Hälsoekonomisk bedömning av Zolgensma (onasemnogen abeparvovek)

Intravenös infusion

Utvärderad indikation

Patienter med 5q spinal muskelatrofi (SMA) med en biallelisk mutation i SMN1-genen och en klinisk diagnos på SMA typ 1 eller patienter med 5q SMA med en biallelisk mutation i SMN1-genen och upp till 3 kopior av SMN2-genen.

Datum för beslut av underlag: 2021-02-24

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Tobias Karlberg (medicinsk utredare), Isak Nilsson (hälsoekonom) och Elin Borg (senior jurist)

Kliniska experter: Olof Danielsson, överläkare, Lars Alberg, överläkare och Synnöve Lindemalm, överläkare och docent. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Novartis Gene Therapies (tidigare AveXis)

Diarienummer: 307/2019

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Spinala muskelatrofier (SMA) är en grupp ärftliga sjukdomar, där motoriska nervceller i mellanhjärnan, förlängda märgen och ryggmärgen bryts ned. Nedbrytningen leder till muskelsvaghet och muskelförtvining (atrofi).
- Patienter med SMA har brist på ett protein som kallas överlevnadsmotorneuron-protein (SMN-protein), som behövs för att motorneuronen (nervceller i ryggmärgen som styr musklernas rörelser) ska överleva och fungera normalt. SMN-proteinet produceras av två gener, SMN1 och SMN2. Patienter med SMA har en defekt SMN1-gen men har en eller flera SMN2-gener, som främst producerar ett kort SMN-protein som inte fungerar lika bra som ett fullängdsprotein. Man har normalt 0–5 kopior av SMN2-genen. Färre kopior innebär en allvarligare sjukdom.
- Zolgensma (onasemnogen abeparvovek) är avsett för behandling av patienter med spinal muskelatrofi av typ 5q och en klinisk diagnos på SMA typ 1 eller upp till 3 kopior av SMN2-genen.
- Zolgensma är ett genterapiläkemedel som innehåller en modifierad virusvektor med en kopia av SMN1-genen. SMN1-genen förblir i icke-mitotiska celler och möjliggör kontinuerligt proteinuttryck av SMN. Detta eliminerar behovet av upprepade administreringar av Zolgensma.
- TLV bedömer i likhet med företaget att relevanta jämförelsealternativ till Zolgensma i kombination med bästa understödjande behandling (BSC) är behandling med Spinraza i kombination med BSC eller enbart BSC.
- START är en fas I studie och STR1VE-US en fas III studie som är utförd på barn med SMA typ 1 med två kopior av SMN2. Studierna är öppna och okontrollerade. Resultaten visar att behandling med Zolgensma hos många barn leder till högre överlevnad och förbättrad motorisk funktion i jämförelse med naturalförloppet.
- SPR1NT är en pågående öppen fas III studie som är utförd på barn med två eller tre kopior av SMN2 som behandlats presymtomatiskt innan kliniska symtom visat sig. Dessa barn utvecklar SMA typ 1, typ 2 eller typ 3. Resultat från interimsdata visar att flertalet barn uppnår de primära effektmåtten av motoriska förmågor.
- En naiv indirekt jämförelse tyder på att patienter med SMA typ 1 och två kopior av SMN2 behandlade med Zolgensma på gruppnivå har en högre överlevnad och utvecklar fler motoriska förmågor i jämförelse med patienter behandlade med Spinraza.
- Företaget har inkommit med två hälsoekonomiska analyser, en kostnadsnyttoanalys och en kostnadsminimeringsanalys. I kostnadsnyttoanalysen tillämpas två jämförelsealternativ Spinraza och BSC medan i kostnadsminimeringsanalysen tillämpas endast Spinraza som jämförelsealternativ.
- Företagets pris för en förpackning Zolgensma uppgår till 20 726 870 kronor; Zolgensma är en engångsbehandling.
- Priset för en förpackning Spinraza uppgår till 800 757 kronor. Spinraza är en kontinuerlig behandling med en läkemedelskostnad på cirka 4,8 miljoner kronor första året och därefter cirka 2,4 miljoner kronor årligen.
- Inom ramen för kostnadsnyttoanalysen analyseras symtomatiska patienter med SMA typ 1 och i kostnadsminimeringsanalysen analyseras presymtomatiska patienter samt symtomatiska patienter med SMA typ 2 och 3.

- För symtomatiska patienter med SMA typ 1 presenterar TLV inte ett grundscenario utan multipla scenarioanalyser på grund av omfattande osäkerhet kring beständigheten av behandlingseffekten av Zolgensma. I dessa scenarion varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan cirka 850 000 och 3,2 miljoner kronor när jämförelsealternativet utgörs av Spinraza och mellan 2,9 miljoner och 5,7 miljoner kronor när jämförelsealternativet utgörs avd BSC.
- För presymtomatiska patienter samt symtomatiska patienter med SMA typ 2 och 3 har TLV varken fastställt ett grundscenario eller scenarioanalyser vilket beror på att TLV bedömer att för dessa två patientgrupper är det inte möjligt att dra några slutsatser kring den relativa effekten mellan Zolgensma och Spinraza. Kostnadsminimeringsanalyser förutsätter att effekten av studerat läkemedel åtminstone är jämförbar med jämförelsealternativet. Eftersom TLV inte har möjlighet att dra några slutsatser kring relativ effekt har TLV inte möjlighet att utföra hälsoekonomiska analyser för dessa två patientgrupper.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1 Bakgrund 7

2 Medicinskt underlag 7

2.4 Spinal muskelatrofi 7
2.5 Läkemedlet 9
2.6 Behandling 11
2.7 Klinisk effekt och säkerhet 14

3 Hälsoekonomi 31

3.4 Kostnadsnyttoanalys för symtomatiska patienter med SMA typ 1 (patientgrupp 1) där Zolgensma+BSC jämförs med Spinraza+BSC och BSC 31
3.5 Kostnadsminimeringsanalys för presymtomatiska patienter och symtomatiska patienter med SMA typ 2 eller 3 där Zolgensma+BSC jämförs med Spinraza+BSC 50

4 Resultat 51

4.4 Resultat – kostnadsnyttoanalys för symtomatiska patienter med SMA typ 1 (patientgrupp 1) där Zolgensma+BSC jämförs med Spinraza+BSC och BSC 51
4.5 Resultat – kostnadsminimeringsanalys för presymtomatiska patienter och symtomatiska patienter med SMA typ 2 eller 3 där Zolgensma+BSC jämförs med Spinraza+BSC 67
4.6 Budgetpåverkan 67
4.7 Samlad bedömning av resultaten 68

5 Utvärdering från myndigheter i andra länder 69

6 Referenser – medicinskt underlag 69

7 Referenser – hälsoekonomiskt underlag 71

Bilaga 1 - Utdrag från konsensusdokument för kriterier för behandling med Zolgensma (Kirschner *et* al 2020 [1]) 72
Bilaga 2 – hälsotillstånd i den hälsoekonomiska modellen 74
Bilaga 3 – Fördelning av patienter mellan de olika hälsotillstånden i Zolgensma-armen i företagets grundscenario. 75
Bilaga 4 – Fördelning av patienter mellan de olika hälsotillstånden i Spinraza-armen i företagets grundscenario. 78
Bilaga 5 – Fördelning av patienter mellan de olika hälsotillstånden i BSC-armen i företagets grundscenario 81
Bilaga 6 – mortalitetsrisk i tillstånd C 84
Bilaga 7 – Nyttovikter hälsotillstånd B-A 87
Bilaga 8 – Överlevnad 90
Bilaga 9 – Företagets antaganden om avtagande av effekt 94

1 Bakgrund

I det kliniska underlaget beskrivs en publicerad klinisk studie, START [1,2]. Övrig information om klinisk effekt och säkerhet är hämtad från EMA:s utredningsrapport [3] och produktresumé [4] samt från opublicerade studier och uppgifter av företaget (”data on file”).

NT-rådet rekommenderar regionerna att avvakta med användning av Zolgensma vid spinal muskelatrofi tills rådets bedömning är klar.

2 Medicinskt underlag

2.4 Spinal muskelatrofi

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från produktresumén [4] och från Socialstyrelsens kunskapsdatabas om ovanliga diagnoser [5].

Spinala muskelatrofier (SMA) är en grupp ärftliga sjukdomar, där motoriska nervceller i mellanhjärnan, förlängda märgen och ryggmärgen bryts ned. Nedbrytningen leder till muskelsvaghet och muskelförtvining (atrofi). SMA förekommer i olika svårighetsgrader. Generellt kan sägas att ju tidigare symtomen visar sig, desto svårare blir de.

Förekomst
Varje år insjuknar 4–8 barn per 100 000 nyfödda, vilket innebär cirka 4–8 barn per år i Sverige, i den svåraste och samtidigt vanligaste formen, SMA typ 1. SMA typ 2 och typ 3 finns sannolikt hos totalt 2-3 personer per 100 000 (2-3 personer med vardera typen insjuknar varje år i Sverige). Detta gör SMA till en av de vanligaste ärftliga neuromuskulära sjukdomarna.

Orsak
Den vanligaste formen av SMA orsakas av mutationer i genen *SMN1* (Survival Motor Neuron 1) på den långa armen av kromosom 5 (5q12.2-13.3), därav namnet SMA typ 5q. Oftast rör det sig om en deletion, vilket innebär att en del av genen saknas. För att utveckla sjukdomen krävs att båda genkopiorna har en mutation. Hos fem procent av alla med SMA orsakas sjukdomen av en mindre genetisk förändring (en punktmutation) av den ena kopian av *SMN1* och en deletion av den andra kopian.

SMN1 kodar för fullängdsversionen av proteinet SMN (survival motor neuron protein). Om man har *SMN1*-mutationen i dubbel uppsättning (biallelisk mutation) leder detta till brist på SMN-protein i cellkärnan. Bristen på SMN påverkar i sin tur de motoriska nervcellernas förmåga att bilda proteiner som behövs för cellernas tillväxt och funktion. Det är de motoriska nervcellerna i mellanhjärnan, förlängda märgen och ryggmärgens framhorn som bryts ned, men varför just dessa påverkas är inte klarlagt. Nervcellernas normala funktion är att skicka signaler vidare från centrala nervsystemet ut till musklerna.

SMN2 är en gen belägen på samma kromosom som *SMN1,* som till 99 procent är identisk med *SMN1* och som kan påverka sjukdomens svårighetsgrad. *SMN2* kodar för ett protein som på grund av en mutation i exon 7 resulterar i att en stor andel är avklippt och icke funktionellt protein. Cirka 10–20 procent av det resulterande SMN proteinet är funktionellt och kan i viss mån kompensera för mutationen i *SMN1*. Man har normalt 0–5 kopior av *SMN2*-genen. Ju fler kopior av *SMN2*, desto lindrigare blir sjukdomen.

Ärftlighet
SMA ärvs autosomalt recessivt. Detta innebär oftast att båda föräldrarna är friska bärare av en muterad gen (förändrat arvsanlag). Vid varje graviditet med samma föräldrar finns då 25 procents risk att barnet får den muterade genen i dubbel uppsättning (en från varje förälder).

Barnet får då sjukdomen. I 50 procent av fallen får barnet den muterade genen i enkel uppsättning (från en av föräldrarna) och blir liksom föräldrarna frisk bärare av den muterade genen. I 25 procent av fallen får barnet inte sjukdomen och blir inte heller bärare av den muterade genen.

Hos ungefär 2 procent av alla med SMA har en av mutationerna i stället uppstått som en ny mutation hos personen själv, och då är det bara den ena föräldern som bär på en muterad gen. Risken för nya syskon att få SMA är då låg (lägre än 1 procent).

Typer av SMA
Historiskt har man indelat SMA baserat på när patienten insjuknar och på den högsta motoriska nivån som uppnås (se tabell 1 nedan). Med dagens genetiska testning kan man se överlapp mellan antal kopior av SMN2 genen och svårighetsgrad av sjukdomen. I *Feldkötter et al 2002* sågs att 73,4 procent av patienter med SMA typ 1 har två kopior av SMN2 [6].

Den svåraste och klassiska formen hos spädbarn, **SMA typ 1** (Werdnig-Hoffmanns sjukdom) beskrevs 1891 av doktor Guido Werdnig från Wien och av professor Johann Hoffmann från Heidelberg. **SMA typ 2** är en medelsvår form, som debuterar senare. En lindrigare form hos ungdomar och vuxna, **SMA typ 3** (Kugelberg-Welanders sjukdom) beskrevs av de svenska neurologerna Gunnar Wohlfart 1955 samt av Erik Kugelberg och Lisa Welander 1956. Det förekommer även en mycket svår medfödd (prenatal) form (ofta kallad **SMA typ 0**) och en lindrigare form där symtomen börjar först i vuxen ålder (**SMA typ 4**).

Andra former, som alla är ovanliga och inte beror på en förändring (mutation) i samma arvsanlag, finns också: SMA med svaghet framför allt i armar och ben (distal svaghet), dominant nedärvd SMA samt SMA som en ingående del vid andra neuromuskulära sjukdomar. Dessa former omfattas inte av indikationen för Zolgensma och beskrivs inte närmare i detta underlag.

Symtom
Spinal muskelatrofi kännetecknas av liksidig (symmetrisk) muskelsvaghet och tilltagande muskelförtvining, mest uttalad i den muskulatur som finns närmast bålen (proximal), till exempel muskler i bröstkorg, rygg, skuldror och bäckengördel. Gränserna mellan de olika formerna av sjukdomen kan ibland vara flytande. Inom varje grupp kan symtomens svårighetsgrad också variera mycket mellan olika personer. Den intellektuella utvecklingen påverkas inte.

Tabell 1. Klassificering av SMA

	Antal SMN2 gener	Debut	Högsta motoriska nivå	Förväntad överlevnad vid BSC*
SMA typ 0	1	Före födseln		Veckor – månader
SMA typ 1	1, 2 eller 3	<6 månader	Sitter ej utan stöd	<3 år, vanligen <1 år
SMA typ 2	2, 3 eller 4	6–18 månader	Sitter utan stöd, vissa står med stöd	Till vuxen ålder
SMA typ 3	3, 4 eller 5	>18 månader	Går, eventuellt rullstol senare i livet	Normal livslängd
SMA typ 4	4 eller 5	I vuxen ålder	Går	Normal livslängd

*BSC = Bästa understödjande behandling, inkluderar inte läkemedelsbehandling med t ex Spinraza eller Zolgensma

SMA typ 0 (prenatal SMA) ger symtom redan före födseln i form av svaga fosterrörelser och felställda leder (artrogrypos). Barnen har mycket svårt att suga och andas. De avlider inom några månader efter födseln.

SMA typ 1, ger alltid symtom inom de första sex månaderna. Hos en tredjedel kan nedsatta fosterrörelser iakttas redan före födseln. Barn med SMA typ 1 är vanligen muskelsvaga redan som nyfödda. De orkar inte lyfta huvudet på grund av svaga nackmuskler och har ofta svårt att suga och svälja, eftersom musklerna i svalget är svaga. De lär sig aldrig sitta utan stöd. Bröst-

korgsmuskulaturen är också svag och blir förtvinad, vilket gör att barnen andas med mellangärdets muskulatur. Det leder till att bröstkorgen blir indragen och barnens skrik blir svagt. Små snabba muskelryckningar (fascikulationer) i tungans alltför tunna muskulatur är karaktäristiskt för SMA typ 1. Barnen har normal psykisk utveckling och ler och tar ögonkontakt som andra barn. Risken för infektioner, framför allt lunginflammation, är stor. Infektionerna tillsammans med tilltagande svaghet gör att flertalet barn med SMA typ 1 avlider i andningssvikt före tre års ålder, oftast redan under det första levnadsåret.

SMA typ 2 ger symtom något senare än SMA typ 1 (vid 6 till 18 månaders ålder). Barn med SMA typ 2 lär sig sitta, men ofta senare än andra barn. En del kan lära sig stå, men de flesta behöver stöd när de ska gå. Vanligtvis är muskelsvagheten mer uttalad i benen än i armarna, vilket gör att grovmotoriken påverkas mer än finmotoriken. Skakningar (tremor) i fingrar och händer är vanligt. Den intellektuella utvecklingen är normal. Andningsfunktionen kan vara nedsatt. Ibland har barnen dålig förmåga att hosta, och infektioner i de övre luftvägarna kan utvecklas till lunginflammation. Barn med SMA typ 2 får ofta med tiden sned rygg (skolios). Prognosen av sjukdomen beror framför allt på graden av muskelsvaghet, skolios och nedsatt andningsfunktion. Många lever långt upp i vuxen ålder.

SMA typ 3 visar sig efter 18 månaders ålder, oftast i 2-årsåldern efter att barnet lärt sig gå, men ibland ställs diagnosen först i tonåren. Personer med SMA typ 3 är svaga i muskulaturen närmast bålen. Det gör att de får svårt att gå i trappor och att resa sig från golvet och från sittande. Gången blir ofta vaggande, och ryggbesvär är vanligt. Ibland utvecklas skolios eller andra ryggbesvär till följd av svag ryggmuskulatur. Gångsvårigheterna ökar med åldern, och en del vuxna kan behöva rullstol. Det finns även personer med SMA typ 3 som har mycket lindriga symtom. Den förväntade livslängden är normal.

SMA typ 4 ger symtom först i vuxen ålder och liknar i övrigt SMA typ 3.

2.5 Läkemedlet

Zolgensma innehåller den aktiva substansen onasemnogen abeparvovek och är ett genterapiläkemedel för behandling av spinal muskelatrofi. Läkemedlet godkändes av EMA i den centrala proceduren i maj 2020. Sjukdomen är sällsynt och Zolgensma klassificerades som särläkemedel (ett läkemedel som används vid sällsynta sjukdomar) den 19 juni 2015.

2.5.1 Indikation

Zolgensma är avsett för behandling av:

- patienter med 5q spinal muskelatrofi (SMA) med en biallelisk mutation i SMN1-genen och en klinisk diagnos på SMA typ 1 eller
- patienter med 5q SMA med en biallelisk mutation i SMN1-genen och upp till 3 kopior av SMN2-genen.

2.5.2 Verkningsmekanism

Läkemedlet är en modifierad virusvektor innehållande en kopia av SMN1-genen. I nervcellerna möjliggör detta produktion av SMN-protein som kompenserar för den muterade SMN1-genen.

2.5.3 Dosering/administrering

Behandling ska initieras och administreras på kliniker och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med SMA. Zolgensma administreras som en intravenös engångsinfusion. Patienter kommer att få en nominell dos på $1{,}1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogen abeparvovek[1]. Den totala volymen bestäms av patientens kroppsvikt. Enligt produktresumén kan patienter som väger upp till 21 kg doseras med Zolgensma.

[1] Dosen utgår ifrån antal vektorgenom (kopior med genetiskt material) per kilogram kroppsvikt.

2.5.4 Patienter aktuella för behandling med Zolgensma

Med tanke på den begränsade kliniska evidensen som finns idag med behandling av Zolgensma har internationella experter i fältet enats om ett antal punkter för urvalskriterier för vilka patienter som kan vara aktuella för behandling [7]. Från konsensusdokumentet (se även bilaga 2) framkommer bland annat att:

- För symtomatiska patienter är ålder för sjukdomsdebut, varaktigheten av sjukdomen och patientens motoriska förmåga de viktigaste faktorerna i fråga om förväntad behandlingsrespons.
- För presymtomatiska patienter är antal kopior av SMN2 avgörande för val av behandling.
- Kliniska prövningar inkluderar patienter med SMA upp till 6 månaders ålder. Utifrån kliniska erfarenheter från USA har patienter upp till 2 år som väger upp till 13,5 kg behandlats. Vid administrering efter 6 månaders ålder och/eller i avancerade stadier av sjukdomen bör vårdnadshavare eller patienter tydligt göras medvetna om att det hittills inte finns några publicerade data om effekt och säkerhet. I denna patientpopulation är det särskilt viktigt för läkare att diskutera nyttan i förhållande till risken och att noggrant hantera föräldrars eller patienters förväntningar.
- Eftersom risken med genterapi ökar med dosen och eftersom dosen är direkt proportionell mot kroppsvikten, bör patienter som väger mer än 13,5 kg endast behandlas under specifika omständigheter. För dessa patienter bör behandling med andra sjukdomsmodifierande terapier eller med en framtida intratekal administrering av Zolgensma övervägas[2].
- Det finns hittills inga publicerade studier för att kombinationen av två sjukdomsmodifierande terapier (t.ex. genterapi och Spinraza) är bättre än någon enskild behandling. Innan mer evidens finns tillgänglig bör kombinationen av båda godkända terapierna inte ingå i rutinvården. Hos allvarligt sjuka symtomatiska patienter är sannolikt irreversibel degenerering av motorneuroner och muskelvävnad de viktigaste faktorerna för bristande effekt.
- Det finns övertygande bevis för att tidig behandling, helst i sjukdomens presymptomatiska stadium, är förknippad med markant bättre resultat jämfört med senare behandlingsstart.
- Effekt- och säkerhetsdata ska samlas in systematiskt för samtliga behandlade patienter.

