1 225 168	1 073 394	927 457	787 134
	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041
Risdiplam (Evrysdi)										
Legemiddelkostnader	1 804 835	1 735 418	1 668 671	1 604 492	1 542 780	1 483 443	1 426 387	1 371 526	1 318 775	1 268 053
Administrasjonskostnader	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totale kostnader	1 804 835	1 735 418	1 668 671	1 604 492	1 542 780	1 483 443	1 426 387	1 371 526	1 318 775	1 268 053
Totale kumulative kostnader	24 340 638	26 076 057	27 744 728	29 349 220	30 892 000	32 375 443	33 801 830	35 173 357	36 492 132	37 760 185
Nusinersen (Spinraza)										
Legemiddelkostnader	1 578 852	1 518 127	1 459 738	1 403 594	1 349 610	1 297 702	1 247 790	1 199 798	1 153 652	1 109 281
Administrasjonskostnader	91 056	87 554	84 187	80 949	77 835	74 842	71 963	69 195	66 534	63 975
Totale kostnader	1 669 909	1 605 681	1 543 924	1 484 543	1 427 445	1 372 543	1 319 753	1 268 993	1 220 186	1 173 256
Totale kumulative kostnader	24 992 846	26 598 527	28 142 452	29 626 994	31 054 439	32 426 982	33 746 735	35 015 728	36 235 914	37 409 170
Differanse nusinersen - risdiplam	652 208	522 471	397 724	277 774	162 439	51 539	- 55 095	- 157 628	- 256 218	- 351 015

Når legemiddelprisene baseres på maks AUP eks mva vil de totale kumulative kostnadene med risdiplam overstige de totale kumulative kostnadene med nusinersen etter ca. 17 år (i løpet av 2038) for behandling med av pasienter med SMA type 2/3.

Legemiddelverkets vurdering av resultatene:

Kostnadene ved behandling med nusinersen er vesentlig høyere enn kostnadene med risdiplam i starten av behandlingsforløpene. I senere år, med stabile doser med både risdiplam og nusinersen er imidlertid årskostnadene med risdiplam noe høyere enn årskostnadene med nusinersen. Siden kostnadsforskjellen per år blir forholdsvis liten vil det ta mange år før de totale kumulative kostnadene med risdiplam overstiger de totale kumulative kostnadene med nusinersen når legemiddelprisene baseres på maksimal AUP eks mva.

Resultatene i Tabell 31 og Tabell 32 er imidlertid ikke representative for kostnadene som påløper spesialisthelsetjenesten i praksis. Dette fordi den faktiske legemiddelprisen for nusinersen er lavere enn maksimal AUP som ligger til grunn for beregningene. Prisen er fremkommet gjennom prisforhandlinger og er konfidensiell. De «reelle» resultatene vil først være tilgjengelige når endelige legemiddelpriser

foreligger for både risdiplam og nusinersen. Resultatene vil derfor oppdateres og presenteres i et separat prisnotat når prisforhandlinger med Sykehusinnkjøp HF - Divisjon legemidler er ferdigstilt, og faktiske legemiddelpriser foreligger.

Resultater ved stabil dosering:

Legemiddelverket har også beregnet årskostnader ved behandling med risdiplam og nusinersen når begge behandlingene gjennomføres med stabil dosering i henhold til preparatomtale. Kostnadene er vist i Tabell 33. Dette innebærer en daglig dose på 5 mg risdiplam, og 3 administrasjoner av nusinersen per år. Kostnadene er beregnet med samme forutsetninger som ligger til grunn for kostnadsanalysene over, og er presentert som årskostnader bestående av kun legemiddelkostnader og totale kostnader som også inkluderer administrasjonskostnader.

Tabell 33: Årskostnader ved stabil dosering når legemiddelkostnader er basert på AUP eks mva.

Legemiddel	Årskostnad – Kun legemiddelkostnad	Årskostnad – Totale kostnader
Risdiplam (Evrysdi)	2 671 597 NOK	2 671 597 NOK
Nusinersen (Spinraza)	2 337 087 NOK	2 471 873 NOK

Legemiddelverkets vurdering av resultatene:

Legemiddelverket mener kostnadene ved stabil dosering vil være mer aktuelle i forbindelse med et eventuelt bytte av behandling fra nusinersen til risdiplam på bakgrunn av preferanser når det gjelder administrasjonsform. For at slikt bytte skal tilfredsstillende prioriteringskriteriene kan ikke kostnadene ved behandling med risdiplam overstige kostnadene ved behandling med nusinersen når det antas sammenlignbar klinisk effekt mellom risdiplam og nusinersen. Dersom man legger til grunn den konfidensielle legemiddelprisen som er forhandlet frem for nusinersen blir kostnadsforskjellene vesentlig større.

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. Budsjettkonsekvensene er svært usikre og forenklete, og må tolkes med varsomhet.

Budsjettberegningene er basert på samme forutsetninger som ligger til grunn for kostnadsanalysen, bortsett fra at legemiddelprisene er basert på maksimal AUP inkludert mva og at kostnadene fremstilles udiskontert. Budsjettberegningene inkluderer også scenarioer der man antar at noen pasienter som allerede får behandling med nusinersen bytter til behandling med risdiplam på grunn mindre invasiv og enklere administrasjonsform. Det antas da stabil dosering med både risdiplam og nusinersen. Ved behandlingsbytte antas det ikke overlappende behandling der pasientene får begge legemidlene i en periode.

Tilsvarende som for kostnadsanalysen, vil resultatene fra budsjettberegningene suppleres med et prisnotat fra LIS der resultatene oppdateres med de faktiske legemiddelprisene som foreligger for risdiplam og nusinersen etter endelige prisforhandlinger.