Effekten av Zolgensma förväntas bli större ju tidigare läkemedlet ges, vilket uttrycks i EMA:s utredningsrapport [3] och i konsensusdokumentet beskrivet ovan [7]. I detta fall minimeras den permanenta skadan på nervcellerna. Att inleda behandling så tidigt som möjligt innebär sannolikt att ge behandling baserat på ett genetiskt test utan att kliniska symtom uppträder eller upptäcks. Detta görs i de fall ärftlig SMA finns i familjen, till exempel att syskon har sjukdomen. Att genomföra denna typ av behandling på ett systematiskt sätt kräver nyföddhetsscreening, vilket för närvarande inte görs regelmässigt i Sverige. Socialstyrelsen har en pågående utredning angående nyföddhetsscreening av SMA, där SBU ska ta fram ett vetenskapligt underlag [8].

Om behandling sätts in baserat på resultatet av ett genetiskt test innan symtomen uppträder kan det vara svårt att avgöra om en enskild patient med tre kopior av SMN2 skulle ha utvecklat SMA typ 1 eller en mildare sjukdom. Det beräknas att 55 procent av patienterna med tre kopior av SMN2 utvecklar SMA typ 2 och 30 procent SMA typ 3 [9]. I *Feldkötter et al* anges att patienter med två kopior av SMN2 har en sannolikhet på 97 procent att utveckla SMA typ 1 [6].

[2] Zolgensma utvärderas för närvarande i kliniska studier med en intratekal administreringsform.

2.6 Behandling

2.6.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående behandlingsriktlinjer är hämtade i sin helhet från Nätverket för spinal muskelatrofi (NSMA) [10], från Socialstyrelsens riktlinjer [5] samt från NT-rådets yttrande till regionerna gällande Spinraza vid spinal muskelatrofi av typ 5q [11].

Diagnostik

När barn som är hypotona och muskelsvaga påträffas inom sjukvården bör det första steget vara ett genetiskt test för SMA där deletion av SMN1-genen undersöks. En homozygot deletion av exon 7 i SMN1-genen bekräftar diagnosen SMA. Om testet inte bekräftar diagnosen görs ytterligare tester, bland annat kliniska och neurofysiologiska undersökningar.

I NSMA:s riktlinjer anges att behandling och vård ska baseras på patientens aktuella funktionella nivå, t ex patientens förmåga att sitta självständigt och gångförmåga.

Behandling med Spinraza

Spinraza är indicerat för behandling av spinal muskelatrofi av typ 5q och är ett läkemedel, en så kallad antisens oligonukleotid, som genom att binda till ett speciellt område i SMN2 genen ökar halten fullvärdigt SMN-protein. Läkemedlet ges genom upprepade injektioner i ryggvätskan (lumbalpunktion). NT-rådet rekommenderar regionerna att använda Spinraza vid SMA orsakad av homozygot eller compound heterozygot mutation i SMN 1-genen i de fall fastställda kriterier uppfylls. Behandlingen ska utvärderas inför sjunde dosen och därefter var 12:e månad. Idag behandlas cirka [---] SMA-patienter med Spinraza (företagets uppgifter). Av dessa har [---] patienter SMA typ 1, [---] patienter SMA typ 2 och [---] patienter SMA typ 3.

En av TLV:s kliniska experter anger att det är patienter som inte längre svarar på eller kan behandlas med Spinraza som kan vara aktuella för behandling med Zolgensma. En annan av TLV:s kliniska experter uttrycker tveksamhet till effekten av Zolgensma om man inte fått effekt av Spinraza. Experterna anger även att behandling med Spinraza är potentiellt livslång och att få patienter hittills har avbrutit behandling samt att ett fåtal patienter har slutat på grund av försämrad motorisk funktion trots behandling eller på grund av oacceptabel viktökning. TLV:s kliniska experter anger även att vid val av behandling spelar det även roll hur läkemedlet administreras. Administrering av Spinraza görs med upprepade lumbalpunktioner vilket anses vara mycket besvärligare jämfört med en intravenös engångsadministrering av Zolgensma.

RESTORE är ett påbörjat internationellt patientregister där patienter som har fått diagnosen SMA kommer att ingå. Patientregistret planerar att samla in data som längst till patienten fyller 15 år. Av de 45 patienter som hittills behandlats med Zolgensma har 17 tidigare behandlats med Spinraza och upphört med den behandlingen. Enligt företaget kommer det etableras ett samarbete mellan RESTORE och det existerande kvalitetsregistret i Sverige för neuromuskulära sjukdomar.

NT-rådet anger bland annat följande i sin rekommendation. Inledning av behandling och all uppföljning sker vid neuromuskulära mottagningen på Sahlgrenska universitetssjukhuset, eller vid Karolinska sjukhuset. Patienten skall följas i det nationella kvalitetsregistret för neuromuskulära sjukdomar, NMiS[3]. SMA-diagnosen ska vara genetiskt verifierad och uppgift om vilka mutationer i SMN 1-genen patienten har samt från vilken förälder respektive mutation härrör skall registreras. Antal SMN 2-kopior skall bestämmas.

[3] https://neuroreg.se/neuromuskulara-sjukdomar-nmis/

Vidare anges specifikt för varje SMA typ:

SMA typ 1

För att inleda behandling av patienter med SMA typ 1 ska inte patienten ha några symtom på SMA vid 1 veckas kronologisk ålder eller gestationsvecka 38. Patienten skall utan assisterad andning eller extra syrgas ha en syremättnad på >95%. Patienten skall ha minst 2 kopior av SMN 2-genen.

I korthet anges dessa kriterier för att avbryta behandling:
Patienten försämras med avseende på nutritionsstatus och andningsfunktion vid utvärdering inför dos 7. Patienten är respiratorberoende mer än 16 timmar/dag, 21 dagar i rad utan samtidig infektion. Om patientens sjukdom progredierar trots behandling skall ny ställning tas till fortsatt behandling på samma sätt som vid start av behandlingen var 12:e månad.

SMA typ 2

För att inleda behandling av patienter med SMA typ 2 ska patienten inte vara beroende av assisterad ventilation eller syrgas för syremättnad >96%. Patienten är under 18 år och har minst 2 kopior av SMN 2-genen. För patienter med mycket låg kvarvarande muskelfunktion skall sjukdomsprogress vara dokumenterad inför behandlingsstart.

I korthet anges dessa kriterier för att avbryta behandling:
Behandlingens effekt skall utvärderas före dos nr 7 och därefter var 12:e månad om behandlingen fortsätter. För fortsatt behandling krävs att patienten inte har försämrats i någon av följande parametrar: 1. Grovmotorisk funktion mätt med Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE), 2. Andningsfunktion baserat på tid med ventilator/dygn, syremättnad mätt utan extra tillförsel av syrgas.

SMA typ 3

Vid SMA typ 3 saknas kontrollerade behandlingsstudier som visar på positiva behandlingseffekter med Spinraza. Baserat på verkningsmekanismen för Spinraza, där det finns skäl att anta att effekten ökar med antalet SMN 2-kopior och att behandlingen har störst effekt om den startas tidigt i sjukdomsförloppet, samt att den kliniska bilden hos barn med SMA typ 2 och tidigt debuterande SMA typ 3 kan vara överlappande anser NT-rådet att även barn med SMA typ 3 i vissa fall kan vara aktuella för behandling enligt samma kriterier och samma utvärdering som för barn med SMA typ 2. Det är i dessa fall mycket viktigt att sjukdomsprogress före behandlingsstart är väl dokumenterad så att effekten av behandlingen kan utvärderas.

Vidare anges att kriterierna för när behandling kan vara aktuell och för när den bör avbrytas baseras i huvudsak på de två genomförda fas III-studierna ENDEAR och CHERISH. Då behandlingskostnaden är mycket hög och kostnaden per QALY inte möjliggör behandling av hela patientpopulationen är NT-rådets ambition att de patientgrupper för vilka studierna kunnat visa störst behandlingsnytta är de där behandling kan erbjudas. Eftersom inga kontrollerade studier ännu finns för patienter med SMA typ 2 som är äldre än 12 år eller SMA typ 3 menar NT-rådet att det inte går att rekommendera start av behandling för SMA typ 2 eller SMA typ 3 hos vuxna.

TLV:s kliniska experter anger att för patienter med SMA typ 1 sätts behandling med Spinraza in inom en vecka efter diagnosticering. För patienter med SMA typ 2 och 3 som uppfyller kriterier för behandling sätts Spinraza vanligen in inom två veckor. En av TLV:s kliniska experter anger att detta är en målsättning för behandling men att detta inte klaras av så snabbt i praktiken idag.

Bästa understödjande behandling (BSC)

I Socialstyrelsens rekommendationer framkommer bland annat följande. Vid SMA typ 1 och SMA typ 0 är barnet ofta svårt sjukt redan under nyföddhetsperioden och kan behöva sondmatas och få hjälp med att göra sig av med slem och saliv i luftvägarna. En fysioterapeut kan

till exempel ge råd om lämpliga kroppsställningar för att underlätta andningen. Flertalet barn behöver också någon form av andningsstöd. Behandling med antibiotika vid infektioner är nästan alltid nödvändig. Kontakt med ett nutritionsteam behövs när barnet har svårt att få i sig tillräckligt med näring. Barnen kan behöva sondmatas genom näsan eller direkt till magsäcken genom en så kallad knapp eller PEG (perkutan endoskopisk gastrostomi).

Vid SMA typ 2 utvecklas sjukdomen mer gradvis. Samverkan mellan olika specialister är nödvändig för att barn med SMA typ 2 ska få ett så självständigt liv som möjligt. Eftersom det finns en risk att utveckla skolios, framför allt hos dem som saknar förmåga att gå, är det viktigt att fortlöpande kontrollera ryggen och att barnet har en bra sittställning. Om skoliosvinkeln blir stor kan det påverka hjärt-lungfunktionen. Skolios behandlas med korsett men ibland behövs operation.Muskelsvaghet, luftvägsinfektioner och skolios påverkar lungkapaciteten. Lungfunktionen måste kontrolleras regelbundet både i vakenhet och under sömn. En del kan behöva någon form av andningshjälpmedel. Om barnet har problem med slem i svalget kan man ibland få låna hem en bärbar sug eller ”hostapparat” från sjukhuset.

Vid svårigheter att äta och svälja behövs kontakt med ett dysfagi- och nutritionsteam, där bland annat en logoped och en dietist ingår. Är matningsproblemen svåra får barnet under en tid näringstillförsel genom en sond via näsan eller perkutant. I andra fall räcker det med näringstillskott och att matens konsistens anpassas.

Vidare lyfts att habiliteringsinsatser är en viktig del av behandlingen. Insatserna består bland annat av utredning, behandling och utprovning av hjälpmedel. De habiliterande insatserna planeras utifrån barnets behov och förutsättningar, varierar över tid och sker i nära samverkan med närstående och andra i barnets nätverk. I insatserna ingår också att förmedla kunskap till föräldrar och andra i nätverket för att de ska kunna ge stöd utifrån barnets funktionsförmåga.

Fysioterapi för att så långt som möjligt bevara rörlighet är en viktig del av behandlingen. Rörelseträning i kombination med behandling med skenor (ortoser) är viktig för att fördröja utvecklingen av muskelförkortningar (kontrakturer). En del av barnen behöver ståskal för att komma upp i stående ställning.

De barn som inte kan gå använder rullstol. Även små barn kan lära sig manövrera en eldriven stol och bör ges denna möjlighet. Det är viktigt att välja leksaker som barnet kan använda utan att hindras av muskelsvagheten, liksom att miljön anpassas för att göra det lättare att leka med andra.

Vid SMA typ 3 och typ 4 visar sig symtomen senare och är lindrigare, och sjukdomen utvecklas långsamt. Behandlingen kan likna den vid SMA typ 2 men kan också vara betydligt mindre omfattande, beroende på symtomens svårighetsgrad.

2.6.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att behandling med Spinraza i kombination med bästa understödjande behandling eller enbart bästa understödjande behandling är relevanta jämförelsealternativ. Företaget anger att sedan 2018 har Spinraza varit tillgängligt för behandling av patienter med SMA i Sverige och att svenska kliniska experter har bekräftat att Spinraza ses som det mest relevanta jämförelsealternativet till Zolgensma. Detta stöds också av de uppdaterade rekommendationerna från NT-rådet (2019).

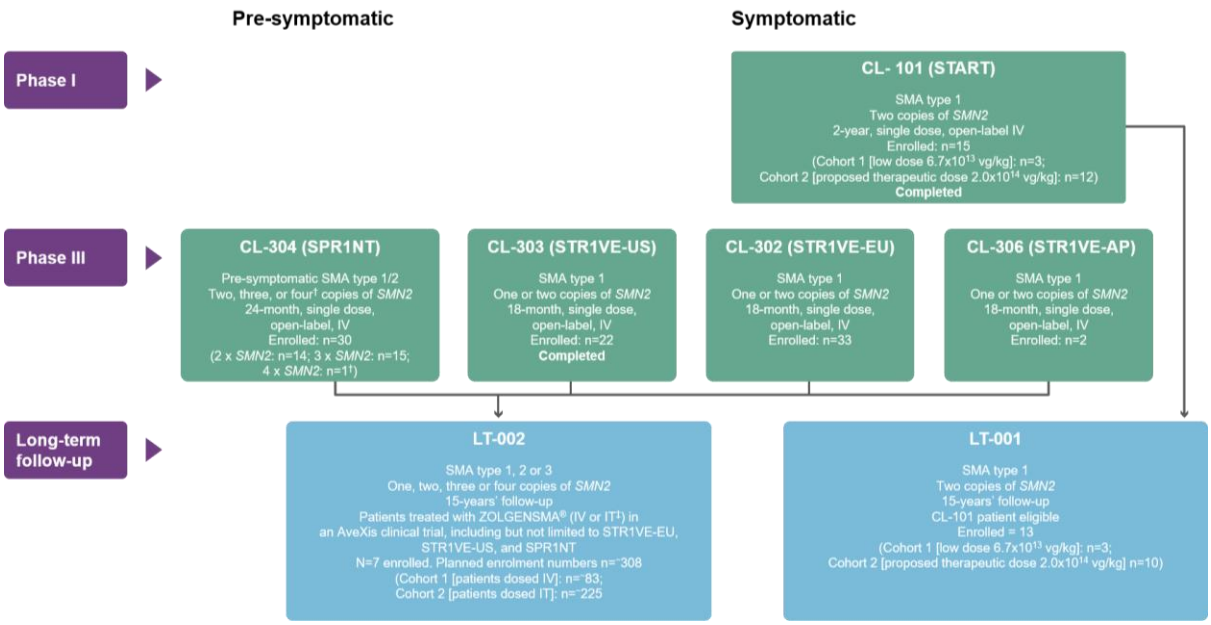
TLV:s bedömning: TLV:s kliniska experter anger att alla patienter som uppfyller kriterier för behandling med Spinraza påbörjar behandling. Bästa understödjande behandling ska dock fortfarande ges till alla patienter och kommer att vara det enda behandlingsalternativet för patienter som inte är aktuella för behandling med Spinraza.

TLV bedömer med utgångspunkt från detta, i likhet med företaget, att för patienter aktuella för behandling med Zolgensma som idag är aktuella för behandling med Spinraza är Spinraza i kombination med bästa understödjande behandling relevant jämförelsealternativ. För patienter aktuella för behandling med Zolgensma som idag inte är aktuella för behandling med Spinraza bedömer TLV att enbart bästa understödjande behandling är relevant jämförelsealternativ.

2.7 Klinisk effekt och säkerhet

2.7.1 Kliniska studier

I det kliniska prövningsprogrammet för onasemnogen abeparvovek ingår totalt fem fas I och fas III studier. Två studier är avslutade, en fas I studie CL-101 (START) för symtomatiska patienter med SMA typ 1 och två kopior av SMN2 samt en fas III studie CL-303 (STR1VE-US) för symtomatiska patienter med SMA typ 1 med en eller två kopior av SMN2. Ytterligare tre fas III studier är pågående, CL-302 (STR1VE-EU) för symtomatiska patienter med SMA typ 1, CL-304 (SPR1NT) för presymtomatiska patienter med två eller tre kopior av SMN2 samt CL-306 (STR1VE-AP) för symtomatiska patienter med SMA typ 1. Samtliga studier är öppna och enarmade utan jämförelsearm. I underlaget företaget inkommit med presenteras data från studierna START, STR1VE-US och interimsdata från den pågående studien SPR1NT. Samtliga patienter som avslutat kliniska fas I eller fas III studier inkluderas i uppföljningsstudierna LT-001 och LT-002. I beskrivningen nedan ingår symtomatiska patienter med SMA typ 1 (patientgrupp 1), presymtomatiska patienter med upp till tre kopior av SMN2 (patientgrupp 2) och symtomatiska patienter med SMA typ 2 eller typ 3 och upp till tre kopior av SMN2 (patientgrupp 3). Figur 1 visar en schematisk översikt av studierna och tabell 2 visar en översikt av studier som ingår i underlaget från företaget.



Figur 1. Schematisk bild över företagets kliniska prövningsprogram. IT= intratekal; IV= intravenös

Tabell 2. Sammanfattning över aktuella studier som ingår i företagets underlag

Studie	Studiedesign	Patienpopulation	Utfall
START [1,2]	Fas I, öppen studie under 2 år.	SMA 1, 2 kopior av SMN2. Sjukdomsdebut mellan 0-6 månader. 2 olika doseringar, kohort 1: $6.7*10^{13}$ vg/kg (n=3), kohort 2: $2.0x10^{14}$ vg/kg (n=12)	*Primärt effektmått:* Säkerhet *Sekundärt effektmått:* 100 % överlevnad efter 24 månader*. *Andra viktiga effektmått:* 75 % kunde sitta utan stöd (≥30 s) efter 24 månader (9 patienter).
STR1VE-US [12]	Fas III, öppen studie under 18 månader.	SMA 1, 2 kopior av SMN2 (ITT population), inkluderar även patienter med 1 kopia av SMN2 eller SMN2 mutationen c.895G>C (n=22)	*Primära effektmått:* 90,9 % överlevnad efter 18 månader (20/22 patienter)*. 59,1 % kunde sitta utan stöd (≥30 s) efter 18 månader (13/22 patienter).
SPR1NT [13]	Fas III, öppen studie under 2 år.	Presymtomatiska patienter, 2,3 eller 4 kopior av SMN2 (ITT population). Kohort 1 (2 kopior av SMN2: 15 planerade/14 behandlade. Kohort 2 (3 kopior av SMN2): 12 planerade/15 behandlade. Kohort 3 (4 kopior av SMN2): Kohort borttagen. 1 patient inkluderad.	Interimsdata från juni 2020. 100 % överlevnad* i kohorter 1 och 2 *Primära effektmått:* [--] % kunde sitta utan stöd (≥30 s) i kohort 1 [--] % kunde stå utan stöd (≥3 s) i kohort 2

* Överlevnad utan permanent behov av andningshjälp (utförlig definition beskrivet i stycket Metod nedan)

Effektmått

Följande effektmått användes i de kliniska studierna.

Överlevnad utan permanent behov av andningshjälp

Ett kombinerat utfallsmått som innefattar överlevnad utan permanent behov av andningshjälp har använts. Detta ansågs i studierna vara lämpligt eftersom permanent behov av andningshjälp kan förlänga livet hos patienter med SMA typ 1, men patienterna kommer fortfarande aldrig att uppnå milstolpar i utvecklingen som att sitta, gå eller prata. Företaget anger att endast använda överlevnad som utfallsmått skulle därför underskatta nyttan med behandlingen, eftersom ett permanent behov av andningshjälp kan betraktas som ett surrogat för död.

Definitionen av permanent behov av andningshjälp innefattar trakeostomi eller behov av ≥16 h andningshjälp per dygn i ≥14 dagar i sträck (icke-invasiv andningshjälp) i frånvaro av en akut reversibel sjukdom exklusive andningshjälp vid operation.

Utveckling av motorisk förmåga

De effektmått som används i de olika studierna mäter motorisk funktion, bland annat att uppnå olika motoriska milstolpar. CHOP-INTEND[4] är ett mått utvecklat speciellt för barn med SMA typ 1 och Bayley Scales[5] är ett standardiserat generellt mått på utveckling hos barn [14-15]. I studierna har barnen videofilmats och utvärderingen har sedan gjorts av en oberoende granskare. TLV:s kliniska experter anger att dessa mått är kliniskt relevanta för utvärdering av motorisk förmåga hos barn med SMA.

CHOP-INTEND

CHOP-INTEND inkluderar 16 mått som mäter motorfunktion hos barn med SMA 1 och två kopior av SMN2 genen (se tabell 3 nedan). Varje mått poängsätts med 0 till 4 poäng som maximalt kan ge totalt 64 poäng.

[4] CHOP-INTEND = The children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders
[5] Bayley Scales = Bayley Scales of Infant and Toddler Development

Tabell 3. Sammanställning av mått i CHOP-INTEND

Beskrivning av mått
1. Spontaneous movement (upper extremities)
2. Spontaneous movement (lower extremities)
3. Hand grip
4. Head in midline with visual stimulation
5. Hip adductors
6. Rolling (elicited from legs)
7. Rolling (elicited from arms)
8. Shoulder and elbow flexion and horizontal abduction
9. Shoulder and elbow flexion
10. Knee extension
11. Hip flexion and foot dorsiflexion
12. Head control
13. Elbow flexion
14. Neck flexion
15. Head/neck extension
16. Spinal incurvation

CHOP-INTEND användes som effektmått i studierna START, STR1VE-US och SPR1NT i kohort 1 (patienter med 2 kopior SMN2). Studier på naturalförloppet för barn som har SMA 1 visar att dessa barn inte uppnår högre än 40 poäng efter 6 månaders ålder och får ej förbättring i poäng efter att de första symtomen visats [14].

Bayley Scales

Bayley Scales mäter funktion inom fem områden: kognitiva, språkliga, motoriska, socio-emotionella och adaptiva [15]. Verktyget används för att identifiera utvecklingsstörningar hos barn i åldrarna 0–42 månader. Hos SMA-patienter fokuseras bedömningen på det motoriska området, som bedöms i testet för både fin- och grovmotorik. Grovmotoriskt undersöks utvecklingen av motorisk funktion (t.ex. att vända runt, sitta, stå, gå) när barnet växer.

Patienter med en klinisk diagnos på SMA typ 1 (patientgrupp 1)

START

Metod

Effekt och säkerhet av onasemnogen abeparvovek utvärderades i en öppen enarmad fas I studie, START (CL-101). I studien inkluderades 15 symtomatiska spädbarn som var ≤6 månader med SMA typ 1 och två kopior av SMN2 genen med symtomdebut före 6 månaders ålder. Patienterna administrerades en engångsdos av onasemnogen abeparvovek baserat på kroppsvikt. I kohort 1 inkluderades 3 patienter som fick 6,7 x 10^{13} vg/kg och i kohort 2 inkluderades 12 patienter som fick 2,0 x 10^{14} vg/kg[6]. Patienterna vägde mellan 3,6 och 8,4 kg vid administreringstillfället. Den avsedda doseringen för behandling som anges i produktresumén är 1,1 x 10^{14} vg/kg. Patienterna följdes under sammanlagt två år.

Primärt effektmått i studien var säkerhet. Sekundärt effektmått var överlevnad utan permanent behov av andningshjälp. Övriga viktiga effektmått i studien var andel patienter som uppnådde motoriska förmågor enligt CHOP INTEND.

Resultat

Alla patienter i START förutom en var efter studietiden på 24 månader vid liv och utan behov av permanent andningshjälp enligt definitionen beskriven ovan. En patient i kohort 1 var i behov av andningshjälp vid 29 månaders ålder.

Förändring från baslinjen i CHOP-INTEND efter 24 månader var i genomsnitt 28,2 poäng för patienter i kohort 2 och 7,7 poäng för patienter i kohort 1. Elva utav tolv patienter i kohort 2 fick efter 24 månader ≥ 50 poäng, 4 patienter ≥ 60 poäng och två av dessa fick maximala 64

[6] Antal vektorgenom per kg kroppsvikt

poäng. Tabell 4 nedan visar uppnådda motoriska förmågor för patienter i kohort 2. Inga av de tre patienterna i kohort 1 uppnådde dessa.

Tabell 4. Motoriska förmågor uppnådda efter studietiden på 24 månader för patienter i kohort 2

Beskrivning av mått	Antal patienter av kohort 2 (n=12)
Föra hand till munnen	12 (100%)
Huvudkontroll ≥3 s utan stöd	11 (91,7%)
Rulla runt (roll over)	9 (75,0%)
Sitta med stöd	11 (91,7%)
Sitta utan stöd	
≥5 s	11 (91,7%)
≥10 s	10 (83,3%)
≥30 s	9 (75,0%)
Stå med stöd	2 (16,7%)
Stå utan stöd	2 (16,7%)
Gå utan stöd	2 (16,7%)

STR1VE-US

Metod

Effekt och säkerhet av onasemnogen abeparvovek utvärderades i en öppen enarmad fas III studie, STR1VE-US (CL-303). I studien inkluderades 22 symtomatiska spädbarn med SMA typ 1 och två kopior av SMN2 genen med symtomdebut före 6 månaders ålder. Patienterna administrerades en engångsdos av onasemnogen abeparvovek baserat på kroppsvikt, 1,1 x 10^{14} vg/kg. Patienterna var mellan 0,5 och 5,9 månader och vägde mellan 3,9 och 7,5 kg vid administreringstillfället och studien pågick till dess att patienterna blev 18 månader gamla. En patient avled vid screeningtillfället innan administrering av läkemedlet.

Primära effektmått i studien var överlevnad utan permanent behov av andningshjälp och andel patienter som uppnådde den motoriska förmågan att sitta självständigt i minst 30 s vid 18 månaders ålder. Sekundära effektmått var bland annat andel patienter som hade en tillfredsställande viktökning och tillväxt (ability to thrive) som definierades med förmågan att tolerera vätskor i ett sväljtest samt att behålla kroppsvikten utan behov av gastrostomi eller liknande behandling vid 18 månaders ålder. Övriga viktiga effektmått i studien var andel patienter som uppnådde motoriska förmågor och förbättringar från baslinjen enligt CHOP INTEND samt andel patienter som inte var i behov av andningshjälp.

Resultat

20 patienter (90,9 procent) i STR1VE-US var efter studietiden vid liv och utan behov av permanent andningshjälp enligt definitionen beskriven ovan. En patient dog vid 7,8 månaders ålder av andningsrelaterade orsaker. Händelsen ansågs inte vara relaterad till läkemedlet. En patient avbröt studien vid 11,9 månaders ålder, denna patient var i permanent behov av andningshjälp och uppnådde inte det primära effektmåttet. Ytterligare en patient avbröt studien innan 18 månaders ålder, denna patient var vid liv utan permanent behov av andningshjälp vid 18 månaders ålder och uppfyllde det primära effektmåttet.

Tabellen nedan visar uppnådda motoriska förmågor för patienter i STR1VE-US. Det primära effektmåttet att sitta utan stöd i minst 30 s vid 18 månaders ålder uppnåddes av 13 patienter. En patient kunde sitta utan stöd i minst 30 s vid 16 månaders ålder men inte vid besöket efter 18 månaders ålder. Naturalförloppsdata visar att patienter inte lär sig sitta utan stöd (se stycke 2.4.2 nedan).

Tabell 5. Motoriska förmågor uppnådda av patienter i STR1VE-US

Beskrivning av mått på motorisk förmåga	Antal patienter (totalt, n=22)
Huvudkontroll ≥3 s utan stöd	17/20 (85,0%)#
Sitta utan stöd ≥30 s	14/22 (63,6%)
Krypa	[---]
≥10 s	[---]
Stå utan stöd	[---]

2 patienter rapporterades uppnå huvudkontroll vid screening.

START och STRIVE-US innefattar endast patienter med 2 kopior av SMN2. Inom indikationen för onasemnogen abeparvovek ingår även patienter med 3 kopior av SMN2 med en klinisk diagnos på SMA typ 1. Naturalförloppet för patienter med 3 SMN2-kopior är mycket heterogent. EMA anger att det även finns ett stort medicinskt behov hos patienter med 3 SMN2-kopior, dock kan inte nyttan underbyggas av data. Vidare anger EMA att den kombinerade 5q patomekanismen tillsammans med verkningsmekanismen ger en potentiell fördel för patienter med 3 kopior av SMN2 som rimligtvis förväntas ha ett högre antal funktionella motorneuroner jämfört med åldersmatchade patienter med 2 kopior av SMN2.

Patienter behandlade presymtomatiskt (patientgrupp 2)

SPR1NT

Metod

SPR1NT (CL-304) är en pågående öppen och enarmad fas 3-studie som utvärderar säkerheten och effekten av onasemnogen abeparvovek hos patienter med genetiskt diagnostiserad och presymptomatisk SMA med flera kopior av SMN2. Kohort 1 innehåller 14 patienter med två kopior av SMN2 och kohort 2 innehåller 15 patienter med tre kopior av SMN2. Patienterna administrerades en engångsdos av onasemnogen abeparvovek baserat på kroppsvikt, $1{,}1 \times 10^{14}$ vg/kg.

Patienter som var upp till 6 veckor gamla vid doseringstillfället inkluderades i studien. Patienterna i kohort 1 var mellan 8 och 34 dagar gamla vid dosering (genomsnitt 20.6 ± 7.9 dagar) och patienter i kohort 2 var mellan 9 och 43 dagar gamla vid dosering (genomsnitt 28.7 ± 11.7 dagar). Studien planeras att pågå fram tills att patienterna blir 18 månader gamla (kohort 1) och 24 månader gamla (kohort 2). Interimsdata presenteras från juni 2020. I kohort 1 var [--] patienter [---] månader, [--] patienter [---] månader och [--] patienter [---] månader gamla vid senaste uppföljningsbesöket. I kohort 2 var [--] patienter [---] månader, [--] patienter [---] månader och [--] patienter [---] månader gamla vid senaste uppföljningsbesöket.

Patienter exkluderades om de vägde <2 kg vid screening, hade genomgått trakeostomi och/eller var i behov av andningshjälp eller hade behandlats med ett annat läkemedel för SMA.

För patienter i kohort 1 var det primära effektmåttet i studien andel patienter som hade uppnått den motoriska förmågan att sitta självständigt i minst 30 s vid 18 månaders ålder (Bayley #26). Sekundära effektmått var bland annat överlevnad utan permanent behov av andningshjälp vid 14 månaders ålder och att behålla kroppsvikten utan behov av gastrostomi eller liknande behandling vid 18 månaders ålder.

För patienter i kohort 2 var det primära effektmåttet i studien andel patienter som hade uppnått den motoriska förmågan att stå självständigt i minst 3 s vid 24 månaders ålder (Bayley #40). Sekundära effektmått var bland annat att ha uppnått gångförmåga ≥5 steg vid 24 månaders ålder (Bayley #43).

Övriga viktiga effektmått i studien var andel patienter som uppnådde motoriska milstolpar och förbättringar från baslinjen enligt CHOP INTEND (endast kohort 1) och Bayley Scales samt andel patienter som inte var i behov av andningshjälp.

Resultat

Interimsdata från den pågående SPR1NT studien visar att alla patienter i båda kohorterna var vid liv utan permanent behov av andningshjälp. Studiedata indikerar att flertalet patienter uppnår åldersanpassade motoriska förmågor. För det primära effektmåttet för kohort 1 hade [--] utav 14 patienter uppnått förmågan att sitta utan stöd ≥30s. [---] patienter som var äldre än 9,2 månader rapporteras dock inte ha uppnått denna förmåga. Företaget anger att [---] av de [---] patienter i kohort 1 som inte lärt sig att gå utan stöd är yngre än det förväntade tidsfönstret för utveckling av denna motoriska förmåga. Vidare kunde alla patienter matas oralt utan behov av sondmatning och krävde inte ventilationsstöd av något slag.

För det primära effektmåttet i kohort 2 observerades [---] av 15 patienter stå utan stöd. Dessa patienter var mellan [--] och [--] månader gamla och inom WHO:s definition om tidpunkt för normal utveckling. I kohort 2 rapporteras att [--] patienter uppnådde att sitta utan stöd >30s inom tidsfönstret för normal utveckling.

Tabell 6. Motoriska förmågor uppnådda av patienter i SPR1NT

Beskrivning av mått på motorisk förmåga	Antal patienter i kohort 1 (2 kopior av SMN2, n=14)	Antal patienter i kohort 2 (3 kopior av SMN2, n=15)
Huvudkontroll ≥3 s utan stöd	[---]	[---]
Sitta utan stöd ≥30 s	[---]	[---]
Krypa$	[---]	[---]
Stå med stöd*	[---]	[---]
Stå utan stöd	[---]	[---]
Gå med stöd	[---]	[---]
Gå utan stöd	[---]	[---]

4 patienter rapporterades uppnå huvudkontroll vid screening, ## 5 patienter rapporterades uppnå huvudkontroll vid screening, $ Krypa en sträcka som motsvarar 5 fot, * Stå med stöd>2s.

Patienter med en klinisk diagnos på SMA typ 1 (patientgrupp 1)

Uppföljningsstudier LT-001 och LT-002

Patienter som slutfört START-studien inkluderas i en uppföljningsstudie LT-001. Patienter som slutfört de övriga kliniska studierna ingår i LT-002. Båda studierna har en uppföljningstid på femton år där patienter under de första fem åren utvärderas om de uppnått motoriska förmågor. Resultaten av LT-001 användes även som underlag i EMA:s marknadsgodkännande. Den 31 december 2019, hade 11 patienter genomgått ett års uppföljningsbesök och 7 patienter hade ett tvåårigt uppföljningsbesök. Alla 13 patienter var vid liv och en patient från den kohorten i START som fick den lägre dosen var i behov av permanent andningshjälp. Av de tio patienter som behandlades med den högre läkemedelsdosen behövde 50 procent inget andningsstöd. Ytterligare två patienter observerades att kunna stå utan stöd.

Långtidseffekt

Företaget anger att effekten av behandling med onasemnogen abeparvovek är livslång och att verkningsmekanismen resulterar i en stabil och fungerande SMN-gen som förblir i icke-mitotiska celler på obestämd tid och möjliggör kontinuerligt proteinuttryck av SMN. Detta eliminerar behovet av upprepade administreringar av onasemnogen abeparvovek. Långvarig effekt av AAV vektor-medierad genterapi har bland annat studerats i djurmodeller. Företaget hänvisar till en modell för Parkinsons sjukdom där effekt och molekylär stabilitet påvisades i upp till 15 år hos apor [16]. I en annan studie, i människa, som företaget hänvisar till observerades att genen som inkluderats i en AAV vektor-medierad genterapi för hemofili B fanns kvar tio år efter behandling och att genen gav upphov till faktor IX protein [17]. Patienten i studien hade avlidit tio år efter behandling av andra orsaker än hemofili, studien visade därmed inte om den kliniska effekten kvarstod.

Tilläggsbehandling med nusinersen

Behandling med nusinersen hade påbörjats hos sju (53,8 procent) patienter i studie LT-001 vid ett års uppföljningsbesök. Alla som fick den lägre dosen onasemnogen abeparvovek (kohort 1) och fyra av tio patienter (40 procent) av den högre doseringen hade börjat behandling med nusinersen. Behandlingen var pågående hos alla patienter. Inga av de patienter som påbörjat

behandling med nusinersen rapporteras ha uppnått nya motoriska milstolpar. I dessa fall är det svårt att skilja på om upprätthållande av effekt eller ytterligare förbättring beror på onasemnogen abeparvovek, nusinersen eller är en additiv effekt. EMA anger att den troliga orsaken till att påbörja behandling med nusinersen var att förbättringen med onasemnogen abeparvovek inte uppfyllde förväntningarna hos vårdnadshavare och behandlande läkare. Företaget anger att det inte finns någon tydlig koppling mellan sviktande effekt och tilläggsbehandling med nusinersen utan att det framförallt var på förfrågan från föräldrar som vissa patienter fick nusinersen efter att ha medverkat i START-studien. Möjliga förklaringar till att de önskade detta kan vara att föräldrar vill prova allt tillgängligt för att hjälpa sitt barn. Onasemnogen abeparvovek var vid STARTs slut fortfarande en experimentell behandling. Nusinersen hade däremot en etablerad risk-nyttaprofil, var godkänt av FDA och var tillgängligt bland annat genom *compassionate use* program.

Företaget anger att det inte går att förvänta sig en tilläggseffekt vid behandling med nusinersen hos dessa patienter, utifrån den kliniska evidens som finns idag. Båda läkemedlen syftar till att öka mängden SMN protein. Företaget hänvisar till Kirschner *et al.* där internationella kliniska experter har enats om råd vid behandling med onasemnogen abeparvovek [9]. Ur dessa råd framkommer bland annat att det inte finns publicerade studier för att kombinationen av två sjukdomsmodifierande terapier (t.ex. genterapi och nusinersen) är bättre än någon enskild behandling. Innan mer evidens finns tillgängligt bör kombinationen av båda godkända terapierna inte ingå i rutinvården (se avsnitt 2.2.4). Företaget uppger att två av patienterna som uppnådde nya motoriska förmågor under uppföljningsstudien inte fick tilläggsbehandling med nusinersen. Ytterligare en patient uppnådde en ytterligare motorisk förmåga, men det är oklart om detta skedde före eller efter tilläggsbehandling med nusinersen.

RESPOND är en ny klinisk fas IV studie där behandlingseffekten av nusinersen ska utvärderas hos patienter som tidigare behandlats med onasemnogen abeparvovek [18]. Studien med två års uppföljningstid kommer rekrytera barn med SMA upp till tre års ålder som bedöms kunna ha nytta av en tilläggsbehandling.

Biverkningar och oönskade händelser i de kliniska studierna

En patient i STR1VE-US och en patient i STR1VE-EU avled under studietiden och enligt EMA var orsakerna troligtvis relaterade till den bakomliggande sjukdomen. En patient i STR1VE-US avbröt behandling och ytterligare en patient rapporteras vara i behov av permanent andningshjälp.

Utifrån produktresumén redovisas biverkningar som identifierats hos alla patienter som behandlats med en intravenös infusion av onasemnogen abeparvovek och som har ett orsakssamband med behandlingen (se tabell 7 nedan). De vanligaste rapporterade biverkningarna efter administrering var övergående ökning av levertransaminaser (12,4 %) och kräkningar (8,2 %).

Tabell 7. Biverkningar enligt produktresumén

Biverkningar enligt MedDRA och frekvens	
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Trombocytopeni
Magtarmkanalen	
Vanliga	Kräkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Feber
Undersökningar	
Mycket vanliga	Ökning av transaminaser
Vanliga	Ökning av aspartataminotransferas, alaninaminotransferas och troponin I

Biverkningar listas enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenskategorier är baserade på följande konventioner: mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000); mycket sällsynta (<1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

EMA och kliniska erfarenheter

Från EPAR framgår även att med tanke på osäkerheter om de potentiella långtidsriskerna med genterapi är långsiktig uppföljning av säkerheten nödvändig. Detta gäller främst cancerframkallande egenskaper, som för närvarande anses vara en låg risk eftersom AAV-vektorer inte integreras i värdgenomet. De negativa effekterna kan främst bero på immunrespons mot AAV9-kapsiden. Förhöjda levertransaminaser och trombocytopeni hanterades genom behandling med prednisolon i de kliniska prövningarna.