4.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Som beskrevet i kapittel 1.2 antas det at ca. 7 pasienter diagnostiseres med SMA i Norge hvert år. Det antas at alle disse vil kunne være aktuelle for behandling med enten risdiplam eller nusinersen. I metodevurderingen av OA ble det antatt at inntil to pasienter med fire eller flere SMN2 kopier årlig vil identifiseres tidligere og/eller «ekstra» når nyfødtscreening innføres. Som en forenkling antar Legemiddelverket at disse pasientene vil starte behandling når symptomer oppstår, og at pasientene er over 5 år ved behandlingsstart. På grunn av at tidsperspektivet for budsjettkonsekvensene er begrenset til 5 år, er disse pasientene derfor ikke inkludert i budsjettberegningene. Antall pasienter som antas å bli behandlet med henholdsvis risdiplam og nusinersen, er vist i Tabell 34 og Tabell 35. Det er vanskelig å gi et presist anslag på antall pasienter som vil få behandling med henholdsvis risdiplam og nusinersen dersom behandling med risdiplam innføres. Klinikerne som Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at dette vil være helt avhengig av om antagelsen om sammenlignbar effekt blir bekreftet gjennom ny dokumentasjon. På grunn av nyfødtscreening for SMA kan det også være aktuelt med presymptomatisk oppstart med nusinersen for deretter å bytte til risdiplam. I tillegg vil en eventuell

innføring av OA (Zolgensma) også kunne ha stor betydning for pasientantallet. Antall pasienter som anslås å få behandling med risdiplam og nusinersen i Tabell 35 er derfor meget usikre.

Tabell 34: Antall nye pasienter som forventes å bli behandlet med risdiplam og nusinersen i de første fem årene dersom risdiplam besluttes å tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Risdiplam (Evrysdi)	4	4	4	4	4
Nusinersen (Spinraza)	3	3	3	3	3

Tabell 35: Antall pasienter som forventes å bli behandlet med risdiplam og nusinersen i de første fem årene dersom risdiplam besluttes ikke å tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Risdiplam (Evrysdi)	0	0	0	0	0
Nusinersen (Spinraza)	7	7	7	7	7

Per i dag får ca. 70 pasienter behandling med nusinersen i Norge. Budsjetterbereningene inkluderer også scenarioer der ulike andeler av disse pasientene i en femårperiode bytter behandling fra nusinersen til risdiplam på grunn av preferanser for mindre invasiv og enklere administrasjonsform. Antall pasienter som bytter behandling i de ulike scenarioene er vist i Tabell 36. Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med mener også det er svært vanskelig å gi et godt anslag på antall pasienter som vil være aktuelle for bytte per i dag, og at det derfor er hensiktsmessig å vise en tabell med flere scenarioer som vist under. Klinikerne sier at antall pasienter som vil bytte behandling vil avhenge av effekt av risdiplam. I utgangspunktet er det mest aktuelt å bytte pasienter som har skoliose og må få nusinersen ved gjennomlysning, grovt anslått til i overkant av 20 pasienter. Viser effekten seg å være på linje med nusinersen, vil det antakelig bli aktuelt med bytte av behandling fra nusinersen til risdiplam for en god del flere pasienter.

Tabell 36: Bytte av behandling pga administrasjonsform

	Andel pasienter bytter behandling	Antall pasienter bytter behandling
Scenario 1	10 %	7
Scenario 2	20 %	14
Scenario 3	30 %	21
Scenario 4	50 %	35
Scenario 5	75 %	53
Scenario 6	100 %	70

4.2 KOSTNADER PER PASIENT

Årskostnader 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 pasient per behandling med risdiplam og nusinersen er vist i Tabell 37.

Tabell 37: Årskostnader per pasient når legemiddelpriser er basert på AUP inkl mva

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Risdiplam (Evrysdi)					
Legemiddelkostnad	840 862	1 249 760	2 073 322	2 584 444	3 095 566
Kostnader i spesialisthelsetjenesten	-	-	-	-	-
Nusinersen (Spinraza)					
Legemiddelkostnad	5 842 718	2 921 359	2 921 359	2 921 359	2 921 359
Kostnader i spesialisthelsetjenesten	269 571	134 785	134 785	134 785	134 785

Årskostnader ved stabil dosering når legemiddelpriser er basert på AUP inkl mva for både risdiplam og nusinersen er vist i Tabell 38. Disse kostnadene ligger til grunn for budsjettberegningene som inkluderer bytte av behandling fra nusinersen til risdiplam som følge av preferanser for en mindre invasiv og enklere administrasjonsform. Når legemiddelkostnadene er basert på AUP inkl mva innebærer et bytte fra nusinersen til risdiplam en tilleggskostnad på 418 137 NOK per pasient per år i rene legemiddelkostnader. Dersom man inkluderer administrasjonskostnader blir tilleggskostnaden på 13 782 NOK per pasient per år.

Tabell 38: Årskostnader ved stabil dosering når legemiddelkostnader er basert på AUP inkl mva

Legemiddel	Årskostnad – Kun legemiddelkostnad	Årskostnad – Totale kostnader
Risdiplam (Evrysdi)	3 339 496 NOK	3 339 496 NOK
Nusinersen (Spinraza)	2 921 359 NOK	3 325 714 NOK

4.3 BUDSJETTBEREGNINGER

Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkningene på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved en eventuell innføring av risdiplam når legemiddelpriser er basert på AUP inkl mva er vist i tabellene under.