EMA:s säkerhetskommitté PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Comitteé) har nyligen utfärdat en varning för att trombotisk mikroangiopati (ett akut och livshotande tillstånd som kännetecknas av trombocytopeni, hemolytisk anemi och akut njurskada) kan uppstå efter administrering av Zolgensma.[7]
EMA uttrycker att behandling med nusinersen innebär en betydande börda för patienten då denna innebär regelbundna intratekala injektioner livet ut. Jämfört med nusinersen har behandling med onasemnogen abeparvovek en skonsammare administreringsmetod som engångsbehandling med åtminstone jämförbar säkerhetsprofil som nusinersen.

EMA anger att det är viktigt att bedöma motorisk-, neurologisk-, kognitiv- och språklig utveckling och livskvalitet hos behandlade patienter i uppföljningsstudierna. Detta är särskilt viktigt med tanke på osäkerheten kring de samsjukligheter som senare kan uppstå.

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska experter anser att effektmåtten som används i studierna är relevanta för att mäta utveckling av motorisk förmåga hos barn med SMA. En av experterna anger det som mycket positivt att använda ett mer generellt mått som Bayley Scales som screenar inom flera domäner hos dessa barn. Barns utveckling är komplex och avvikelser kan ge symptom på olika sätt.

TLV:s kliniska experter anger att det är omöjligt att svara på om effekten är ihållande men att teori och föreliggande forskning stödjer att effekten kvarstår under mycket lång tid, sannolikt livslång. Vidare anges att det är kliniskt viktigt och mycket eftersträvansvärt med just långtidseffekt så att effekten inte avtar med tiden.

Trots att evidensen från kliniska studier gällande långtidseffekten är begränsad, så bedömer TLV att effekten av onasemnogen abeparvovek kan vara bestående över lång tid. Humana motoriska nervceller bildas under den tidiga utvecklingen och förblir sedan normalt sett vilande, dvs genomgår minimal celldelning under individens livstid [19]. Den friska genkopian som administreras med onasemnogen abeparvovek förväntas därför inte spädas ut genom celldelning, vilket skulle kunna inträffa i andra vävnader. Det är således rimligt att tro att behandlade motoriska nervceller fortsätter att uttrycka funktionellt SMN1 över tid.

TLV:s kliniska experter anger att huruvida biverkningar uppkommer på lång sikt är mycket svårt att svara på men att det ser gynnsamt ut och det är av vikt att följa behandlingen på ett systematiskt sätt. Vidare lyfter experterna risker med möjliga cancerogena eller teratogena[8] effekter men att dessa bedöms som låga. En av experterna lyfter även risk för ihållande smärttillstånd som i vissa fall kan vara svårbehandlade.

[7] Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8-11 February 2021.
[8] Skadlig yttre faktor.

TLV:s bedömning: Studiedata från öppna enarmade studier innebär större osäkerheter än kontrollerade studier.

För symtomatiska patienter med SMA typ 1 och två kopior av SMN2 (patientgrupp 1) finns i underlaget två avslutade studier, START och STR1VE-US. Antalet patienter i studierna är få och inkluderar barn diagnosticerade innan sex månaders ålder. Studierna visar en hög överlevnad utan permanent behov av andningshjälp. För patienter med 3 kopior av SMN2 och en klinisk diagnos på SMA typ 1 är det rimligt att anta att för dessa patienter finns en stor nytta med behandling. Nyttan kan dock inte underbyggas med data.

För patienter behandlade presymtomatiskt med två eller tre kopior av SMN2 (patientgrupp 2) finns det begränsat med data från en pågående fas III studie SPR1NT. Interimsdata visar att de primära effektmåtten av motoriska milstolpar uppnås i stor utsträckning.

Utifrån att det finns begränsat med långtidsdata bedömer TLV att det är förenat med stora osäkerheter att bedöma huruvida effekten på den motoriska utvecklingen fortsätter, avstannar eller om det sker en tillbakagång på lång sikt.

Det är inte helt tydligt utifrån koncensusdokumentet (Kirschner et al) om patienter som inte får någon effekt av onasemnogen abeparvovek kan vara aktuella för behandling med nusinersen i ett senare skede. TLV bedömer att det inte går att utesluta att patienter som ej får önskad effekt av onasemnogen abeparvovek också kommer att påbörja behandling med nusinersen.

2.7.2 Naturalförloppsdata

Då samtliga kliniska studier i underlaget är okontrollerade har företaget kommit in med studier på naturalförloppet som uppskattar bästa understödjande behandling (BSC). I huvudsak två studier, NeuroNEXT [20] och PNCR [21] ligger till grund för de indirekta jämförelserna mellan onasemnogen abeparvovek och BSC.

NeuroNEXT

Metod

NeuroNext är en prospektiv studie på naturalförloppet för patienter med SMA. Studien innefattar 26 SMA-patienter yngre än 6 månader och utfördes vid 14 olika platser med en uppföljningstid på 21 månader mellan december 2012 och september 2014. Den motoriska förmågan uppskattades med motoriska milstolpar i CHOP-INTEND. Överlevnad definierades som vid liv och utan genomgången trakeostomi.

Från NeuroNEXT matchades 16 patienter som var symtomatiska SMA typ 1 med 2 kopior av SMN2. Utfallsmått som är relevanta att beakta i jämförelsen mot studiedata från de kliniska studierna för START och STR1VE:

Överlevnad

Eftersom överlevnaden definierades som överlevnad utan trakeostomi uppnår inte alla patienter med permanent behov av andningshjälp detta effektmått. Vid 14 månader var mortaliteten 43,8 procent (7/16).

Motoriska milstolpar

Inga patienter i den matchade kohorten nådde motoriska förmågor såsom sitta med eller utan stöd, krypa, stå med stöd. Inga patienter nådde en CHOP INTEND poäng >33 vid eller efter 6-månadersbesöket. Inga patienter hade en ökning av CHOP-INTEND från baslinjen.

PNCR

Metod

PNCR (The Pediatric Neuromuscular Research Network for SMA) innehåller patientdata från totalt 337 SMA-patienter i USA. Av dessa matchades 23 patienter med en sjukdomsdebut inom sex månaders ålder och två kopior av SMN2.

Utfallsmått som är relevanta att beakta i jämförelsen mot studiedata från de kliniska studierna för START och STR1VE:

Överlevnad

Mortaliteten vid 14 månader var 30,4 procent (7/23).

Patienter med SMA typ 1 och 3 kopior av SMN2 hade ett mindre allvarligt sjukdomsförlopp jämfört med patienter med 2 kopior. De flesta patienter hade en förlängd överlevnad och studien rapporterar en mortalitet på 17 procent under uppföljningstiden.

Motoriska milstolpar

Inga patienter i den matchade kohorten nådde den motoriska milstolpen att sitta utan stöd ≥10s. Inga patienter nådde en CHOP INTEND poäng >40 vid eller efter sex-månadersbesöket (med ett undantag).

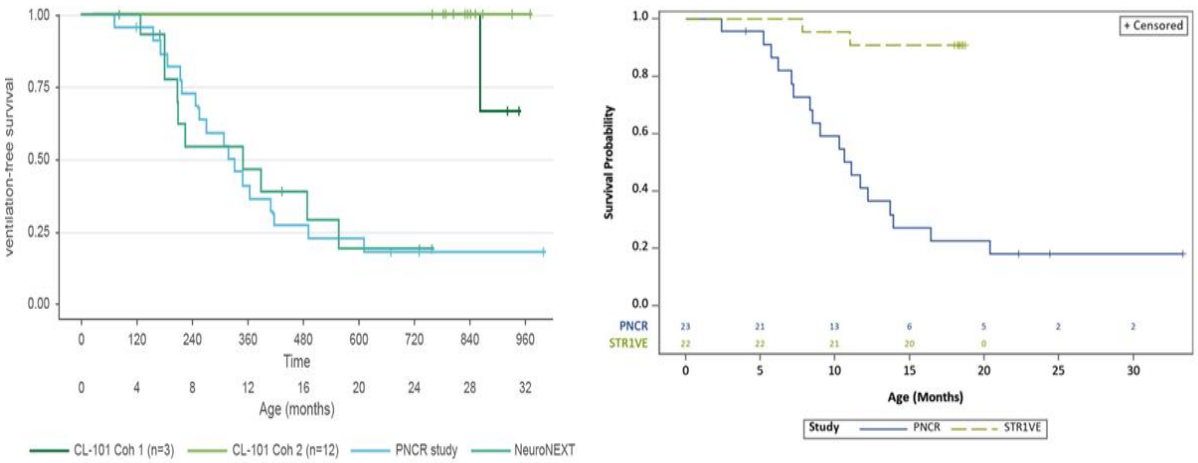
2.7.3 Indirekta jämförelser mot naturalförloppsdata

De kliniska studierna är enarmade och effekten jämfört med bästa understödjande behandling uppskattas i naiva indirekta jämförelser mot matchade patienter från naturalförloppsdata NeuroNEXT och PNCR.

Patienter med en klinisk diagnos på SMA typ 1 (Patientgrupp 1)

Patienter från NeuroNEXT och PNCR med en klinisk diagnos av SMA typ 1 och två kopior av SMN2 matchades mot patienter från START och STR1VE-US. Motorisk förmåga var liknande vid baslinjen, dock var patienter i PNCR äldre vid screening. En större andel patienter i PNCR var i behov av respiratorvård och sondmatning. Patienter i NeuroNEXT hade vid baslinjen mindre skillnader i jämförelse med START i fråga om ålder och motorisk förmåga.

En jämförelse av överlevnad från START och STR1VE-US med naturalförloppsdata visar en statistiskt signifikant skillnad (se nedan figur 2). Jämförelsen pekar även på att patienter som behandlats med onasemnogen abeparvovek behöver betydligt mindre ventilations- och näringsstöd än vad som kan förväntas baserat på naturalförloppet.



Figur 2. En jämförelse av överlevnad mellan START och naturalförloppsdata (PNCR och NeuroNEXT) och mellan STR1VE-US och naturalförloppsdata (PNCR)

I naturalförloppet uppnås aldrig förmågan att sitta självständigt. I START kunde åtta av fjorton patienter i kohort 2 sitta utan stöd >30s. I de båda kliniska studierna hade majoriteten av patienterna med 2 SMN2-kopior signifikanta ökningar av CHOP-INTEND. CHOP-INTEND-poäng ≥40 uppnås aldrig hos obehandlade SMA-patienter över 6 månaders ålder (se figur 3 nedan som visar jämförelsen av STR1VE-US och NeuroNEXT). I EPAR anses detta som kliniskt relevant eftersom CHOP-INTEND är en känslig skala som nästan uteslutande är utformad för och validerad hos SMA-patienter. EMA resonerar att konsekvenserna för barnets vidare motoriska utveckling för närvarande är okända och detta bör följas upp eftersom det finns en andel patienter som inte har utvecklat motoriska förmågor, eller har utvecklat dessa i begränsad utsträckning.

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 3. En jämförelse av uppnådda CHOP-INTEND poäng för individuella patienter i STR1VE-US och naturalförloppsdata från NeuroNEXT i grå skuggning

Patienter behandlade presymtomatiskt (patientgrupp 2)
Interimsdata från den pågående SPR1NT studien visar att alla patienter i båda kohorterna var vid liv utan permanent behov av andningshjälp. I naturalförloppet uppnås aldrig förmågan att sitta självständigt för patienter med en klinisk diagnos av SMA typ 1 och två kopior av SMN2. Naturalförloppet för patienter med 3 SMN2 kopior är mer heterogent. Från EPAR rapporteras att på gruppnivå har patienter med 3 SMN2 kopior ett mindre allvarligt sjukdomsförlopp jämfört med patienter med 2 kopior. De flesta patienter har en högre överlevnad med en mortalitet på 17 procent under uppföljningstiden som innefattar patienter mellan 15 månader och 52 år gamla (medianålder 7,4 år). Variationen i utveckling av motoriska förmågor är stor och en andel patienter med 3 kopior SMN2 kommer aldrig att kunna sitta utan stöd.

I SPR1NT hade majoriteten av patienterna med 2 SMN2-kopior signifikanta ökningar av CHOP-INTEND (se figur 4 nedan). CHOP-INTEND-poäng ≥40 uppnås aldrig hos obehandlade SMA-patienter över 6 månaders ålder.

Marknadsgodkännandet från EMA är villkorat och ett av villkoren är att slutföra och skicka in data från SPR1NT-studien. Utöver detta ska företaget bland annat karaktärisera naturalförloppet för patienter med 3 SMN2-kopior utifrån tillgänglig litteratur och patienter i registerstudien RESTORE. EMA anger vidare att det är oklart om effekten av behandling med onasemnogen abeparvovek överstiger förväntad utveckling på grund av heterogenitet i naturalförloppet för dessa patienter.

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 4. Tidpunkter för uppnådda CHOP-INTEND poäng för individuella patienter i kohort 1 av SPR1NT studien. Studien är pågående med interimsdata från juni 2020

2.7.4 Indirekta jämförelser mot nusinersen

Symtomatiska patienter med SMA typ 1 (patientgrupp 1)

Metod

Det finns inga direkt jämförande studier som jämför behandling med onasemnogen abeparvovek med nusinersen. Nusinersen har studerats vid behandling av SMA typ 1 i ENDEAR-studien [22] och i en uppföljningsstudie SHINE [23]. ENDEAR var en randomiserad, dubbelblindad fas III-studie där totalt 122 patienter rekryterades. Patienterna hade två kopior av SMN2-genen och var yngre än sex månaders ålder vid symtomdebut. Studien visade att nusinersen förbättrar motorisk förmåga och ökar överlevnad jämfört med placebo. För att identifiera relevanta studier har företaget gjort en litteratursökning.

Studiedata med nedan beskrivna effektmått användes i den indirekta jämförelsen:

- Överlevnad
- Överlevnad utan behov av permanent andningshjälp
- Förmåga att sitta utan stöd
- Gångförmåga

För onasemnogen abeparvovek användes en poolad patientpopulation från START och STR1VE-US. Från START exkluderades patienter i kohort 1 (n = 3) som fick en lägre dos jämfört med den godkända behandlingsdosen. Totalt inkluderades 34 patienter (START n=12 och STR1VE n=22).

För nusinersen definierades relevanta studier som ENDEAR-studien [22] samt uppföljningsstudien SHINE [23]. En subgrupp från ENDEAR (n = 34) identifierades som den bästa jämförelsegruppen för den poolade patientpopulationen i onasemnogen abeparvovek-studierna. Denna subgrupp har också identifierats som särskilt viktig vid utvärdering av nusinersen utförd av NICE [24] och av IQWiG [25]. Resultaten från denna grupp har publicerats i begränsad omfattning, så företaget har bland annat hämtat resultaten avseende uppnådd motorisk förmåga från en rapport publicerad av IQWiG. Det finns inga resultat från SHINE som har publicerats för denna subgrupp. Se nedan tabell 8 för baslinjedata för studiepopulationerna i jämförelsen.

Tabell 8. Baslinjedata för patienter i de olika identifierade kohorterna i jämförelsen

	Onasemnogen abeparvovek			Nusinersen	
	STR1VE-US	START (Kohort 2)	POOLED (STR1VE-US och START, Kohort 2)	ENDEAR subgrupp (≤12 v sjukdomsförlopp)	ENDEAR ITT population
N	22	12	34	34	80
Genomsnittsålder för symtomdebut, veckor	[----]	[----]	[----]	6** (3–18)	7,9 (2–18)
Genomsnittsålder för diagnos, veckor	[----]	[----]	[----]	9** (0–22)	12,6 (0–29)
Genomsnittsålder för dosering, veckor	16,1 (2,2–25,6)	14,8 (3,9–34,3)	15,5 (2,2–34,3)	16 (7–34)	23,3 (7,4–34,6)
Vikt (kg)	5,8 (3,9–7,5)	5,7 (3,6–8,4)	5,8 (3,6–8,4)	-	-
Genomsnitt för CHOP-INTEND	32,0 (18-52)	28,3 (12–50)	30,8 (12–52)	-	26,6 (8,1*)
Sondmatning, n (%)	0 (0)	5 (41.7)	5 (15)	-	7 (9)
Andningsstöd, n (%)	0 (0)	2 (17)	2 (6)	-	21 (26)

*standardavvikelse **medianvärden.

Resultat

Den indirekta jämförelsen avseende överlevnad utan behov av permanent andningshjälp visar att överlevnaden verkar vara något bättre i ENDEAR-subgruppen jämfört med den poolade patientgruppen. Den relativa risken för överlevnad vid 12 månader var [----] till fördel för onasemnogen abeparvovek jämfört med nusinersen (ej statistiskt signifikant). Noterbart är att definitionen av permanent behov av andningshjälp infaller efter ≥14 dagar i sträck för onasemnogen abeparvovek och efter ≥21 dagar i sträck för nusinersen samt att det inte finns data efter 14 månader för ENDEAR subgruppen (se tabell 9 nedan).

Tabell 9. Jämförelsen avseende överlevnad utan behov av permanent andningshjälp

Tidpunkt	Onasemnogen abeparvovek (POOLED)	Nusinersen (ENDEAR subgrupp)	Relativ risk (95% KI)	Skillnad (95% KI)
6 månader	[---]	91,39 %	[---]	[---]
12 månader	[---]	77,85 %	[---]	[---]
18 månader (14 månader för ENDEAR)	[---]	77,85 %	[---]	[---]

För den indirekta jämförelsen avseende motorisk förmåga finns det skillnader i definitioner av effektmått. Dessutom finns det skillnader i uppföljningstider för studierna. Patienter från START hade en uppföljning efter 30 månaders ålder, STRIVE-US efter 18 månader. Patienter i ENDEAR-subgruppen hade en uppföljning efter cirka 20 månader.

Två scenarier för förmågan att sitta självständigt för onsasemnogen abeparvovek presenteras (se tabell 10). Skillnaden mellan dessa är att i scenario A krävdes att sitta i minst 30 sekunder (Bayley #26). I scenario B tillämpas samma mått för patienter från STRIVE-US, men för START räcker det att sitta i minst 5 sekunder (Bayley #22). Förmågan att gå definieras i STRIVE-US enligt Bayley Scales #43: barnet tar minst 5 steg oberoende av varandra och visar koordination och balans. I START definierades förmågan att gå enligt Gross Motor Skills: barnet tar steg självständigt.

Resultaten för nusinersen kommer från IQWiG-rapporten. Analysen utförs efter en uppföljningsperiod på minst 6 månader och tillämpar HINE-2-skalan. Denna skala utvärderar åtta motoriska förmågor på en femgradig poängskala. Patienter som avlidit eller avbrutit studien definieras som att inte uppnått funktionell förmåga. IQWiG-rapporten drar slutsatsen att 16/32 (50 procent) av patienterna i ENDEAR-subgruppen uppnår förmågan att sitta utan stöd. Ingen patient i denna grupp anses ha uppnått förmågan att gå.

Det finns begränsat med publicerade långtidsdata från den selekterade subgruppen från ENDAR. Företaget hänvisar till en interimsanalys från SHINE över ITT populationen i ENDEAR som visar att överlevnaden efter 1,5 år planar ut på omkring 75 procent. Företagets kliniska expert anger att utav 21 barn som påbörjat behandling med nusinersen har endast en avlidit. Företaget har även kommit in med opublicerade data i form av en poster presenterad på en konferens [26]. Denna visar att efter 240 dagar i SHINE studien uppnår 60 procent (18 av 30) av patienterna, i en subgrupp som doserades innan 5,5 månaders ålder, förmågan att sitta självständigt. Förmågan definierades enligt WHO:s kriterier att sitta självständigt >10 s.

Tabell 10. Summering av den indirekta jämförelsen i utveckling av motoriska förmågor

Motorisk förmåga	Onasemnogen abeparvovek		Nusinersen	
	POOLED dataset (START och STR1VE-US) Scenario A† N=34	POOLED dataset (START och STR1VE-US) Scenario B‡ N=34	ENDEAR subgrupp§¶ n=34	ENDEAR§¶ ITT population n=73
Sitta självständigt, n/N (%)	[---]	[---]	16/32 (50,0)	21/73 (28,8)**
Gå utan stöd, n/N (%)	[---]	[---]	0/32 (0)	0/73 (0)**

† Bayley #26 'Barnet sitter utan stöd i ≥30 s' för både START och STR1VE-US. ‡ Bayley #22 'Barnet sitter utan stöd ≥5 s' för START and Bayley #26 för STR1VE-US. § Baserat på HINE-2: Responder: förbättring med ≥ 1 poäng i 3 till 5 utvecklingssteg. ¶Baserat på patienter som deltagit i studien till och med dag 183.

Patienter behandlade presymtomatiskt (patientgrupp 2)

Metod

Den indirekta jämförelsen utgår från de pågående studierna SPR1NT (onasemnogen abeparvovek) och NURTURE (nusinersen). Båda studierna är öppna och enkelarmade och inkluderar patienter med två eller tre kopior av SMN2 som påbörjat behandling innan kliniska symtom visats sig. Baserat på jämförelsen antar företaget jämförbar effekt för presymtomatiskt behandlade patienter mellan onasemnogen aberparvovek och nusinersen. Interimsdata från NURTURE har publicerats i De Vivo *et al* 2019 [27]. Baslinjedata var liknande för studierna bland annat i fråga om ålder för behandlingsstart och CHOP-INTEND poäng (endast patienter med två kopior av SMN2).

Definitionerna för att sitta utan stöd skiljer sig åt mellan patientgrupperna, i SPR1NT skulle patienten sitta självständigt i ≥30s (Bayley #26) och i NURTURE användes WHO:s definition av att sitta självständigt i ≥10s. För att gå utan stöd så användes WHO:s definition i båda studierna. I SPR1NT bekräftades med videoupptagning uppnådda motoriska förmågor av en oberoende granskare, detta gjordes inte i NURTURE.

Resultat

Båda studierna är pågående, då SPR1NT påbörjades senare än NURTURE har inte alla patienter uppnått ålder för att kunna lära sig de motoriska förmågorna sitta utan stöd och gå utan stöd. Interimsdata visar att alla patienter i studierna har överlevt utan permanent behov av andningshjälp. För den indirekta jämförelsen avseende motorisk förmåga har samtliga patienter i NURTURE observerats sitta utan stöd (se tabell 11 nedan). För SPR1NT är andelen [--] procent för patienter med 2 kopior av SMN2 och [--] procent för patienter med tre kopior. Patienter i SPR1NT rapporteras lära sig att sitta utan stöd vid liknande tidpunkter som patienter i NURTURE. Alla patienter med tre kopior har rapporterats uppnått milstolpen att gå utan stöd i NURTURE jämfört med [--] procent i SPR1NT. För patienter med två kopior har 80 procent gjort detta i NURTURE jämfört med [--] procent i SPR1NT.

Tabell 11. Utveckling av motoriska förmågor från SPR1NT och NURTURE (interimsdata från pågående studier)

	SPR1NT		NURTURE	
	2 *SMN2* kopior	3 *SMN2* kopior	2 *SMN2* kopior	3 *SMN2* kopior
N	14	15	15	10
Medianålder	[----]	[----]	34,8 (25,7–45,4)	
Sitta utan stöd, n/N (%)	[----]	[----]	15/15 (100)†	10/10 (100)†
Medianålder för att sitta utan stöd, månader¤	[----]	[----]	7.9 (5.9–9.2)	6.4 (5.1–7.9)
Gå utan stöd, n/N (%)	[----]‡	[----]‡	12/15 (80)‡	10/10 (100)‡
Medianålder för att gå utan stöd, månader¤	[----]	[----]	20.4 (15.5–29.7)	12.3 (11.2–14.9)

§ Bayley #26: Sitta självständigt ≥30 s. † WHO:s definition av att sitta självständigt ≥10 s. ‡ WHO:s definition av att gå självständigt (barnet tar minst 5 steg självständigt i upprätt position med rak rygg. Ett ben förs framåt med tyngden på det andra benet utan kontaky med en annan person eller objekt). ¤ Datauttag på medianålder från 2019-12-31.

EMA sammanfattar att presymptomatiskt behandlade patienter visar förbättringar i motoriska förmågor som närmar sig vad man ser hos friska barn. Det finns en konsensus bland kliniska experter (Kirschner et al 2020) och från EMA:s utredningsrapport att det är av stor vikt att behandla patienter så tidigt som möjligt. Presymptomatiska patienter, som faller inom godkänd indikation ska behandlas omedelbart efter genetisk testning som bekräftat en bi-allelisk mutation i SMN1.

Vidare resonerar EMA även att det finns ett stort medicinskt behov hos patienter med 3 SMN2-kopior med tanke på att 15 procent av dessa patienter förväntas utveckla en fenotyp av SMA typ 1. Den stora nyttan med tidig (presymptomatisk) behandling gör det omöjligt att vänta tills symtom uppstår för att avgöra vilka patienter som ska behandlas. Dessutom förväntas presymptomatiska patienter med SMA typ 2 också dra nytta av behandlingen. Därför kan nyttan extrapoleras till patienter med 3 SMN2-kopior.

TLV:s diskussion

Symtomatiska patienter med SMA typ 1 (patientgrupp 1)

ITT-populationen i ENDEAR-studien inkluderar patienter som är äldre än patienter från START och STR1VE-US vid baslinjen. Subgruppen från ENDEAR är mer relevant att använda i den indirekta jämförelsen då baslinjedata är liknande START och STR1VE och mer i linje med svensk behandlingspraxis än vad ENDEAR ITT är som helhet. Ålder för behandlingsstart anser företaget är den parameter som har störst betydelse och här ses endast små skillnader mellan patientgrupperna. Dock är det relativt få patienter som ingår i jämförelserna, vilket bidrar till osäkerheter. Inga patienter har i studierna administrerats sjukdomsmodifierande läkemedel efter 34 veckors ålder.

En av TLV:s experter lyfter att faktorer som påverkar behandlingseffekt bland annat är tid mellan symtomdebut och behandlingsstart, antal SMN2-kopior, motorisk funktionsnivå och ålder vid behandlingsstart. Även en liten skillnad i tid mellan symtomdebut och behandlingsstart är av betydelse för effekten. Experten anger även, för att säkert uttala sig om eventuella skillnader i överlevnad och övrig effekt behöver man fortsatt systematiskt följa patienter över lång tid. Till en början kan man anta liknande, potentiellt mycket god effekt där man är beroende av tidig diagnos och snabb behandlingsstart för att realisera den potentialen.

Med avseende på definitionen av att uppnå självständigt sittande anser TLV:s kliniska experter att det är rimligt att utgå ifrån att kunna sitta >30 s. TLV bedömer att detta scenario är det mest rimliga att utgå ifrån. Detta innebär att 23 av 34 patienter (67,6 procent) i det poolade datasetet har uppnått förmågan att kunna sitta självständigt. För patienter behandlade med nusinersen har 16 av 32 patienter (50 procent) uppnått denna förmåga enligt rapporten från IQWiG. Enligt uppföljningsdata från SHINE rapporteras att 60 procent uppnår förmågan att sitta självständig, dock skiljer sig definitionen och är kortare (<10s) jämfört med STR1VE-US. Ingen av de patienter som erhållit nusinersen rapporteras ha uppnått gångförmåga. Utav patienter som ingår i START och STR1VE studierna rapporteras tre utav 34 patienter (8,8 procent) ha uppnått denna motoriska förmåga.

EMA:s utredningsrapport (EPAR) anger att även om det är tydligt att patienter drar nytta av behandling med nusinersen så indikerar en indirekt jämförelse att effekterna på överlevnad, CHOP-INTEND-poäng och uppnående av motoriska förmågor av onasemnogen abeparvovek överstiger effekterna av nusinersen i SMA typ 1-populationen. EMA anger vidare att avseende på skillnaden i verkningsmekanism mellan läkemedlen förväntas onasemnogen abeparvovek vara effektivare än nusinersen hos patienter med två SMN2-kopior eftersom nusinersen ökar transkriptionen av protein i full längd från befintliga SMN2-gener. Sammantaget tyder resultaten på en effektskillnad med behandling av onasemnogen abeparvovek jämfört med nusinersen. Dock finns det underliggande osäkerheter med en naiv jämförelse som inkluderar öppna enarmade studier. De studerade patientpopulationerna är små vilket också innebär stor risk för såväl överskattad som underskattad effekt och effektskillnad.

Patienter behandlade presymtomatiskt (patientgrupp 2)
Endast interimsdata från pågående studier för patienter behandlade presymtomatiskt finns tillgängliga. Jämförelsen är haltande då data från SPR1NT är omogna med patienter som inte uppnått ålder för utveckling av framför allt gångförmåga. Det är få patienter som ingår i jämförelserna, vilket också bidrar till osäkerheter.

Symtomatiska patienter med SMA typ 2 och typ 3 (patientgrupp 3)
Det finns idag inga kliniska studier på patienter med en klinisk diagnos på SMA typ 2 eller typ 3 som behandlats med onasemnogen abeparvovek. Företaget hävdar att trots begränsad evidens i dessa patientgrupper kan det vara rimligt att extrapolera den effekt som observerades för patienter med SMA typ 1 då den underliggande sjukdomsmekanismen är densamma.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att enarmade öppna studier innebär större osäkerheter än kontrollerade studier.

TLV bedömer att naturalförloppsdata från NeuroNEXT är det mest relevanta att använda för skattning av bästa understödjande behandling. Utifrån företagets inkomna underlag är NeuroNEXT den data på bästa understödjande behandling där patientkaraktäristika liknar mest de kliniska studierna vid baslinjen.

Symtomatiska patienter med SMA typ 1 (patientgrupp 1)
TLV bedömer utifrån den indirekta jämförelsen mot naturalförloppsdata att symtomatiska patienter med SMA typ 1 med 2 kopior av SMN2 behandlade med onasemnogen abeparvovek har en högre överlevnad än bästa understödjande behandling.

TLV bedömer, i likhet med EMA, utifrån den indirekta jämförelsen mellan onasemnogen aberparvovek och nusinersen att det på gruppnivå tyder på att symtomatiska patienter med SMA typ 1 med 2 kopior av SMN2 behandlade med onasemnogen abeparvovek har en högre överlevnad och utvecklar fler motoriska förmågor i jämförelse med patienter behandlade med nusinersen. Dock finns det underliggande osäkerheter med en naiv jämförelse som inkluderar öppna enarmade studier. De studerade patientpopulationerna är små vilket också innebär stor risk för såväl överskattad som underskattad effekt och effektskillnad.

TLV bedömer på grund av avsaknad av kliniska studier att extrapolering av den kliniska effekten till symtomatiska patienter med SMA typ 1 med 3 kopior av SMN2 innebär osäkerheter. Det är rimligt att anta att onasemnogen abeparvovek har en bromsande effekt på sjukdomsförloppet även för denna patientgrupp, men storleken på effekten är svårare att uppskatta.

Patienter behandlade presymtomatiskt (patientgrupp 2)
TLV bedömer utifrån den indirekta jämförelsen mot naturalförloppsdata att presymtomatiska patienter med 2 eller 3 kopior av SMN2 behandlade med onasemnogen abeparvovek har en högre överlevnad och utvecklar fler motoriska förmågor än bästa understödjande behandling. Naturalförloppet för patienter med 3 kopior av SMN2 är heterogent och på gruppnivå är det rimligt att anta att dessa patienter har mindre allvarligt sjukdomsförlopp jämfört med patienter med 2 kopior.

Vidare bedömer TLV att den indirekta jämförelsen av presymtomatiska patienter med 2 eller 3 kopior av SMN2 behandlade med onasemnogen abeparvovek jämfört med nusinersen är förknippad med stora osäkerheter då den bygger på interimsdata från öppna enarmade studier. Med hänsyn tagen till de stora osäkerheterna bedömer TLV att det inte går att dra slutsatser i fråga om den relativa effekten för denna patientgrupp.

Symtomatiska patienter med SMA typ 2 och typ 3 (patientgrupp 3)
Med hänsyn till avsaknaden av kliniska studiedata för symtomatiska patienter med SMA typ 2 eller typ 3 bedömer TLV att det inte går att dra slutsatser om den kliniska effekten med behandling av onasemnogen abeparvovek för dessa patientgrupper.

3 Hälsoekonomi

För att påvisa att kostnaden är rimlig i förhållande till nyttan vid behandling med Zolgensma i kombination med bästa understödjande behandling (BSC) har företaget inkommit med två hälsoekonomiska analyser, en kostnadsnyttoanalys i form av en markov-modell och en kostnadsminimeringsanalys. I kostnadsnyttoanalysen analyseras symptomatiska SMA typ 1-patienter (patientgrupp 1) medan i kostnadsminimeringsanalysen analyseras samtliga pre-symptomatiska patienter (patientgrupp 2) samt symptomatiska patienter med SMA typ 2 och typ 3 (patientgrupp 3). Jämförelsealternativet utgörs i båda analyserna primärt av Spinraza i kombination med BSC, men i kostnadsnyttoanalysen presenteras också resultat gentemot BSC.

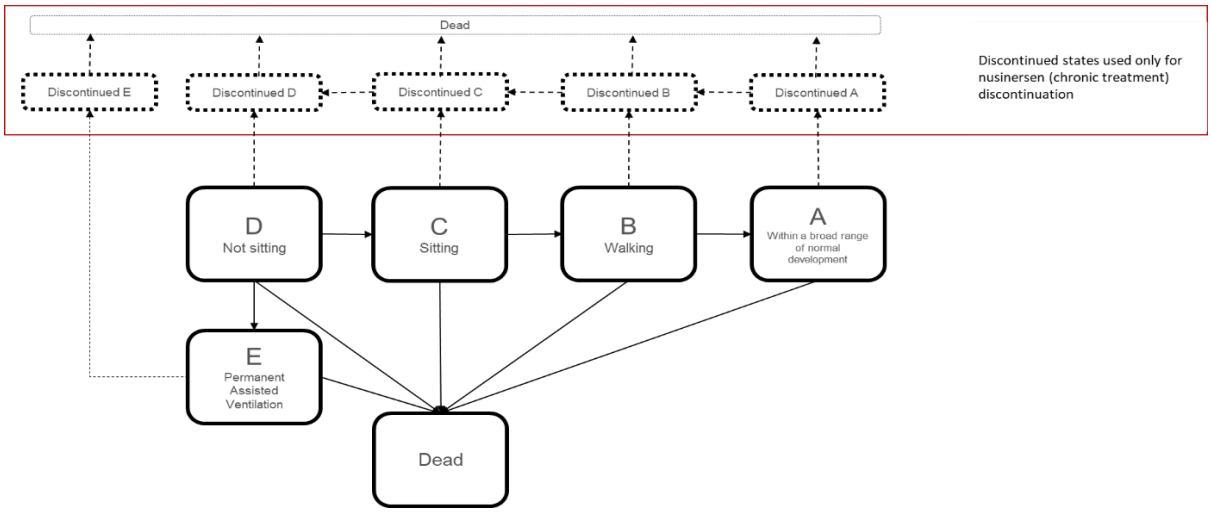
3.4 Kostnadsnyttoanalys för symtomatiska patienter med SMA typ 1 (patientgrupp 1) där Zolgensma+BSC jämförs med Spinraza+BSC och BSC

Företagets markov-modell är indelad i sex olika hälsotillstånd[9]:

- A – patienter som i stora drag utvecklar normal motorisk förmåga
- B – patienter som kan gå självständigt
- C – patienter som kan sitta självständigt
- D – patienter som inte kan sitta självständigt
- E – patienter som behöver permanent hjälp med andningen
- Död – patienter som inte är vid liv.

Modellen finns beskriven i figur 5. Samtliga patienter kliver in i modellen i tillstånd D eftersom dessa patienter initialt saknar sitt- och gångförmåga. Hur stor andel av patienterna som är vid liv under respektive modellcykel beror på modellerad total överlevnad (OS).

Företaget antar att patienter endast upplever inkrementell förbättring alternativt försämring av sin motoriska förmåga vilket exempelvis betyder att patienter inte kan gå direkt från tillstånd D till tillstånd B utan de måste åtminstone spendera en cykel i tillstånd C. Längden på en modellcykel varierar i modellen. Den inledande cykeln (cykel noll) omfattar en dag, de sex efterföljande cyklerna omfattar ett halvår vardera och resterande cykler har en omfattning om ett år vardera.



Figur 5. Hälsoekonomisk modell

[9] För utförlig beskrivning av vad det innebär att befinna sig i respektive tillstånd se tabell 43 i bilaga 2.

Vid behandlingsstart, i modellen, är patienter yngre än sex månader och således att betrakta som spädbarn. Modellens tidshorisont är 100 år vilket i praktiken innebär livstidsmodellering. Hälsoeffekter och kostnader halvcykelkorrigeras och diskonteras. Tillämpad diskonteringsränta uppgår till tre procent årligen och företaget diskonterar hälsoeffekter och kostnader som uppstår under år ett.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modell är lämpligt uppbyggd till sin struktur samt fångar relevanta kostnader och effekter som behandling med Zolgensma medför. TLV anser inte att det är rimligt att företaget tillämpar diskontering under år ett. I TLV:s analyser påbörjas diskontering under år två. Vidare korrigerar TLV även halvcykelkorrigeringsmetod; i TLV:s analyser tillämpas den halvcykelkorrigeringsmetod som konventionellt används av TLV.

3.4.1 Effektmått

Behandlingseffekten av Zolgensma är baserad på Kaplan Meier (KM)-estimat från de två kliniska studierna STR1VE-US och START. Tillämpade KM-estimat från STR1VE-US respektive START härrör ur de datauttag som genomfördes 12 december 2019 respektive 14 augusti 2018.

Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåtten i modellen är OS, EFS[10], och övriga övergångssannolikheter vilka beskriver hur patienter fördelar sig mellan hälsotillstånden. Olika OS-kurvor tillämpas i de olika hälsotillstånden vilket betyder att överlevnaden antas bero på vilket hälsotillstånd patienterna befinner sig i, för mer information se avsnitten: *Fördelning av patienter mellan tillstånd A-D*, *Degradering av motorisk förmåga i tillstånd D*, *Total överlevnad (OS) – tillstånd E*, *Total överlevnad (OS) – tillstånd D*, och *Total överlevnad (OS) – tillstånd C, B, och A*.

Fördelning av patienter mellan tillstånd A–D

Zolgensma

Fördelning av patienter mellan tillstånd A–D för patienter som behandlas med Zolgensma är baserad på poolad data från de två kliniska studierna STR1VE-US och START; inom ramen för START följdes två kohorter och den hälsoekonomiska analysen är baserad på patienter i kohort två då doseringen av Zolgensma för denna kohort korresponderar med doseringen enligt produktresumén.

I STR1VE-US följdes patienter från att de, i genomsnitt, var 3,7 månader gamla och fick behandling med Zolgensma fram till dess att de, i genomsnitt, var 18 månader gamla vilket innebär en uppföljningstid om cirka 14,3 månader. Uppföljningstiden i START för patienter i kohort två var å andra sidan 24 månader vilket betyder att patienterna följdes fram till dess att de i genomsnitt var cirka 27 månader gamla, då dessa patienter i genomsnitt var 3,4 månader vid behandlingstillfället.

Att sitta självständigt var i såväl STR1VE-US som START definierat i enlighet med ett kriterium från Bayley Scales gross motor subtest. För patienter i START har kriteriet dock korrigerats med hänsyn till två patienter[11]; företagets korrigering renderar i att från START är det 11 av 12 i stället för 9 av 12 som anses ha utvecklat förmågan att sitta självständigt. Korrigeringen är enligt företaget rimlig av flera anledningar; en av patienterna som uppfyllde kriteriet för att betraktas som en självständig sittare först efter att kriteriet korrigerats har exempelvis, enligt företaget, uppfyllt ordinarie kriterium vid ett uppföljningstillfälle som ännu inte har hunnit validerats med hjälp av videogranskning. Att gå självständigt var i STR1VE-US och START i

[10] EFS är en förkortning av Event-free survival vilket betyder event-fri-överlevnad.

[11] Ordinarie kriterium beskriver att patienter ska kunna sitta utan stöd i åtminstone 30 sekunder för att betraktas som en självständig sittare. Korrigerat kriterium beskriver att patienten ska kunna sitta utan stöd i åtminstone fem sekunder för att betraktas som en självständig sittare

likhet med att sitta självständigt baserat på ett kriterium från Bayley Scales gross motor subtest[12].