Tabell 39: Legemiddelutgifter (NOK) per år – dersom risdiplam blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Risdiplam (Evrysdi), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	3 363 447	4 999 038	8 293 287	10 337 776	12 382 265
Risdiplam (Evrysdi), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		3 363 447	4 999 038	8 293 287	10 337 776
Risdiplam (Evrysdi), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			3 363 447	4 999 038	8 293 287
Risdiplam (Evrysdi), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				3 363 447	4 999 038
Risdiplam (Evrysdi), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					3 363 447
Spinraza (nusinersen), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	17 528 153	8 764 077	8 764 077	8 764 077	8 764 077
Spinraza (nusinersen), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		17 528 153	8 764 077	8 764 077	8 764 077
Spinraza (nusinersen), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			17 528 153	8 764 077	8 764 077
Spinraza (nusinersen), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				17 528 153	8 764 077
Spinraza (nusinersen), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					17 528 153

Tabell 40: Legemiddelutgifter (NOK) per år – dersom risdiplom ikke blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Risdiplom (Evrysdi), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Risdiplom (Evrysdi), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Risdiplom (Evrysdi), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Risdiplom (Evrysdi), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Risdiplom (Evrysdi), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
Spinraza (nusinersen), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	40 899 025	20 449 512	20 449 512	20 449 512	20 449 512
Spinraza (nusinersen), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		40 899 025	20 449 512	20 449 512	20 449 512
Spinraza (nusinersen), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			40 899 025	20 449 512	20 449 512
Spinraza (nusinersen), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				40 899 025	20 449 512
Spinraza (nusinersen), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					40 899 025

Tabell 41: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved innføring av risdiplom for aktuell indikasjon, når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP inkl mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Risdiplom (Evrysdi) innføres til bruk	20 891 600	34 654 715	51 712 079	70 813 931	91 960 273
Risdiplom (Evrysdi) innføres ikke til bruk	40 899 025	61 348 537	81 798 049	102 247 562	122 697 074
Budsjettvirkning av anbefaling	-20 007 424	-26 693 822	-30 085 970	-31 433 630	-30 736 801

Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Tilsvarende beregninger som i tabellene over, hvor man inkluderer kostnader relatert til administrasjon av legemidler, gir følgende resultater:

Tabell 42: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens totale budsjett ved innføring av risdiplom for aktuell indikasjon, når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP inkl mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Risdiplom (Evrysdi) innføres til bruk	21 700 313	35 867 784	53 329 504	72 835 713	94 386 411
Risdiplom (Evrysdi) innføres ikke til bruk	42 786 021	64 179 032	85 572 042	106 965 053	128 358 063
Budsjettvirkning av anbefaling	-21 085 708	-28 311 247	-32 242 538	-34 129 339	-33 971 652

Budsjettkonsekvenser ved bytte av behandling fra nusinersen til risdiplam på grunn av administrasjonsform

Budsjettkonsekvenser ved bytte av behandling fra nusinersen til risdiplam på grunn av administrasjonsform er vist i Tabell 43. Tabellen viser merutgifter per år ved behandlingsbytte ved ulike antagelser om antall pasienter som bytter behandling. Som en forenkling antas det at alle pasienter som bytter behandling står på stabil dosering.

Tabell 43: Budsjettkonsekvenser per år ved bytte av behandling fra nusinersen til risdiplam på grunn av administrasjonsform når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP inkl mva.

	Andel pasienter bytter behandling	Antall pasienter bytter behandling	Økte budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett (NOK)	Økte budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett (NOK)
Scenario 1	10 %	7	2 926 958	96 464
Scenario 2	20 %	14	5 853 916	192 927
Scenario 3	30 %	21	8 780 875	289 391
Scenario 4	50 %	35	14 634 791	482 318
Scenario 5	75 %	53	22 161 255	730 367
Scenario 6	100 %	70	29 269 582	964 636

4.4 KONKLUSJONER

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Det ble estimert at å behandle nye aktuelle pasienter med risdiplam vil medføre en årlig besparelse for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett når legemiddelprisene er basert på maksimal AUP inkl mva og behandlingen starter opp med alder og vekt i henhold til FIREFISH. Besparelsen er estimert til å være ca. 20 millioner NOK det første året og øker til ca. 31 millioner NOK i det femte året. Utover år 5 vil besparelsen reduseres fordi legemiddelkostnadene ved stabil dosering med risdiplam er høyere enn for stabil dosering med nusinersen.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Det ble estimert at å behandle nye aktuelle pasienter med risdiplam vil medføre en årlig besparelse for spesialisthelsetjenestens totale budsjett når legemiddelprisene er basert på maksimal AUP inkl mva og behandlingen starter opp med alder og vekt i henhold til FIREFISH. Besparelsen er estimert til å være ca. 21 millioner NOK det første året og øker til ca. 34 millioner NOK i det femte året. Utover år 5 vil besparelsen reduseres fordi de totale kostnadene ved stabil dosering med risdiplam er høyere enn for stabil dosering med nusinersen.

Konklusjon budsjettkonsekvenser ved bytte av behandling fra nusinersen til risdiplom på grunn av administrasjonsform:

Bytte av behandling fra nusinersen til risdiplom vil medføre økte utgifter for spesialisthelsetjenesten når det antas stabile doseringsregimer og at legemiddelprisene er basert på maksimal AUP inkl mva. Budsjettkonsekvensene ved behandlingsbytte er avhengig av antall pasienter som antas å bytte behandling og er vist ved ulike scenarier i Tabell 43.

Budsjettberegningene er svært usikre og forenklete og representerer heller ikke de faktiske kostnadene som påløper spesialisthelsetjenesten i praksis. Dette fordi den faktiske legemiddelprisen for nusinersen er lavere enn maksimal AUP som ligger til grunn for beregningene. Prisen er fremkommet gjennom prisforhandlinger og er konfidensiell. De «reelle» resultatene vil først være tilgjengelige når endelige legemiddelpriser foreligger for både risdiplom og nusinersen. Resultatene vil derfor oppdateres og presenteres i et separat prisnotat når prisforhandlinger med Sykehusinnkjøp HF - Divisjon legemidler er ferdigstilt, og «reelle» legemiddelpriser foreligger.