Från STR1VE-US har företaget adderat ytterligare en självständig sittare och en självständig gångare jämfört mot vad som visats i studiedata[13]. Anledningen till detta är att företaget menar att den begränsade uppföljningstiden i STR1VE-US leder till att behandlingseffekten av Zolgensma underskattas vilket företaget till exempel motiverar med att i START skedde utveckling av motorisk förmåga för vissa patienter även efter det att de fyllt 18 månader.

Fördelningen av patienter under inledande sju cykler presenteras i tabell 12. Värdena utanför parenteserna är beräknade utifrån en nämnare bestående av samtliga patienter i hälsotillstånden A-D medan värdena innanför parenteserna är beräknade utifrån en nämnare bestående av samtliga patienter oavsett tillstånd, även avlidna patienter.

Tabell 12. Fördelning av patienter i Zolgensma-armen under cykel noll–åtta

ÅR	Cykel	Tillstånd D (Patienter som saknar sittförmåga)	Tillstånd C (Patienter som har sittförmåga)	Tillstånd B (Patienter som har gångförmåga)	Tillstånd A (Patienter som har gångförmåga)
0,00	0	100% (100%)	0% (0%	0% (0%)	0% (0%)
0,50	1	100% (100%)	0% (0%)	0% (0%)	0% (0%)
1,00	2	100% (100%)	0% (0%)	0% (0%)	0% (0%)
1,50	3	75% (71%)	25% (24%)	0% (0%)	0% (0%)
2,00	4	41% (38%)	56% (53%)	3% (3%)	0% (0%)
2,50	5	28% (27%)	62% (59%)	9% (9%)	0% (0%)
3,00	6	16% (14%)	71% (63%)	13% (12%)	0% (0%)
4,00	7	0% (0%)	84% (62%)	16% (12%)	0% (0%)
5,00	8	0% (0%)	84% (62%)	16% (12%)	0% (0%)

Från och med cykel sex sker inga övergångar mellan tillstånd A, B, C, och D, med ett undantag; samtliga patienter som befinner sig i tillstånd B under cykel åtta antas övergå till tillstånd A i samband med att cykel åtta övergår till cykel nio, givet att de inte avlider; detta har emellertid ingen inverkan på resultatet eftersom dessa två tillstånd i modellen är att betrakta som identiska[14]. Patienter i hälsotillstånd D kan emellertid transfereras till tillstånd E, dessa övergångar beskrivs mer utförligt i avsnittet *Degradering av motorisk förmåga i tillstånd D*. I bilaga 3 återfinns tabell 44 vilken beskriver fördelningen av patienter i Zolgensma-armen mellan samtliga hälsotillstånd under samtliga cykler.

Avsaknaden av motorisk degradering för patienter i Zolgensma-armen som befinner sig i tillstånd C, B, och A finner företaget rimlig inte bara på grund av att studiedata från STR1VE-US och START inte visar någon förekomst av motorisk degradering utan också med anledning av att de antagit att ingen motorisk utveckling sker efter cykel sju.

[12] Kriteriet beskriver att patienter ska kunna ta åtminstone fem steg samt uppvisa koordination och balans
[13] Utveckling av förmågan att sitta respektive att gå för den ytterligare självständiga sittaren respektive självständiga gångaren uppstår i samband med att cykel fem övergår till cykel sex.
[14] Tillstånd A är en kvarleva från ett tidigt skede av företagets modelleringsprocess.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är osäkert huruvida företagets korrigering av vad det innebär att kunna sitta självständigt är rimlig. Korrigeringen renderar i att ytterligare två patienter från studien START anses ha uppnått denna förmåga. Med anledning av osäkerheten tillämpas i TLV:s scenarioanalyser ursprunglig definition. Vidare bedömer TLV att det är osäkert huruvida det är rimligt att addera ytterligare en självständig sittare och en självständig gångare från STR1VE-US, jämfört med vad som är visat i studiedata. I TLV:s scenarioanalyser är därför antalet självständiga sittare och självständiga gångare från STR1VE-US enbart baserat på vad som visats i studiedata.

Vidare bedömer TLV att det är osäkert huruvida företagets antagande att inga patienter som har lärt sig att sitta och eventuellt gå förlorar sina motoriska förmågor är rimligt. Patienter skulle till exempel kunna förlora uppnådda motoriska förmågor även om behandlingseffekten kvarstår på grund av att patienterna växer. Trots att TLV identifierat denna osäkerhet beaktas ingen motorisk degradering för patienter där behandlingseffekten av Zolgensma kvarstår i vare sig TLV:s scenarioanalyser eller känslighetsanalyser. Anledningen till detta är att TLV inte har någon uppfattning om i vilken omfattning förluster av uppnådda motoriska förmågor kan komma att förekomma för patienter där behandlingseffekten kvarstår.

Spinraza
Fördelningen av patienter mellan tillstånd A–D för patienter som behandlas med Spinraza är baserad på kliniska data från studien ENDEAR [1].

Inom ramen för ENDEAR studerades såväl patienter som påbörjade behandling nästan direkt efter diagnostisering som patienter som påbörjade behandling tämligen lång tid efter diagnostisering. Enligt företaget påbörjas behandling kort tid efter diagnostisering i Sverige och därför exkluderas patienter som påbörjade behandling senare än tolv veckor efter diagnostisering ur dataunderlaget vilket betyder att klinisk effekt av Spinraza är baserad på en subgrupp från ENDEAR.

Inkluderade patienter var i genomsnitt 16 veckor gamla vid behandlingsstart och följdes därefter som längst i 394 dagar. Studiedatat visar att 50 procent av patienterna lärde sig att sitta självständigt, däremot framgår inte med exakthet vid vilken tidpunkt respektive patient lärde sig att sitta; artikeln förtäljer enbart att det skedde någon gång mellan dag 183 och dag 394. Utifrån dessa resultat antar företaget att patienterna i Spinraza-armen som lär sig att sitta gör det i samband med att cykel två övergår till cykel tre. Detta betyder att 50 procent av patienterna i Spinraza-armen som befinner sig i tillstånd D under cykel två, och som varken upplever motorisk degradering, har avbrutit behandling, avbryter behandling, eller dör, förflyttas till tillstånd C i samband med att cykel två övergår till cykel tre. Sittförmåga uppmättes i ENDEAR med hjälp av ett kriterium ur från HINE-2-skalan[15] [2].

Trots att cirka 50 procent av patienterna med SMA typ 1 och två kopior SMN2, enligt studieresultaten har lärt sig att sitta självständigt är det inte en enda patient som har uppmätts kunna gå självständigt.

Uppvisad behandlingseffekt har ej extrapolerats och således är de enda patienter som upplever utveckling av sin motoriska förmåga tidigare nämnda patienter som lär sig att sitta självständigt i samband med att cykel två övergår till cykel tre. Degradering av motorisk förmåga, med vilket menas att patienter lämnar ett friskare hälsotillstånd för ett sjukare hälsotillstånd, förekommer dock konsekvent under hela den modellerade tidsperioden. I tillstånd C är det bara patienter som inte svarar på behandling och således avbryter behandling som upplever degradering medan för patienter i tillstånd D kan degradering upplevas oavsett om man svarar på behandling eller ej; i vilken utsträckning degradering av motorisk förmåga förekommer i tillstånd D avhandlas i avsnittet *Degradering av motorisk förmåga i tillstånd D*.

[15] Kriteriet från HINE-2-skalan anger ingen tidsgräns, tillskillnad från kriteriet ur Bayley Scales gross motor subtest som anger att patienterna ska sitta i åtminstone 30 sekunder för att betraktas som en självständig sittare.

Andel patienter i tillstånd C som av företaget antas sluta svara på sin behandling uppgår till tre procent årligen och detta antagande har företaget baserat på ENDEAR [3]. Patienter som inte svarar på sin behandling antas i sin tur lida en årlig risk om 90 procent för degradering av sin motoriska förmåga, detta antagande baseras på forskning utförd av Swoboda et al. [4].

Fördelning av patienter mellan tillstånd A-D mellan cykel noll–åtta återfinns i tabell 13; värdena utanför parenteserna är beräknade utifrån en nämnare bestående av samtliga patienter i hälsotillstånden A-D medan värdena innanför parenteserna är beräknade utifrån en nämnare bestående av samtliga patienter oavsett tillstånd, även avlidna patienter. I bilaga 4 återfinns tabell 45 vilken beskriver fördelningen av patienter mellan samtliga hälsotillstånd under samtliga cykler.

Tabell 13. Fördelning av patienter i Spinraza-armen under cykel noll–åtta

År	Cykel	Tillstånd D (Patienter som saknar sittförmåga)	Tillstånd C (Patienter som har sittförmåga)	Tillstånd B (Patienter som har gångförmåga)	Tillstånd A (Patienter som har gångförmåga)
0,00	0	100% (100%)	0	0% (0%)	0% (0%)
0,50	1	97% (100%)	0	0% (0%)	0% (0%)
1,00	2	100% (90%)	0	0% (0%)	0% (0%)
1,50	3	51% (39%)	49% (37%)	0% (0%)	0% (0%)
2,00	4	50% (38%)	50% (37%)	0% (0%)	0% (0%)
2,50	5	50% (37%)	50% (37%)	0% (0%)	0% (0%)
3,00	6	51% (37%)	49% (36%)	0% (0%)	0% (0%)
4,00	7	2% (1%)	98% (35%)	0% (0%)	0% (0%)
5,00	8	3% (1%)	97% (34%)	0% (0%)	0% (0%)

TLV:s bedömning: HINE-2 har använts för beödmning av den motoriska förmågan att sitta självständigt i ENDEAR medan Bayley scales gross motor subtest har använts i STR1VE-US och START. TLV bedömer att det är förenat med osäkerhet att jämföra resultat från studier med olika definitioner.

TLV bedömer att resultat från SHINE, uppföljningsstudien till ENDEAR, indikerar att företaget eventuellt har underskattat behandlingseffekten av Spinraza [5]. Kraven för att räknas som en självständig sittare i SHINE är emellertid lägre än kraven som TLV tillämpar för patienter som behandlas med Zolgensma. I TLV:s känslighetsanalyser presenteras i vilken utsträckning resultaten påverkas om mängden självständiga sittare i Spinraza-armen ändras.

TLV bedömer att det är osäkert huruvida det är sannolikt att inga patienter som behandlas med Spinraza utvecklar sin motoriska förmåga under de tidsperioder som följer studerad tidsperiod. Antagandet ter sig dock inte orimligt eftersom ett motsvarande antagande tillämpas för patienter som behandlas med Zolgensma; att det ter sig rimligt att hantera dessa två behandlingsarmar lika beror på att TLV inte har identifierat data som visar att de bör hanteras olika.

TLV bedömer att det är svårt att avgöra rimligheten i företagets antagande att patienterna i Spinraza-armen lär sig att sitta i samband med att cykel två övergår till cykel tre. Anledningen till att är svårt att avgöra är att patienterna enligt studieresultat lärde sig att sitta någon gång mellan dag 183 och dag 398 och om samtliga alternativt en majoritet av patienterna lärde sig att sitta under början av detta tidsspann är det möjligt att argumentera att företaget har underskattat behandlingseffekten av Spinraza[16]. Huruvida en majoritet lärde sig att sitta i början av tidsspannet är emellertid för TLV okänt. I TLV:s känslighetsanalyser presenteras i vilken utsträckning resultaten påverkas om patienterna i Spinraza-armen lär sig att sitta i samband med att cykel ett övergår till cykel två, i stället för i samband med att cykel två övergår till cykel tre.

Vidare har företaget även eventuellt underskattat behandlingseffekten av Spinraza i och med antagandet att inga patienter som behandlas med Spinraza lär sig att gå. Visserligen har inga symtomatiska SMA typ-1 patienter från studierna ENDEAR och NURTURE uppvisat gångförmåga men utifrån läkemedlets funktion finns det inga teoretiska hinder för utveckling av gångförmåga. I TLV:s känslighetsanalyser presenteras i vilken utsträckning resultatet påverkas om en andel av patienterna i Spinraza-armen som lär sig att sitta också lär sig att gå.

Bästa understödjande behandling, BSC
Fördelning av patienter mellan tillstånd A–D för patienter som behandlas med BSC är baserad på kliniska data från tre kliniska studier: NeuroNext, PNCR, och ENDEAR [3, 6, 7]. Enligt dessa studier lär sig inga patienter som enbart behandlas med BSC varken att sitta självständigt eller att gå självständigt och således lämnar aldrig dessa patienter tillstånd D för tillstånd C; eftersom de inte når tillstånd C når de inte heller tillstånd B och A.

Dessa patienter kan dock utveckla ett behov av permanent andningshjälp, vilket betyder att de förflyttas från tillstånd D till tillstånd E, dessa övergångar avhandlas i kommande avsnitt. I bilaga 5 återfinns tabell 46 vilken beskriver av fördelningen av patienter i BSC-armen mellan samtliga hälsotillstånd under samtliga cykler.

TLV:s bedömning: Utifrån tillgängligt kunskapsunderlag är TLV:s bedömning att det är rimligt att inga patienter som enbart erhåller bästa understödjande behandling utvecklar förmågan att sitta eller gå självständigt.

[16] 365,25 genom två är lika med 182,625 vilket betyder att dag 183 är första dagen under cykel två

Degradering av motorisk förmåga i tillstånd D

Begreppet degradering av motorisk förmåga i tillstånd D åsyftar att patienter lämnar tillstånd D för tillstånd E.

Zolgensma

Förekomsten av degradering av motorisk förmåga i tillstånd D är under cykel [--] till [--] baserad på poolade EFS-data från START och STR1VE-US medan i cykel [--] och [--] är detta enbart baserat på EFS-data från START då uppföljningstiden i STR1VE-US inte sträcker sig längre än till och med cykel [--]. Förekomsten av motorisk degradering i cykel [--] har uppskattats via parametrisk extrapolering[17]. I cyklerna därefter har sannolikheten för degradering av motorisk förmåga antagits korrespondera med motsvarande sannolikhet för patienter i BSC-armen vilket renderar i att från och med cykel [--] förekommer inga fall av degradering av motorisk förmåga i tillstånd D vilket i sin tur beror på att tillämpad mortalitetsrisk i tillstånd D från och med cykel [--] uppgår till 100 procent.

Tabell 14. Patienter i Zolgensma-armen i tillstånd D som upplever degradering av sin motoriska förmåga

ÅR	Cykel	Andel patienter i Zolgensma-armen i tillstånd D som upplever degradering av sin motoriska förmåga
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	0%

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är konservativt att från och med cykel [--] modellera förekomsten av degradering av motorisk förmåga för patienter i Zolgensma-armen efter motsvarande händelseförlopp för patienter som enbart erhåller behandling med BSC. Visserligen leder det till att den cykliska risken för motorisk degradering är noll procent från och med cykel [--] men som tidigare nämnts beror det i sin tur på att från och med cykel [--] uppgår mortalitetsrisken per cykel i tillstånd D till 100 procent.

Spinraza

För patienter som står på behandling med Spinraza är degradering av motorisk förmåga under cykel [--] till [--] modellerat efter EFS-data från ENDEAR[18]. Efter att de [--] inledande cyklerna har passerat antas risken för degradering av motorisk förmåga i tillstånd D för patienter i Spinraza-armen som står på behandling korrespondera med motsvarande risk för samtliga patienter i BSC-armen. Detta renderar i att från och med cykel [--] förekommer ingen degradering av motorisk förmåga i tillstånd D vilket i sin tur dock beror på att mortalitetsrisken i tillstånd D uppgår till 100 procent per cykel.

Övergångssannolikheterna som beskriver förekomsten av degradering av motorisk förmåga i tillstånd D för patienter i Spinraza-armen som står på behandling återfinns i tabell 15.

[17] Den parametriska fördelning som använts är Weibull.
[18] Data från ENDEAR sträcker sig egentligen endast till och med cykel [--] och företaget har antagit att datat sträcker sig till och med cykel sex och att inga fall av motorisk degradering förekommer under cykel [--], [--], och [--].

Tabell 15. Patienter i Spinraza-armen i tillstånd D som svarar på behandling upplever degradering av sin motoriska förmåga

År	Cykel	Andel patienter i Spinraza-armen i tillstånd D som svarar på behandling men upplever degradering av sin motoriska förmåga
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	0%

För patienter som inte svarar på behandling och som således har avbrutit behandling antas risken för motorisk degradering uppgå till 90 procent årligen. Denna risk fortlöper emellertid endast fram till och med cykel [--] eftersom mortalitetsrisken per cykel därefter uppgår till 100 procent. Andelen som slutar svara på behandling uppgår, i likhet med tillstånd C, till tre procent årligen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer det rimligt att från och med cykel [--] (år [--]) modellera förekomsten av degradering av motorisk förmåga hos patienter i Spinraza-armen efter förekomsten av motsvarande händelseförlopp hos patienter i BSC-armen eftersom samma metod tillämpas för patienter i Zolgensma-armen; att det är rimligt beror på att TLV inte har identifierat data som visar att de två behandlingsarmarna bör hanteras olika. Även om tillämpad metod ter sig rimlig riskerar den att skapa viss skevhet i modellen, och dess resultat, då patienter i Zolgensma-armen och Spinraza-armen spenderar olika lång tid i tillstånd D.

BSC

I vilken utsträckning patienter i BSC-armen upplever degradering av motorisk förmåga i tillstånd D är baserat på EFS-data[19] från studien NeuroNext natural history trial (Neuronext) [6]. Då uppföljningsperioden i NeuroNext, 24 månader, inte omfattar hela modellens tidshorisont har företaget extrapolerat sina data med hjälp av en Weibullfördelning vilken har valts då den enligt företaget genererar den mest rimliga EFS-kurvan ur ett kliniskt perspektiv[20].

Uppskattad EFS-kurva tillämpas ej direkt i modellen utan används för att uppskatta övergångsannolikheter[21], se tabell 16, vilka är de parametrar som styr i vilken utsträckning degradering av motorisk förmåga i tillstånd D för patienter i BSC-armen förekommer.

[19] EFS är en förkortning för Event free survival

[20] Företaget har tillämpat en two-piece metod vilket betyder att initialt tillämpas KM-estimaten och extrapolerad kurva tar vid först när KM-estimat saknas. I detta fall omfattar KM-estimaten 24 månader.

[21] För att med hjälp av kurvan uppskatta övergångssannolikheter använder företaget formeln: $TP(t,u) = 1 - S(t)/(S(t-u)$. TP = övergångssannolikhet, t = cykel, u = t-1

Tabell 16. Patienter i BSC-armen i tillstånd D som upplever degradering av sin motoriska förmåga

År	Cykel	Andel patienter i Zolgensma-armen i tillstånd D som upplever degradering av sin motoriska förmåga
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	0,00%

Anledningen till att motorisk degradering inte förekommer efter cykel [--] är att från och med cykel [--] uppgår den cykliska mortalitetsrisken i tillstånd D till 100 procent.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är osäkert huruvida det är rimligt att extrapolera EFS-datat med hjälp av en Weibullfördelning. Trots detta extrapoleras EFS i TLV:s scenarioanalyser med hjälp av en Weibullfördelning då ingen annan extrapoleringsfördelning ter sig uppenbart mer rimlig.

Total överlevnad (OS) – tillstånd E

I tillstånd E antas, av företaget, sannolikheten för mortalitet vara densamma för samtliga patienter oberoende av vilken behandlingsarm de tillhör. Överlevnaden är baserad på en observationsstudie från Italien vars författare har studerat långtidsöverlevnaden hos patienter med SMA typ 1 [8]; uppföljningstiden omfattar 16 år. Patienter i denna studie har antingen behandlats med trakeostomi eller icke invasiv ventilering och överlevnaden skiljer sig markant beroende på behandling. Företaget har därför, med hjälp av utlåtanden från kliniska experter, uppskattat hur många som behandlas med trakeostomi (5 procent) respektive icke invasiv ventilering (95 procent) i Sverige.

Företaget extrapolerar sina data för patienter som behandlas med trakeostomi respektive icke-invasiv ventilering med hjälp av en Gompertzfördelning respektive en exponentialfördelning och utifrån dessa två kurvor uppskattats en gemensam OS-kurva för hela patientpopulationen där varje punkt utgör ett viktat medelvärde; vikterna är baserade på hur stor andel som enligt företagets bedömning erhåller respektive behandling, trakeotomi eller icke-invasiv ventilering.