5 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, alvorlighet og ressursbruk for risdiplam til behandling av 5q SMA hos barn fra 2 måneder og eldre, med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3a SMA. I Norge behandles disse pasientene med nusinersen etter fastsatte kriterier. Det er gjort en metodevurdering av relativ effekt av risdiplam versus komparator nusinersen basert på indirekte sammenligninger.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Denne metodevurderingen gjelder SMA type 1-3a, som er svært alvorlige former for SMA. Ved type 1 SMA får pasientene symptomer før 6-månedersalder, vil aldri lære å sitte selvstendig og har en forventet levealder under 2 år ved et naturlig sykdomsforløp. Pasienter med type 2 SMA får symptomer når de er 6-18 måneder, vil aldri lære å gå og har forventet levealder 20 – 40 år. Ved type 3a SMA får pasientene symptomer før 3 årsalder, men har normal forventet levealder.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

EMA har godkjent at risdiplam kan gis til pasienter eldre enn 2 måneder som har SMA type 1, 2 eller 3. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen sett på nytten av risdiplam sammenlignet med nusinersen hos de pasientene som har tilbud om nusinersen i norsk klinisk praksis i dag.

Både risdiplam og nusinersen har vist effekt på motoriske funksjoner sammenlignet med et naturlig sykdomsforløp.

Legemiddelverket har vurdert flere indirekte sammenligninger mellom risdiplam og nusinersen.

For SMA type 1, basert på indirekte sammenligninger av studiene FIREFISH og ENDEAR, vurderer Legemiddelverket at risdiplam trolig ikke har dårligere effekt enn nusinersen.

For SMA type 2 og 3, basert på indirekte sammenligninger av studiene SUNFISH og CHERISH, har det ikke vært mulig å gjøre en pålitelig vurdering av den relative effekten av risdiplam sammenlignet med nusinersen.

Legemiddelverket vurderer at risdiplam ser ut til å lede til færre uønskede hendelser enn nusinersen.

Legemiddelverket mener basert på foreliggende datagrunnlag at det per i dag er for sparsomt med data til at disse indirekte sammenligningene kan brukes som utgangspunkt for å konkludere med hvorvidt de 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.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Det foreligger ingen direkte sammenlignende studier som vurderer relativ effekt mellom risdiplam og nusinersen. Hovedproblemet med å skulle gjøre indirekte sammenligninger basert på risdiplam- og nusinersen-studiene har vært at ulike motoriske milepæler, med til dels ulike definisjoner, 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 relativt lavt, og oppfølgingstiden relativt kort. For SMA type 2 og 3 var studiepopulasjonene i studiene SUNFISH og CHERISH så ulike hverandre ved behandlingsstart, at det ikke har vært mulig å justere for forskjellene på en tilfredsstillende måte, og dermed heller ikke vurdere den relative effekten av de to legemidlene.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Det er høye kostnader forbundet med behandling med både risdiplam og nusinersen. Legemiddelkostnadene utgjør de største kostnadene. På grunn av mangelfull dokumentasjon som ikke gjør det mulig å konkludere om relativ effekt av risdiplam i forhold til nusinersen, er den helseøkonomiske vurderingen avgrenset til en kostnadssammenligning.

Kostnadene ved behandling med nusinersen er vesentlig høyere enn kostnadene med risdiplam i starten av behandlingsforløpet. Kostnadsforskjellen øker med tidlig startalder for pasientene fordi dosering med risdiplam er avhengig av vekt og alder. I senere år, med stabile doser av både risdiplam og nusinersen er imidlertid årskostnadene for behandling med risdiplam noe høyere enn årskostnadene for behandling med nusinersen.

Legemiddelprisene for risdiplam 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 risdiplam ikke er ferdigstilt. Resultatene fra kostnadsanalysen vil derfor bli oppdatert og presentert i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF LIS når de endelige konfidensielle prisene for begge legemidlene foreligger.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Med legemiddelpriser for risdiplam og nusinersen basert maksimal AUP inkludert merverdiavgift vil innføring av risdiplam medføre besparelser for spesialisthelsetjenesten i et femårs tidsperspektiv ved tidlig behandlingsstart. Innføringen av screening for SMA i Norge vil føre til tidlig/presymptomatisk oppstart av behandling for nye pasienter.

Bytte av behandling fra nusinersen til risdiplam vil imidlertid medføre økte budsjettkonsekvenser når man antar at behandlingsbytte skjer når pasientene står på stabile doser av henholdsvis risdiplam og nusinersen. Budsjettkonsekvensene vil være avhengig av hvor mange pasienter som bytter behandling.

Budsjettkonsekvensene som er presentert i denne metodevurderingen er imidlertid lite relevante for klinisk praksis siden legemiddelprisene er basert på maksimal AUP. De faktiske legemiddelprisene som vil gjelde i praksis er per i dag ikke tilgjengelige. Budsjettkonsekvensene med legemiddelpriser basert på konfidensielle rabatterte priser vil derfor bli presentert i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF LIS når aktuelle prisforhandlinger er ferdigstilt.

Statens legemiddelverk, 14-10-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Reidun Os Husteli
Randi Krontveit
Kristian Samdal
Kirsti Hjelme

REFERANSER

1. EMA. Assessment report for Evrysdi. Procedure No EMEA/H/C/005145/00002021.
2. EMA. Assessment report for Zolgensma. 2020.
3. EMA. Preparatomtale for Evrysdi. 2021.
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. 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.
6. EMA. Assessment Report for Spinraza. 2017.
7. 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.
8. 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.
9. De Regionale Helseforetakene. Kriterier for behandling med nusinersen (Spinraza®) for barn (0–18 år). 2018.
10. Nye metoder. Kriterier for behandling med nusinersen (Spinraza®) for barn. 2018.
11. Legemiddelverket. Hurtig metodevurdering av nusinersen (Spinraza) ved behandling av spinal muskelatrofi (SMA). ID2017_001. 2017.
12. De Regionale Helseforetakene. Kriterier for behandling med nusinersen (Spinraza®) for barn (0–18 år). 2018.
13. Singh R. N. SNN. Mechanism of Splicing Regulation of Spinal Muscular Atrophy Genes. *Adv Neurobiol*. 2018;20:31-61.
14. EMA. Preparatomtale for Spinraza. 2020.
15. Kirschner J. et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *European Journal of Paedric Neurology*. 2020.
16. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering av nusinersen (Spinraza) ved behandling av spinal muskelatrofi (SMA). 2017.
17. 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.
18. Mercuri E. et al. Motor Milestone Achievement and Maintenance in Infants and Children Treated With Nusinersen: Integrated Data From the SHINE Study. *SMA Europe - 2nd International Scientific Congress on Spinal Muscular Atrophy; Evry France 2020*.
19. 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.
20. Finkel RS, Kuntz N, Mercuri E, Muntoni F, Chiriboga CA, Darras B, et al. Primary Efficacy and Safety Results From the Phase 3 ENDEAR Study of Nusinersen in Infants Diagnosed With Spinal Muscular Atrophy (SMA). 43rd Annual Congress of the British Paediatric Neurology Association; 11-13 January, 2017 Cambridge, UK 2017.
21. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Med Decis Making*. 2018;38(2):200-11.

22. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(10):935-45.
23. Phillippo DM, Dias S, Ades AE, Belger M, Brnabic A, Schacht A, et al. Multilevel network meta-regression for population-adjusted treatment comparisons. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc*. 2020;183(3):1189-210.
24. Jiang Y, Ni W. Performance of unanchored matching-adjusted indirect comparison (MAIC) for the evidence synthesis of single-arm trials with time-to-event outcomes. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20(1):241.
25. Legemiddelverk S. Metodevurdering av Zolgensma. 2021.
26. Glascock J. et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2018:145-58.
27. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(7):625-35.
28. De Sanctis R. et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2016;26(11):754-9.

APPENDIKS 1 MÅLEMETODER FOR MOTORISK FUNKSJON

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

Bayley skala (BSID versjon 3) er et standardisert verktøy for å måle utvikling på fem områder hos barn 1 – 24 måneder. Verktøyet har fem domener hvorav ett er motorisk funksjon (finmotorikk og grovmotorikk). Jo høyere skår, jo høyere funksjon. En skalert skår på ≥ 8 regnes for å være i nedre del av normalområdet (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 2 – 24 måneder (28).

MFM (Motor Function Measure):

MFM32, er en utgave med 32 deler fordelt på 3 domener, D1 (stå, forflytting og gange), D2 (bevegelse i liggende eller sittende posisjon) og D3 (distal motorfunksjon). Det gis for hver av de 32 delene en skår på en fire-poengsskala, noe som gir totalt 0 – 96 poeng, hvor høyere skår betyr bedre motorisk funksjon. MFM32 har tradisjonelt vært brukt hos pasienter over 6 år og voksne med nevrologiske sykdommer som SMA. MFM32 er vurdert til å være et klinisk relevant verktøy ettersom det kan fange opp/evaluere ulike nivå av motorisk funksjon hos SMA-pasientene, fra distal finmotorikk på en hånd og til mer komplekse grovmotoriske aktiviteter som ståing og forflytting. Verktøyet er egnet til å vurdere pasienter med ulike grader av sykdomsutvikling, noe som er nyttig i en heterogen populasjon av SMA type 2 og 3 pasienter (1).

MFM20, er en forkortet utgave med 20 deler. Mulig maksimalskår er dermed lavere med dette verktøyet. MFM20 har tidligere vært brukt av pasienter < 7 år, men nytten av dette verktøyet er omdiskutert ettersom det ikke er problemfritt å utelate de 12 delene som MFM32 verktøyet har (1).

Både MFM32 og MFM20 skår regnes om til en 0-100 prosent-skala hvor MFM-skår er oppgitt i prosent. Jo lavere skår, jo dårligere funksjon. Poeng fra MFM32 og MFM20 kan likevel ikke nødvendigvis sammenlignes ettersom MFM20 ikke kan fange opp like mye informasjon som MFM32.

Data ved naturlig sykdomsforløp hos pasienter mellom 5,7 og 59 år har vist en årlig nedgang på henholdsvis -0,9 og -0,6 MFM32-poeng for SMA type 2 og 3 (1). SMA-pasienter beskriver at en stabilisering av funksjonsstatus er et verdifullt behandlingsmål. En forbedring på ≥ 3 poeng på MFM32 skalaen regnes som en markert forbedring av funksjon ettersom dette indikerer at en pasient kan ha lært seg en ny motorisk funksjon eller forbedret utførelsen av flere funksjoner (1).

HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale expanded) evaluerer utvikling hos pasienter med SMA type 2 og 3, og er tilpasset pasienter ≥ 24 måneder. Verktøyet inneholder 33 elementer som blir vurdert på en tre-poengsskala, noe som gir totalt 0-66 poeng, hvor høyere skår betyr bedre motorisk funksjon. SMA-pasienter beskriver at en stabilisering av funksjonsstatus er et verdifullt behandlingsmål. En forbedring på