Efter att 16 år har passerat frångår företaget extrapolerade kurvor och antar i stället att samtliga patienter avlider inom ett år. Således väljer företaget att inte extrapolera sina data bortom den tidsperiod som insamlat data omfattar.

Uppskattad OS-kurva används inte direkt i modellen, i stället används OS-kurvan för att uppskatta övergångssannolikheter. Tillämpade övergångssannolikheter återfinns i tabell 17.

Tabell 17. Mortalitetsrisk i tillstånd E

År	Cykel	Mortalitetsrisk i tillstånd E
0,00	0	[--]
0,50	1	[--]
1,00	2	[--]
1,50	3	[--]
2,00	4	[--]
2,50	5	[--]
3,00	6	[--]
4,00	7	[--]
5,00	8	[--]
6,00	9	[--]
7,00	10	[--]
8,00	11	[--]
9,00	12	[--]
10,00	13	[--]
11,00	14	[--]
12,00	15	[--]
13,00	16	[--]
14,00	17	[--]
15,00	18	[--]
16,00	19	[--]
17+	20+	100%

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företaget sannolikt överskattat mortalitetsrisken för patienter i behov av permanent andningshjälp i en nutida svensk vårdkontext. Detta då studien utförd av Gregoretti *et al.* genomfördes mellan 1992–2010 och enligt TLV:s kliniska experter har vården förbättrats sedan dess. TLV har emellertid inte identifierat en mer relevant datakälla och överlevnaden för dessa patienter i TLV:s analyser baseras också på studien utförd av Gregoretti et al. Avseende extrapoleringsfördelningar har TLV svårt att avgöra huruvida företaget valt de mest rimliga fördelningarna men de har valt de fördelningar, Gompertz respektive exponential, vilka genererar högst kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår och således ser TLV ingen anledning att korrigera dessa. I TLV:s känslighetsanalyser presenteras i vilken utsträckning resultat påverkas ifall mortalitetsrisken för patienter i behov av permanent andningshjälp sänks; resultaten från dessa känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår sjunker om mortalitetsrisken i hälsotillstånd E sjunker.

Avseende andel patienter som behandlas med icke invasiv ventilering respektive trakeostomi är TLV:s bedömning att företaget eventuellt har överskattat andel patenter som behandlas med trakeostomi då TLV genom kommunikation med sina kliniska experter kommit fram till att det är synnerligen ovanligt att symptomatiska SMA typ 1-patienter i en svensk vårdkontext erhåller behandling med trakeostomi. Resultaten påverkas emellertid endast marginellt om samtliga patienter, i stället för 95 procent, erhåller icke invasiv ventilering och således anser TLV att det saknas skäl att ändra företetagets antagande kring dessa patienters fördelning mellan icke invasiv ventilering och trakeostomi.

Total överlevnad (OS) – tillstånd D

Zolgensma

För patienter i Zolgensma-armen är OS i tillstånd D baserat på poolade KM-estimat från START och STR1VE-US under cykel [--] till [--] medan i cykel [--] och [--] är OS enbart baserat på data från START då uppföljningstiden i STR1VE-US inte sträcker sig längre än till och med cykel [--]. OS i cykel [--] har uppskattats via parametrisk extrapolering med hjälp av en Weibullfördelning. I cyklerna därefter antas OS i Zolgensma-armen korrespondera med OS för BSC-armen, vilket renderar i att från och med cykel [--] är mortalitetsrisken per cykel 100 procent.

Uppskattad OS-kurva används inte direkt i modellen, i stället används OS-kurvan för att uppskatta övergångssannolikheter. Tillämpade övergångssannolikheter återfinns i tabell 18.

Tabell 18. Mortalitetsrisk i tillstånd D i Zolgensma-armen

År	Cykel	Mortalitetsrisk i tillstånd D
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	100,00%

TLV:s bedömning: Att från och med cykel [--] modellera överlevnaden för patienter i Zolgensma-armen efter överlevnaden hos patienter som behandlas med BSC är enligt TLV:s bedömning en konservativ uppskattning av överlevnaden hos dessa patienter.

Spinraza

För Spinraza-armen är OS i tillstånd D baserat på KM-estimat från ENDEAR under cyklerna [--] till [--]. Estimaten från ENDEAR sträcker sig egentligen bara mellan cyklerna [--] till [--] men företaget har antagit att OS under cykel [--], [--], och [--] korresponderar med OS under cykel [--]. Under resterande cykler antas OS i Spinraza-armen stämma överens med OS i BSC-armen. Att tillämpa data från BSC-armen renderar i att från och med cykel [--] uppgår den cykliska mortalitetsrisken till 100 procent.

Uppskattad OS-kurva används inte direkt i modellen, i stället används OS-kurvan för att uppskatta övergångssannolikheter. Tillämpade övergångssannolikheter återfinns i tabell 19.

Tabell 19. Mortalitetsrisk i tillstånd D i Spinraza-armen

År	Cykel	Mortalitetsrisk i tillstånd D
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	100,00%

TLV:s bedömning: Att från och med cykel [--] modellera överlevnaden för patienter i Spinraza-armen efter överlevnaden hos patienter som behandlas med BSC ter sig enligt TLV:s bedömning rimligt eftersom samma antagande tillämpas för patienter i Zolgensma-armen; att det ter sig rimligt att hantera dessa två behandlingsarmar lika beror på att TLV inte har identifierat data som visar att de bör hanteras olika. Även om tillämpad metod ter sig rimlig riskerar den att skapa viss skevhet i modellen, och dess resultat, då patienter i Zolgensma-armen och Spinraza-armen spenderar olika lång tid i tillstånd D.

BSC
För BSC-armen är OS i tillstånd D baserat på KM-estimat från studien NeuroNext [6]. Eftersom uppföljningstiden i NeuroNext omfattar 24 månader medan tidshorisonten i modellen är betydligt längre har företaget extrapolerat sina data via parametrisk metod; fördelningen som använts är Weibull. Extrapoleringen är genomförd utifrån förutsättningen att den cykliska mortalitetsrisken ska uppgå till 100 procent från och med att [--] år har passerat sedan behandlingsstart, oavsett vilken extrapoleringsfördelning som tillämpas[22].

Extrapolerad OS-kurva används inte direkt i modellen, i stället används OS-kurvan för att uppskatta övergångssannolikheter. Tillämpade övergångssannolikheter återfinns i tabell 20.

Tabell 20. Mortalitetsrisk i tillstånd D i BSC-armen

År	Cykel	Mortalitetsrisk i tillstånd D
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	100%

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är osäkert huruvida det är rimligt att extrapolera OS för patienter i BSC-armen i tillstånd D utifrån förutsättningen att mortalitetsrisken ska uppgå till 100 procent från och med att [--] år ([--] cykler) har passerat. Att tvinga mortalitetsrisken till hundra procent efter att [--] år har passerat är emellertid att betrakta som ett konservativt modelleringsbeslut eftersom kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår sjunker[23] om OS för BSC-armen i tillstånd D extrapoleras utan förutsättningen att mortalitetsrisken ska vara 100 procent vid en viss tidpunkt, till exempel [--] år.

Total överlevnad (OS) – tillstånd C, B, och A
OS i tillstånd C, B, och A har av företaget antagits vara oberoende av behandling, med undantag för cykel noll–fem. Som tidigare nämnts är det endast patienter som behandlas med antingen Zolgensma eller Spinraza som kan nå tillstånd C och endast patienter som behandlas med Zolgensma som kan uppnå tillstånd B respektive tillstånd A.

Överlevnaden i tillstånd C är baserat på en studie som följer patienter med SMA typ 2, det vill säga patienter med mindre allvarlig prognos jämfört med de patienter som studeras i modellen. Studien är en prospektiv observationsstudie med en uppföljningstid om 52 år [9]. KM-estimat från studien extrapoleras med hjälp av en generalized-gamma-fördelning. Uppskattad överlevnadskurva används inte direkt i modellen, i stället används den för att beräkna övergångssannolikheter.

[23] I jämförelsen med Spinraza. I jämförelsen med BSC leder detta förande i stället till att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår ökar.

I Zolgensma-armen tillämpas inte beräknade övergångssannolikheter under cyklerna noll till fem med anledning av att ingen patient i varken STR1VE-US eller START dog som uppnådde förmågan att sitta självständigt dog under de inledande sex cyklerna. Övergångssannolikheterna som används i modellen för att modellera frekvensen av mortalitet i tillstånd C återfinns i tabell 47, se bilaga 6.

För patienter i tillstånd A och B är OS modellerat efter överlevnaden i normalpopulationen[24]. Företaget menar således att utveckling av gångförmåga indikerar att dessa patienter inte längre lever med förhöjd risk för mortalitet. Detta är ett rimligt antagande enligt företaget eftersom studien som används för att modellera överlevnaden i hälsotillstånd C även visar att för patienter med SMA typ 3 är mortalitetsrisken i nivå med mortalitetsrisken hos normalpopulationen [9].

Anledningen till att företaget finner det rimligt att basera överlevnaden i tillstånd C på en studie vars population består av patienter med SMA typ 2 samt att överlevnaden i tillstånd B och A baseras på överlevnaden hos normalbefolkningen är att företaget menar att utveckling av motorisk förmåga korrelerar med överlevnad.

[24] Företaget har emellertid antagit att ingen patient avlider under de inledande fem cyklerna med hänvisning till STR1VE-US och START.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antaganden kring överlevnad i hälsotillstånd C, B, och A omfattas av hög osäkerhet. TLV delar företagets bedömning att utveckling av motorisk förmåga bör ha en positiv korrelation med överlevnad men det betyder inte nödvändigtvis att mortalitetsrisken för patienter i hälsotillstånd C korresponderar med mortalitetsrisken för patienter födda med SMA typ-2 och det betyder inte heller att mortalitetsrisken för patienter i hälsotillstånd B och A överensstämmer med mortalitetsrisken hos normalpopulationen. Vidare, ifall patienter behandlade med Zolgensma eller Spinraza med SMA typ-1 som lär sig att sitta självständigt omfattas av samma mortalitetsrisk som patienter födda med SMA typ-2 har företaget sannolikt överskattat mortalitetsrisken hos patienter som befinner sig i hälsotillstånd C då studien genomförd av Zerres *et al.* är baserad på äldre data och enligt TLV:s kliniska experter har överlevnaden för SMA typ-2 patienter förbättrats sedan dess, exempelvis på grund av att det i dagsläget finns aktiva behandlingar.

Den huvudsakliga osäkerheten berör emellertid beständigheten av behandlingseffekten av Zolgensma. Företaget har antagit en livslång behandlingseffekt vilket är teoretiskt möjligt men huruvida det stämmer i praktiken är inte möjligt att fastställa eftersom Zolgensma är en ny behandling vilket betyder att uppföljningstiden för patienter behandlade med Zolgensma är begränsad. Med anledning av detta antar TLV i samtliga av sina scenarion förutom ett att behandlingseffekten börjar avta efter en viss tidpunkt (cykel x-1), efter tio, 15, 20, 25, och 30 år[25]; vilket i TLV:s scenarion betyder att patienterna i Zolgensma-armen som befinner sig i hälsotillstånd A lider en årlig risk om 100 procent för motorisk degradering och att patienter i Zolgensma-armen som befinner sig i hälsotillstånd C och B lider en årlig risk om 50 procent för motorisk degradering; Dessa antaganden renderar i att behandlingseffekten avtar under ungefär en femårsperiod i scenariot där behandlingseffekten börjar avta efter tio år[26]. Vidare antar TLV att mortalitetsrisken respektive risken för motorisk degradering för patienter som hamnar i tillstånd D i cykel x på grund av motorisk degradering korresponderar med motsvarande risker för patienter i BSC-armen som under cykel ett befann sig i tillstånd D. TLV korrigerar även mortalitetsrisken i tillstånd E för patienter i Zolgensma-armen som upplever motoriskdegradering, under cykel x korresponderar mortalitetsrisken i tillstånd E för dessa patienter med mortalitetsrisken för patienter i BSC-armen som under cykel ett befann sig hälsotillstånd E.

I känslighetsanalyser undersöker TLV i vilken utsträckning resultaten påverkas ifall mortalitetsrisken i tillstånd C, B, och A är såväl lägre som högre än i TLV:s scenarioanalyser.

Avseende extrapolering av överlevnadsdata i tillstånd C bedömer TLV att det är osäkert huruvida extrapolering med hjälp av en generalized-gamma-fördelning är mer rimlig än extrapolering med någon annan fördelning. I TLV:s känslighetsanalyser presenteras i vilken utsträckning resultatet påverkas om andra fördelningar tillämpas.

[25] Att effekten börjar avta efter exempelvis tio år betyder att de första patienterna som förflyttas på grund av behandlingseffekten avtar gör det i samband med att år tio övergår till år elva.
[26] Företaget har föreslagit att TLV ska anta att behandlingseffekten avtar med betydligt lägre takt. För information om företagets förslag samt varför TLV väljer att inte tillämpa företagets förslag se bilaga 9. I vilken utsträckning TLV:s resultat hade påverkats om TLV tillämpat företagets förslag presenteras i en av TLV:s känslighetsanalyser.

Hälsorelaterad livskvalitet

Inom ramen för START och STR1VE-US uppmättes inte patienternas livskvalitet och således tillämpar företaget nyttovikter baserade på externa källor. Företaget tillämpar tillståndsspecifika och behandlingsspecifika nyttovikter. Avseende behandlingsspecifika nyttovikter antar företaget att patienter som har behandlats med Zolgensma eller Spinraza erhåller högre livskvalitet i tillstånd D och tillstånd C jämfört med patienter som behandlas med BSC eller har avbrutit behandling med Spinraza; utifrån företagets antaganden är det ingen patient i BSC-armen som lär sig att sitta och således uppnår hälsotillstånd C. Nyttovikterna som företaget tillämpar för hälsotillstånd E, D, och C återfinns i tabell 21 medan nyttovikterna som tillämpas för hälsotillstånd B och A återfinns i tabell 48, se bilaga 7. Nyttovikterna för tillstånd B och A är baserade på livskvaliteten hos normalbefolkningen.

Modellen tar inte hänsyn till att patienter som behandlas med Spinraza eventuellt upplever försämrad livskvalitet i samband med administrering av läkemedlet. Administrering av Spinraza görs med upprepade lumbalpunktioner vilket företaget menar har en negativ inverkan på patienters livskvalitet.

Tabell 21. Tillämpade nyttovikter i hälsotillstånd E-C

Tillstånd	Nyttovikter	Källa	Kommentar
E	[--]	Antagande[27]	Enligt företaget menar NICE att livskvaliteten för patienter i tillstånd E bör vara sämre jämfört med patienter i tillstånd D.
D (för patienter i BSC-armen samt de i Spinraza-armen som avbrutit behandling)	0,19	[10][28]	Har enligt företaget använts av Institute for Clinical and Economic Review
D (för patienter i Zolgensma-armen samt patienter i Spinraza-armen som inte avbrutit behandling)	0,29[29]	[10]	Företaget menar att patienter som erhåller aktiv behandling utvecklar interim milstolpar i högre utsträckning än patienter som erhåller BSC vilket kan representeras av en högre nyttovikt
C (för patienter i Spinraza-armen som avbrutit behandling)	0,60	[10, 11][30]	Har, enligt företaget, använts av NICE i deras utvärdering av Spinraza
C (för patienter i Zolgensma-armen samt patienter i Spinraza-armen som inte avbrutit behandling)	0,65[31]	[10, 11]	Företaget menar att patienter som erhåller aktiv behandling utvecklar interim milstolpar i högre utsträckning än patienter som har avbrutit behandling med Spinraza vilket kan representeras av en högre nyttovikt

[27] Antagandet är enligt företaget baserat på expertutlåtanden som Evidence Review Group hos NICE inhämtat.
[28] Nyttovikterna i denna studie är baserade på EQ-5D-3L. Det är emellertid inte patienterna själva som besvarat formuläret utan deras vårdnadshavare och antalet respondenter var sju till antalet.
[29] Nyttovikten är ett resultat av att företaget har adderat 0,1 till nyttovikten som används för patienter som befinner sig i tillstånd D men som endast erhåller behandling med BSC alternativt har avbrutit behandling med Spinraza; Att det är rimligt, enligt företaget, att addera 0,1 är baserat på refererad källa.
[30] Nyttovikten är inte baserad på EQ-5D-3L eller liknande frågeformulär i stället har kliniska experter blivit ombedda att uppskatta livskvaliteten för patienter med SMA typ 1
[31] Nyttovikten är ett resultat av att företaget har adderat 0,05 till nyttovikten som används för patienter som befinner sig i tillstånd D men som endast erhåller behandling med BSC-alternativt har avbrutit behandling med Spinraza; Att det är rimligt, enligt företaget, att addera 0,05 är baserat på refererad källa.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets tillämpade nyttovikter omfattas av hög osäkerhet. Skälen till denna bedömning skiljer sig åt beroende på nyttovikt.

Nyttovikten för tillstånd E ter sig ur ett teoretiskt perspektiv rimlig då livskvaliteten för patienter med behov av permanent andningshjälp rimligtvis bör vara väldigt låg. Samtidigt är det svårt att veta huruvida livskvaliteten bör vara [---] och inte till exempel 0,05 och att nyttovikten i företagets analys antar värdet noll är baserat på ett antagande som inte är validerat med hjälp data. I TLV:s scenarion antas livskvaliteten för patienter i hälsotillstånd E korrespondera med noll och i vilken utsträckning resultatet påverkas av att livskvaliteten för dessa patienter är något större än noll presenteras i TLV:s känslighetsanalyser.

Nyttovikten om 0,19 som tillämpas för vissa patienter i hälsotillstånd D ter sig teoretiskt rimlig och är till skillnad från nyttovikten som tillämpas för patienter i tillstånd E baserad på EQ-5D-3L. Dataunderlaget är dock tunt då det är baserat på sju respondenter och det är inte patienterna själva utan deras föräldrar som besvarat frågorna. Trots osäkerheterna som omgärdar nyttovikten tillämpar TLV samma nyttovikt i sina scenarion då TLV saknar information om vilket annat värde nyttovikten skulle anta. Att patienter som har behandlats med Zolgensma eller som behandlas med Spinraza uppnår en livskvalitet om 0,29, i stället för 0,19, i hälsotillstånd D ter sig enligt TLV:s bedömning rimligt eftersom modellen annars inte beaktar utveckling av interimförmågor, till exempel krypförmåga då modellen inte innefattar ett sådant hälsotillstånd. I TLV:s känslighetsanalyser presenteras i vilken utsträckning resultaten påverkas ifall samtliga patienter i tillstånd D har en nyttovikt om 0,19.

Nyttovikten om 0,60 som tillämpas för vissa patienter i hälsotillstånd C ter sig teoretiskt rimlig då förmågan att kunna sitta självständigt rimligtvis bör ha markant positiv inverkan på patienters livskvalitet; att nyttovikten inte är baserad på data utan uppskattningar från kliniska experter bidrar dock till osäkerhet men i brist på bättre alternativ tillämpas denna nyttovikt även av TLV. Patienter i hälsotillstånd C lever förhållandevis länge, över femtio år i företagets grundscenario, och det faktum att nyttovikten ej åldersjusterats bedömer TLV som en brist. I TLV:s känslighetsanalyser tillämpas lägre nyttovikter, delvis för att ta höjd för åldersjustering. Vidare antar TLV, i likhet med företaget, att patienter som har behandlats med Zolgensma eller som behandlas med Spinraza har högre livskvalitet (0,65) än patienter i tillstånd C som har avbrutit behandling med Spinraza (0,60). I TLV:s känslighetsanalyser presenteras i vilken utsträckning resultatet påverkas om samtliga patienter i hälsotillstånd C har en livskvalitet som korresponderar med en nyttovikt om 0,60.

För patienter i hälsotillstånd A och B bedömer TLV att företaget eventuellt har överskattat livskvaliteten. Att patienter initialt lär sig att gå innebär inte nödvändigtvis att deras motoriska förmåga under hela livet kommer korrespondera med normalpopulationens. Trots detta tillämpas i TLV:s scenarioanalyser samma nyttovikter som i företagets grundscenario, med anledning av att utifrån tillgänglig information är det svårt att utröna vad livskvaliteten hos dessa patienter annars skulle vara. I TLV:s känslighetsanalyser varieras livskvaliteten hos dessa patienter.