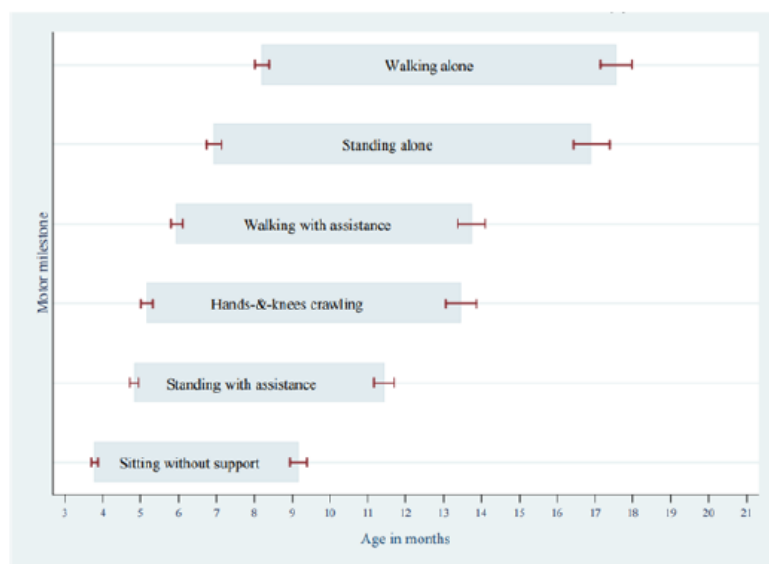
≥3 poeng på HFMSE skalaen regnes som en markert forbedring av funksjon, og en forbedring på 2 poeng kan regnes som meningsfull (1).

RULM (Revised upper limb module) brukes ofte til å komplementere HFMSE. HFMSE inkluderer til forskjell fra RULM ikke måling av finmotorikk i hender, håndledd og albue. RULM består av 19 deler som tester proksimal og distal motorfunksjon i armene, noe som er særlig verdifullt å ha informasjon om hos svakere pasienter som ikke kan gå. RULM er relevant for å måle om pasienten bevarer funksjonen i armene og dermed selvstendig kan gjøre daglige gjøremål som å spise, vaske seg og kle på seg. RULM måler også styrke i armene, om pasienten kan løfte gjenstander. RULM kan brukes for barn ≥30 måneder. Pasientene kan skåre mellom 0-37 poeng, jo lavere skår, jo dårligere funksjon. Data ved naturlig sykdomforløp hos pasienter mellom 2,7 og 50 år har vist en årlig nedgang på 0,4 poeng for SMA type 2 og 3 (1).

SMAIS (SMA Independence score) er et verktøy som ble utviklet i forbindelse med SUNFISH studien. Pasientene selv eller omsorgsperson scorer hvor mye hjelp pasienten trenger for å utføre daglig oppgaver som å spise, vaske seg, plukke opp og flytte gjenstander osv. på en fem-poengsskala hvor 0=klarer ikke alene og 4=klarer helt alene (1).

CGI-C (Clinical Global Impression of Change) brukes av kliniker til å vurdere pasientene i følgende kategorier: “no change”, “minimally improved”, “much improved” eller “very much improved” (1).

WHO definerte motoriske milepæler angir forventet måloppnåelse ved normal utvikling, se figur.



Source: WHO Multicentre Growth Reference Study Group⁶⁴

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 nevrologiske 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 (HFMSSE).
- 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 STATISTICAL METHODS, INDIRECT TREATMENT COMPARISONS

The table below summarizes the methodologies used in each indication and comparison.

Indication	Comparator	Methodologies used
Type 1 SMA	Nusinersen	Unanchored MAIC
Type 2/3 SMA	Nusinersen	Anchored MAIC, restricted NMA

Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC)

MAIC is a form of propensity score weighting, in which individuals in the risdiplam trial are weighted by their propensity to be in the risdiplam trial compared to the comparator trial, to balance the covariate distribution with that of the comparator trial.

Type 1 SMA - unanchored MAIC

FIREFISH was a single arm trial and the clinical evidence for risdiplam in Type 1 SMA is from FIREFISH. Hence, all MAICs using these data are unanchored. This means that the weighting model must include every effect modifier and prognostic variable. Age at first dose, duration of symptoms and baseline CHOP-INTEND score were included as matching factors in Type 1 SMA based on a literature review.

A propensity score model was created which predicted the probability of patients being included in the FIREFISH trial compared to the target trial ENDEAR. A model on the log of the individual weights (w):

$$\log(w_i) = \alpha_0 + \alpha_1^T X_i$$

Where X_i is the covariate vector for the i^{th} individual. The regression parameters ($\hat{\alpha}_1$) were estimated using the method of moments, to match effect modifier distributions between trials. This is equivalent to minimizing:

$$\sum_{i=1}^{N_{R(R)}} \exp(\alpha_1^T X_i)$$

when $\bar{X}_{(Nu)}^{EM} = 0$, where R is risdiplam and Nu is nusinersen.

Outcomes (Y) was then predicted for risdiplam in the nusinersen separately by reweighting the outcomes of the individuals in the FIREFISH trial according to the weights estimated by the propensity score model above. The outcomes of the R (risdiplam) individuals are reweighted:

$$\hat{Y}_{R(Nu)} = \frac{\sum_{i=1}^{N_{R(R)}} Y_{i(R)} \hat{W}_i}{\sum_{i=1}^{N_{R(R)}} \hat{W}_i}$$

The unanchored indirect comparison between N and R will therefore be the following on the natural outcome scale:

$$\hat{\Delta}_{RN(Nu)} = g(\bar{Y}_{Nu(Nu)}) - g(\hat{Y}_{R(Nu)})$$

The matching reduced the effective sample size (ESS) from the FIREFISH trial. The degree of reduction will depend on the degree of “overlap” between the FIREFISH and the target populations and may lead to marked uncertainty in estimated treatment comparisons. The ESS was approximated by:

$$ESS = \frac{(\sum_{t=R} \sum_{i=1}^{N_t(R)} \hat{w}_{it})^2}{\sum_{t=R} \sum_{i=1}^{N_t(R)} \hat{w}_{it}^2}$$

A small ESS indicates highly variable weights due to lack of population overlap, meaning that the estimate may be unstable. The distribution of estimated weights was also reported.

Due to the numbers of patients in FIREFISH, matching was only conducted on mean baseline characteristics and not variability. The matching of FIREFISH to ENDEAR was performed on the average (mean) of the patient characteristics from the nusinersen and sham control arms of ENDEAR

Bootstrapping was used to obtain confidence intervals and was conducted on the whole MAIC process to account for uncertainty in both the sampling error and uncertainty in the weights.

Legemiddelverkets vurdering

Roche har gjennomført en uankret MAIC i henhold til publisert litteratur. Matchingen til ENDEAR ble gjort på gjennomsnittet av de to armene. Legemiddelverket mener dette ikke var riktig i denne analysen. For det første var det relativt store forskjeller i pasientkarakteristika i de to armene. Pasientene i sham-kontrollarmen i ENDEAR hadde lengre sykdomsvarighet, høyere alder ved første dose, høyere alder ved symptomdebut og ved diagnose, høyere motorisk funksjon målt ved CHOP-INTEND og færre pasienter på ventilasjonsstøtte enn pasientene i nusinersen-armen. For det andre var analysen uankret det vil si uten felles komparator og kontrollarmen fra ENDEAR var ikke nødvendig å bruke i matchingen. Legemiddelverket ba derfor Roche gjøre nye analyser hvor FIREFISH dataene ble matchet kun til nusinersen-armen fra ENDEAR. Roche leverte dette.

Histogram over vekter i matchingen viste en stor andel 0-vekter som indikerer at et betydelig antall pasienter ikke hadde overlappende karakteristika med pasientene fra ENDEAR og således reduserte effektiv utvalgsstørrelse. Legemiddelverket ba Roche estimere bias og systematiske feil før og etter populasjonsjustering. Roche mente dette ikke var mulig gitt det lave pasientantallet. Populasjonene var relativt like før matching og matching resulterte i en liten forbedring av risdiplams effekt konsistent med bedre motorisk funksjon i risdiplam-pasientene etter matching. Legemiddelverket ba også Roche kommentere på relevant målpopulasjon. Roche henviste bl.a. til evalueringen av nusinersen (ID2017_001) hvor populasjonen i ENDEAR ble ansett å være representativ for type 1 SMA-pasienter i Norge. I tillegg har EMA vurdert populasjonen i FIREFISH Part 2 som representative for SMA type 1 populasjonen. Legemiddelverket vurderer at denne analysen kan inngå i vurdering av om risdiplam kan vurderes å ikke ha dårligere effekt enn nusinersen ved SMA type 1.

Anchored MAIC

Anchored MAIC was performed for type 2 and 3 SMA. The evidence for risdiplam is from an RCT (SUNFISH) and based on the assumption that sham in CHERISH is comparable with placebo in SUNFISH. This means that the weighting model must include every effect modifier, but not necessarily prognostic factors. Age at screening, SMN2 copy number and baseline motor function score were included as matching factors in Type 2/3 SMA based on a literature review.

A propensity score model was created which predicted the probability of patients being included in the SUNFISH trial arms compared to the target trial (CHERISH). This is equivalent to a model on the log of the individual weights (w_{it}):

$$\log(w_{it}) = \alpha_0 + \alpha_1^T X_{it}$$

Where X_{it} is the covariate vector for the i^{th} individual on arm t . The regression parameters $\hat{\alpha}_1^T$ were estimated using the method of moments, to match effect modifier distributions between trials. This is equivalent to minimizing:

$$\sum_{i=1}^{N_t(\text{SUNFISH})} \exp(\alpha_1^T X_{it})$$

when $\bar{X}_{(CH)} = 0$, where t is the treatment arm in SUNFISH and CH is CHERISH.

Outcomes (Y) was then predicted for risdiplam (R) and placebo (P) in the CHERISH populations by reweighting the outcomes of the individuals in the SUNFISH trial according to the weights estimated by the propensity score model above. The outcomes of the *risdiplam (R) and placebo (P)* individuals are reweighted:

$$\hat{Y}_{t(CH)} = \frac{\sum_{i=1}^{N_t(\text{SUNFISH})} Y_{it(\text{SUNFISH})} \hat{W}_{it}}{\sum_{i=1}^{N_R(\text{SUNFISH})} \hat{W}_{it}}$$

Where t is either risdiplam or placebo

The anchored indirect comparison between, risdiplam (R) and nusinersen (N) are therefore using the natural outcome scale (g):

$$\hat{\Delta}_{RvsN(CH)} = (g(\bar{Y}_{N(CH)}) - g(\bar{Y}_{S(CH)})) - (g(\hat{Y}_{R(CH)}) - g(\hat{Y}_{P(CH)}))$$

Where S stands for sham, P for placebo and CH for CHERISH

The matching reduced the effective sample size (ESS) for the SUNFISH trial. The degree of reduction will depend on the degree of "overlap" between the SUNFISH and the target populations leading to marked uncertainty in estimated treatment comparisons. The ESS is approximated by:

$$ESS = \frac{(\sum_{t=R,P} \sum_{i=1}^{N_t(\text{SUNFISH})} \hat{W}_{it})^2}{\sum_{t=R,P} \sum_{i=1}^{N_t(\text{SUNFISH})} \hat{W}_{it}^2}$$

A small ESS indicates highly variable weights due to lack of population overlap, meaning that the estimate may be unstable. The distribution of estimated weights were also reported.

Due to the numbers of patients in SUNFISH matching was only conducted on mean baseline characteristics and not variability. The matching was conducted on the average patient characteristics of both arms in the CHERISH study. In the absence of reported means, means for the overall CHERISH population were calculated as a weighted average of the medians for the purpose of these analyses. Bootstrapping was used to obtain confidence intervals and was conducted on the whole MAIC process to account for uncertainty in both the sampling error and uncertainty in the weights.

In the MAIC, the IPD from SUNFISH will be matched to that of the competitor trials, CHERISH. As CHERISH investigated a very selective population, inferences generated from this anchored MAIC approach are valid only in CHERISH-like populations. No inferences can be made on populations that were excluded from the CHERISH trial (e.g., adults, patients with scoliosis) from this analysis.

Legemiddelverkets vurdering

Roche har gjennomført en ankret MAIC i henhold til publisert litteratur. Matchingen til CHERISH ble gjort på gjennomsnittet av de to armene. Det er imidlertid en svakhet at gjennomsnitt måtte estimeres basert på median fra CHERISH. Legemiddelverket ba Roche redegjøre for hvordan dette ble gjort og antagelser som ligger til grunn. Roche beskrev at gjennomsnitt ble estimert ved at median ble anvendt som gjennomsnitt og med antall pasienter i hver arm som vekt, for eksempel:

weighted average for age at screening was calculated as:

$$\begin{aligned} & (\text{Median age at screening in the nusinersen arm} * \text{Number of patients in the nusinersen arm} + \text{Median age} \\ & \text{at screening in the sham control arm} * \text{Number of patients in the sham control arm}) / (\text{Total sample size}) \\ & = (4 * 84 + 3 * 42) / (126) \end{aligned}$$

Metoden antar normalfordeling noe som kan være svært usikker i det lille datamaterialet fra CHERISH. Metoden ignorerer også spredningen i materialet (range) da det er pasientantall som inngår i vektingen. Det finnes metode for å estimere gjennomsnitt basert på median og spredning. Legemiddelverket mener dette tilfører usikkerhet i estimerte pasientkarakteristika, men kan ikke si noe om hvordan dette vil påvirke resultatet fra de indirekte sammenlikningene. Legemiddelverket har ikke gått videre i dette fordi de store ulikhetene mellom SUNFISH og CHERISH når det gjelder inklusjonskriterier er av mye større betydning, som beskrevet i kapittel 2.2.5.

Histogram over vekter i matchingen viste en stor andel 0-vekter spesielt i placeboarmen fra SUNFISH som indikerer at et betydelig antall pasienter ikke hadde overlappende karakteristika med pasientene fra CHERISH og dermed reduserte effektiv utvalgsstørrelse mye.

Roche brukte en ANCOVA metode for å beregne endring fra baseline i HFMSE og RULM og brukte disse estimatene som input i de indirekte sammenlikningene for å harmonisere med metodikken brukt i CHERISH. I SUNFISH var imidlertid en MMRM metodikk anvendt i henhold til den kliniske studierapporten. Legemiddelverket ba Roche endre slik at protokollen ble fulgt og at disse estimatene ble brukt som input i videre analyser. Roche leverte ikke dette da de mente forskjellene i estimatene var svært små i totalpopulasjonen. Legemiddelverket gikk ikke videre med dette.

Legemiddelverket ba Roche estimere bias og systematiske feil før og etter populasjonsjustering. Roche mente dette ikke var mulig gitt det lave pasientantallet.

Populasjonene i SUNFISH og CHERISH var svært ulike før matching. Legemiddelverket ba Roche kommentere på relevant målpopulasjon. SUNFISH inkluderte, i motsetning til CHERISH, en bred og heterogen populasjon. Matchingen til CHERISH medførte at kun pasienter ≤ 12 (9) år og de uten skoliose var inkludert. Roche mente at siden CHERISH var godtatt som relevant populasjon tidligere og at nusinersen og risdiplam vil ha de samme effektmodifiserende faktorer, vil relative effektestimater ikke påvirkes selv om SUNFISH og CHERISH har svært ulike populasjoner.

Legemiddelverket vurderer at dette kan være rimelig, men analysene har store svakheter på grunn av disse forskjellene som gjør resultatene lite troverdige, se kapittel 2.2.5. Metoden er imidlertid utført på en måte som kan følges og i henhold til metodelitteratur.

Network Meta Analysis (NMA)

NMA was conducted as an alternative approach and sensitivity analysis using the subset of SUNFISH Part 2 patients aged 9 and under, with a minimum HFMSSE score of 10 and without severe scoliosis at baseline, to attempt to adjust for some of the differences between CHERISH and SUNFISH Part 2.

The restricted NMA was performed using Bayesian Markov chain Monte Carlo (MCMC) techniques as implemented in JAGS using published methodology. Both fixed and random effects models were conducted. Given the paucity of data and the star-shaped network, random effects models were conducted using published informative priors.

Fixed and random effects models were compared using the Deviance Information Criterion (DIC). The model with the smallest DIC is indicative of best fit.

Models were coded in JAGS and run via R using R2jags. Convergence was assessed using Brooks Gelman Rubin (BGR) plots and by examining trace plots. Three chains were run starting from different initial values. The same priors and three sets of initial values were used across models.

The following vague prior distributions are specified for study and treatment-specific terms, respectively:

$$\begin{aligned}\mu_s &\sim \text{dnorm}(0, 10000) \\ d_k &\sim \text{dnorm}(0, 10000)\end{aligned}$$

where $s=1\dots S$ represent studies and $k=1\dots K$ treatments respectively.

The vague priors on the studies ensures that the estimates of treatment effect from the network meta-analysis are only influenced by the within trial treatment effect estimates and that between trial differences in response are conditioned out.

In addition, the following informative prior was used for the random effects model for efficacy endpoints (Source: Turner Table IV - General physical health indicators).

$$\tau^2 = \text{Lognormal}(-2.53, 1.58^2)$$

where τ^2 is the between study variance.

The informative prior used for the safety endpoints was

$$\tau^2 = \text{Lognormal}(-2.10, 1.58^2)$$

where τ^2 is the between study variance.

Bucher method

In addition to the above-described methods, Buchers method for indirect treatment comparison were applied on the total SUNFISH population compared with CHERISH.

Legemiddelverkets vurdering

Det er en styrke at flere metoder ble testet slik at resultatene kan sammenliknes og vurderes på tvers av metode. Beskrivelsen av NMA analysen er transparent og i henhold til litteratur. Bucher metodikken er ikke beskrevet metodisk, men denne er godt kjent fra litteraturen.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Roche har ingen kommentarer til rapporten.