I samband med att behandlingseffekten av Zolgensma upphör, enligt antagande från TLV, och patienter i Zolgensma-armen som befinner sig i tillstånden B-A förflyttas till tillstånd D erhåller dessa patienter nyttovikten 0,19.

3.4.2 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader för läkemedlet

Zolgensma är en engångsbehandling som administreras via intravenös infusion. En förpackning motsvarar en behandling och företagets pris för en förpackning är 20 726 870 kronor. Utöver läkemedelskostnader uppstår även andra kostnader i samband med behandling, administreringskostnader, kostnader för diagnostiseringstestet anti-AVV9, samt kostnader för prednisolon. Prednisolon ges i samband med Zolgensma för att dämpa immunresponsen mot läkemedlet.

Administreringskostnaderna är baserade på uppgifter från södra sjukvårdsregionens prislista för 2020 och har uppskattats till 4051 kronor. Kostnaderna för diagnostestet är baserade på uppgifter från Region Skåne och har beräknats till 135 kronor. Kostnaderna för prednisolon är baserat på fastställt pris (AUP) för Prednisolon Actavis vilket uppgår till 161 kronor. Sammantaget, inklusive läkemedelskostnader, innebär detta kostnader om 20 731 217 kronor.

Spinraza är en kontinuerlig behandling som administreras via intravenös infusion. Initialt tillförs patienten Spinraza dag 1, 15, 29, och 64. Därefter sker läkemedelstillförsel var fjärde månad. Enligt företagets beräkningar renderar detta i att läkemedelstillförsel sker under ett tillfälle under cykel noll, tre tillfällen under cykel ett, två tillfällen under cykel två, 1,5 tillfällen per cykel under cyklerna tre–sex, och tre tillfällen per cykel under resterande cykler. Innehållet i en förpackning motsvarar en behandling och företaget har antagit att kostnaden för en förpackning uppgår till 800 757 kronor vilket korresponderar med försäljningspriset hos apoteket.se. Utöver läkemedelskostnader har företaget antagit att behandling med Spinraza är förknippad med administreringskostnader vilka uppgår till 5186 kronor per behandlingstillfälle enligt företagets beräkningar. Företagets beräkningar är baserade på uppgifter från Södra sjukvårds-regionens prislista för 2020. Företaget har i sitt grundscenario valt att inte inkludera vissa administreringskostnader till exempel kostnader för bilddiagnostik och narkos.

Antal patienter som behandlas med Spinraza under respektive tidsperiod är modellerat efter mängden patienter i tillstånd E, D, och C som står på behandling. Till en början, i den inledande cykeln (cykel noll), står samtliga patienter i Spinraza-armen på behandling; därefter är det en andel av patienterna som avbryter behandling under respektive cykel; i tillstånd D och tillstånd C är det årligen tre procent av patienterna[32] som avbryter behandling; i tillstånd E är sannolikheten för att avbryta behandling 100 procent per cykel vilket är i linje med NT-rådets rekommendation för behandling med Spinraza[33].

[32] Tre procent av patienterna som behandlas

[33] Enligt NT-rådets rekommendation för Spinraza ska behandling avbrytas om en patient är respiratorberoende mer än 16 timmar per dag 21 dagar i rad utan samtidig infektion.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets modelleringsbeslut att inte beakta vissa administreringskostnader som behandling med Spinraza genererar ter sig konservativt. Vidare bedömer TLV att med avseende på kostnader bidrar det till osäkerhet i analysen att Zolgensma är en engångsbehandling medan Spinraza är en kontinuerlig behandling. Detta bidrar till osäkerhet eftersom modellen utgår från att priset på såväl Zolgensma som Spinraza är konstant över tid för patienter som påbörjat sin behandling vilket stämmer för Zolgensma men inte nödvändigtvis för Spinraza eftersom det är en kontinuerlig behandling. Trots detta bedömer TLV att det ter sig rimligt att tillämpa ett konstant pris för Spinraza eftersom prisutvecklingen för Spinraza inte är känd. I TLV:s känslighetsanalyser presenteras i vilken omfattning resultatet påverkas om priset på Spinraza förändras över tid.

Avseende pris på Spinraza baserar TLV, likt företaget, sina analyser på försäljningspriset hos apoteket.se. Spinraza omfattas av ett avtalat pris men detta pris är inte känt av TLV.

I enlighet med resultat från uppföljningsstudien till START bedömer TLV att patienter som har behandlats med Zolgensma eventuellt kommer behandlas med Spinraza. Utifrån tillgängliga data är det emellertid inte möjligt att utröna hur motorisk förmåga för patienter i Zolgensma-armen kommer påverkas av behandling med Spinraza. Med anledning av detta har TLV inte möjlighet att modellera ett scenario där vissa patienter i Zolgensma-armen erhåller behandling med Spinraza och således uppbär kostnader för Spinraza.

Vårdkostnader och resursutnyttjande

Kostnader för behandling av biverkningar

Förekomsten av biverkningar antas av företaget vara ringa såväl vid behandling med Zolgensma som med Spinraza; denna bedömning är baserad på information från START och ENDEAR. Med anledning av detta inkluderar företaget inte kostnader för behandling av biverkningar i sin analys.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antagande eventuellt ter sig rimligt på kort sikt. Studieresultaten indikerar inte på några allvarliga biverkningar men EMA:s säkerhetskommitté PRAC har nyligen utfärdat en varning för att trombotisk mikroangiopati (ett akut och livshotande tillstånd som kännetecknas av trombocytopeni, hemolytisk anemi och akut njurskada) kan uppstå efter administrering av Zolgensma.

Den långsiktiga biverkningsprofilen är emellertid okänd vilket betyder att huruvida företagets antagande är rimligt eller ej på lång sikt är osäkert.

Övriga sjukvårdskostnader

Utöver läkemedelskostnader, kostnader för administrering av läkemedel samt kostnader för behandling av biverkningar har företaget även inkluderat kostnader för andra vårdåtgärder, till exempel sjukhusvistelser, vilka av TLV benämns som övriga sjukvårdsåtgärder.

Frekvensen av konsumtion av respektive vårdåtgärd är baserat på antaganden. I de flesta fall har företaget fått dessa antaganden validerade av kliniska experter; en majoritet av antagandena som har validerats av experter har validerats av experter verksamma i Sverige men ett fåtal antaganden har validerats av experter verksamma i England. Kostnaderna för de olika vårdåtgärderna är baserade på flera olika källor, till exempel Södra Sjukvårdsregionen prislista för 2020, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, och NICE[34].

Övriga sjukvårdsåtgärder har av företaget inte antagits vara behandlingsspecifika vilket betyder att konsumtionen är densamma oavsett behandlingsarm. Tillämpade kostnader för respektive vårdåtgärd per cykel per patient återfinns i tabell 22 respektive tabell 23. I tabell 22

[34] National Institute Of Clinical Ecellence vilket är HTA-myndigheten i England.

återfinns kostnaderna för cyklerna ett-sex och dessa kostnader är hälften så stora som kostnaderna som återfinns i tabell 23 eftersom dessa cykler är hälften så långa som övriga cykler, ett halvår i stället för ett år.

Övriga sjukvårdsåtgärder korresponderar med bästa understödjande behandling (BSC). Vårdåtgärderna som återfinns i tabell 22 och 23 är således den enda behandling patienter i BSC-armen erhåller medan patienter i Zolgensma- respektive Spinraza-armen erhåller denna behandling i kombination med antingen Zolgensma eller Spinraza.

Tabell 22. Övriga sjukvårdskostnader cykel 1–6

Rutinvårds-åtgärd	Kostnader per patient per rutinvårdsåtgärd per cykel			
	Hälsotillstånd E (Patienter med permanent behov av andningshjälp)	Hälsotillstånd D (Patienter som saknar sittförmåga)	Hälsotillstånd C (Patienter som har sittförmåga)	Hälsotillstånd B-A (Patienter som har gångförmåga)
Läkemedels-tillförsel	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Medicinska tester	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Sjukvårdsbesök	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Sjukhus-inläggning	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Akutvård	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Sjukvårds-material	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Totalt	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Tabell 23. Övriga sjukvårdskostnader cykel 7–103

Rutinvårds-åtgärd	Kostnader per patient per rutinvårdsåtgärd per cykel			
	Hälsotillstånd E (Patienter med permanent behov av andningshjälp)	Hälsotillstånd D (Patienter som saknar sittförmåga)	Hälsotillstånd C (Patienter som har sittförmåga)	Hälsotillstånd B-A (Patienter som har gångförmåga)
Läkemedels-tillförsel	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Medicinska tester	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Sjukvårdsbesök	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Sjukhus-inläggning	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Akutvård	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Sjukvårds-material	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Totalt	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

TLV:s bedömning: TLV bedömer att omfattningen av övrig sjukvård och kostnaderna som genereras av denna sjukvård eventuellt ter sig rimlig då inga uppenbart relevanta vårdåtgärder verkar saknas samtidigt som icke uppenbart irrelevanta vårdåtgärder verkar ha inkluderats. I TLV:s känslighetsanalyser presenteras i vilken utsträckning resultatet påverkas om dessa kostnader korrigeras.

Indirekta kostnader

Indirekta kostnader beaktas inte i företagets grundscenario. I känslighetsanalyser beaktas emellertid såväl vårdnadshavares som patienters produktivitetsförluster.

3.5 Kostnadsminimeringsanalys för presymtomatiska patienter och symtomatiska patienter med SMA typ 2 eller 3 där Zolgensma+BSC jämförs med Spinraza+BSC

Företagets kostnadsminimeringsanalys omfattar presymptomatiska patienter oavsett om de har SMA typ 1, 2, eller 3 samt symptomatiska patienter med SMA typ 2 och 3. Analysen utgår från att Zolgensma och Spinraza har jämförbar klinisk effekt för dessa patienter.

Zolgensma är en engångsbehandling och företaget har uppskattat att denna behandling kostar 20 731 217 kronor varav 20 726 870 kronor utgörs av läkemedelskostnader. Övriga kostnader består av administreringskostnader (4051 kronor) samt kostnader för Anti-AAV9 diagnostest (135 kronor) och prednisolon (161 kronor). Kostnaderna för administrering av Zolgensma är baserade på uppgifter från Södra sjukvårdsregionens prislista för 2020; kostnaderna för Anti-AAVG9 diagnostestet är baserade på uppgifter från Region Skåne medan kostnaderna för prednisolon är baserat på fastställt pris (AUP) för Prednisolon Actavis.

Spinraza är en kontinuerlig behandling och till en början administreras patienter fyra laddningsdoser på dag 0, 14, 28, och 63. Därefter administreras patienter en underhållsdos var fjärde månad. Företaget uppskattar att detta renderar i att under det första behandlingsåret administreras patienter sex doser och därefter 3 doser per år. Rekommenderad dos per behandlingstillfälle är 12 mg vilket motsvarar innehållet i en förpackning. Företaget antar att en förpackning Spinraza kostar 800 757 kronor vilket motsvarar försäljningspriset hos apoteket.se. Spinraza administreras som intravenös infusion och företaget har uppskattat att kostnaden för administrering uppgår till 5 186 kronor per tillfälle. Kostnaden för administrering av Spinraza är baserad på uppgifter från Södra sjukvårdsregionens prislista för 2020.

I likhet med kostnadsnyttoanalysen tillämpas en årlig diskonteringsränta om tre procent.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets kostnadsminimeringsanalys har begränsad relevans eftersom den förutsätter att behandlingseffekten mellan Zolgensma och Spinraza är jämförbar och utifrån kunskapsunderlaget som företaget har tillhandahållit kan TLV för dessa två patientgrupper inte dra några slutsatser kring relativ behandlingseffekt mellan Zolgensma och Spinraza. Eftersom TLV inte har möjlighet att utröna relativ effekt har TLV inte heller möjlighet att presentera egna hälsoekonomiska analyser för dessa två patientgrupper.

Att företagets angivna pris på Spinraza korresponderar med försäljningspriset hos apoteket.se bedömer TLV som rimligt. Visserligen omfattas Spinraza av ett avtalat pris men detta pris är inte känt av TLV

4 Resultat

4.4 Resultat – kostnadsnyttoanalys för symtomatiska patienter med SMA typ 1 (patientgrupp 1) där Zolgensma+BSC jämförs med Spinraza+BSC och BSC

Enligt företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 850 000 kronor vid en jämförelse med Spinraza i kombination med BSC och 2,66 miljoner kronor vid en jämförelse med endast BSC; företagets grundscenarion presenteras mer utförligt i avsnitt 4.1.

TLV:s scenarioanalyser visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till mellan cirka 850 000 och 3,2 miljoner kronor respektive mellan cirka 2,9 miljoner och 5,7 miljoner kronor vid en jämförelse med Spinraza i kombination med BSC respektive enbart BSC. Anledningen till att TLV presenterar scenarioanalyser i stället för ett grundscenario är den omfattande osäkerhet som omgärdar beständigheten av Zolgensmas behandlingseffekt.

Procentuellt har beständigheten av Zolgensmas behandlingseffekt större inverkan på ackumuleringen av kvalitetsjusterade levnadsår jämfört med ackumuleringen av behandlingskostnader:

- Antal kvalitetsjusterade levnadsår är [---][35] procent högre om behandlingseffekten aldrig upphör jämfört med om behandlingseffekten börjar avta efter tio år.
- Kostnaden för behandling, med Zolgensma, är [---][36] procent högre om behandlingseffekten aldrig upphört jämfört med om behandlingseffekten upphör efter tio år.

Beständigheten av Zolgensmas behandlingseffekt är emellertid inte den enda osäkerhet av betydelse i TLV:s hälsoekonomiska analys och i vilken omfattning resultatet påverkas om andra parametrar som omfattas av osäkerhet varieras presenteras i TLV:s känslighetsanalyser.

TLV:s scenarioanalyser presenteras i avsnitt 4.4.2 medan TLV:s känslighetsanalyser presenteras i avsnitt 4.4.3.

[35] ([---] - [---])/[---]
[36] ([----------] - [----------])/[----------]

4.4.1 Företagets analyser

Antaganden som tillämpas i båda företagets grundscenarion

- Hundraårig tidshorisont
- Årlig diskonteringsränta om tre procent
- Andel patienter som lär sig att sitta respektive gå i Zolgensma-armen är baserat på data från studierna STR1VE-US och START
    - Patienter i STR1VE-US bedöms ha förmågan att sitta självständigt om de kan sitta utan stöd i 30 sekunder
    - Patienter i START bedöms ha förmågan att sitta självständigt om de kan sitta utan stöd i åtminstone fem sekunder
    - Från STR1VE-US har ytterligare en självständig sittare och en självständig gångare adderats jämfört med vad som visats i studien
- Behandlingseffekten av Zolgensma kvarstår livet ut
- Överlevnad i hälsotillstånd E är baserat på forskning genomförd av Gregoretti m.fl. [8]
- Överlevnad i hälsotillstånd D för patienter i Zolgensma-armen är baserat på data från STR1VE-US, START, och NeuroNext
- Överlevnad i hälsotillstånd C är baserat på forskning genomförd av Zerres m.fl. [9]
- Överlevnad i hälsotillstånd B och A är baserad på överlevnaden hos normalbefolkningen
- Nyttovikterna som tillämpas i modellen är baserade på externa källor
    - Livskvaliteten för patienter i tillstånd B och A antas korrespondera med livskvaliteten hos normalbefolkningen
- Kostnader för läkemedel antas vara konstanta över tid

Zolgensma i kombination med BSC jämfört med Spinraza i kombination med BSC
Specifika antaganden för jämförelsen med Spinraza

- Andel patienter som lär sig att sitta i Spinraza-armen är baserat på data från studien ENDEAR
    - Enligt studieresultaten är det ingen patient som erhåller behandling med Spinraza som lär sig att gå
- Risken att sluta svara på behandling med Spinraza antas uppgå till tre procent per år och patienter som slutar svara på sin behandling antas avbryta sin behandling med Spinraza
    - Patienter som inte svarar på behandling antas lida en årlig risk om 90 procent för motorisk degradering
- Överlevnad i hälsotillstånd D för patienter i Spinraza-armen är baserad på data från ENDEAR och NeuroNext

Resultatet från företagets grundscenario med Spinraza som jämförelsealternativ
Företagets grundscenario med Spinraza som jämförelsealternativ visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjsuterat levnadsår uppgår till cirka 850 000 kronor, se tabell 24. Skillnaden i kostnader uppgår till cirka 6,1 miljoner medan antal vunna levnadsår uppgår till cirka 7,3; att antal vunna levnadsår uppgår till 7,3 betyder att resultaten är tämligen robusta för smärre kostnadsförändringar.

Tabell 24. Företagets grundscenario – jämförelsealternativ: Spinraza

	Zolgensma	Spinraza	Skillnad
	20 726 870 kr	0 kr	20 726 870 kr
Läkemedelskostnader Spinraza	0 kr	18 405 615 kr	-18 405 615 kr
Administreringskostnader	4 347 kr	119 202 kr	-114 854 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[----------] kr	[----------] kr	3 930 808 kr
Kostnader, totalt	[----------] kr	[----------] kr	6 137 209 kr
Levnadsår, totalt (odiskonterade)	[----]	[----]	20,39
Kvalitetsjusterade levnadsår	[----]	[----]	7,25
Kostnad per vunnet levnadsår	**674 207 kr**		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	**846 485 kr**		

Zolgensma i kombination med BSC jämfört med endast BSC

Specifika antaganden för jämförelsen med BSC

- Patienter som endast erhåller behandling med BSC antas varken kunna lära sig att sitta eller gå självständigt
- Överlevnad i hälsotillstånd D för patienter i BSC-armen är baserat på data från NeuroNext

Resultat från företagets grundscenario med BSC som jämförelsealternativ

Företagets grundscenario med BSC som jämförelsealternativ visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till 2 661 921 kronor, se tabell 25. Skillnaden i kostnader uppgår till cirka 29 miljoner kronor medan antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår uppgår till 10,71.

Företaget framhåller att enligt deras beräkningar är en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår om 2 661 921 kronor för Zolgensma jämfört med BSC lägre än kostnaderna per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Spinraza jämfört med BSC vilka de uppskattar till 6 469 225 kronor; dessa beräkningar utgår från att priset för en förpackning Spinraza överensstämmer med försäljningspriset hos apoteket.se, 800 757 kronor.

Tabell 25. Företagets grundscenario – jämförelsealternativ: BSC

	Zolgensma	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader Zolgensma	20 726 870 kr	0 kr	20 726 870 kr
Administreringskostnader	4 347 kr	0 kr	4 347 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[----------] kr	[----------] kr	7 770 927 kr
Kostnader, totalt	[----------] kr	[----------] kr	28 502 145 kr
Levnadsår, totalt (odiskonterade)	[----]	[----]	28,24
Kvalitetsjusterade levnadsår	[----]	[----]	10,71
Kostnad per vunnet levnadsår	**1 974 255 kr**		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	**2 661 921 kr**		

4.4.2 TLV:s analyser

Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser, oavsett jämförelsealternativ

- Patienter bedöms ha förmågan att sitta självständigt om de kan sitta utan stöd i åtminstone 30 sekunder.
- Inga ytterligare självständiga sittare och gångare från STR1VE-US jämfört med vad som visats i studiedata.
- Beständigheten av behandlingseffekten av Zolgensma varieras. Som kortast kvarstår den endast i 10 år och som längst livet ut.

Resultat från TLV:s scenarioanalyser med Spinraza som jämförelsealternativ

I TLV:s scenarioanalyser med Spinraza som jämförelsealternativ varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan 854 976 och 3 231 184 kronor vilket betyder att behandlingseffektens beständighet har markant inverkan på resultatet, se tabell 26–31.

Tabell 26. TLV:s scenarioanalys (jämförelsealternativ: Spinraza) – behandlingseffekten av Zolgensma börjar avta efter 10 år

	Zolgensma	Spinraza	Skillnad
Läkemedelskostnader Zolgensma	20 726 870 kr	0 kr	20 726 870 kr
Läkemedelskostnader Spinraza	0 kr	18 542 709 kr	-18 542 709 kr
Administreringskostnader	4 347 kr	120 089 kr	-115 742 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[----------] kr	[----------] kr	1 033 891 kr
Kostnader, totalt	[----------] kr	[----------] kr	3 102 311 kr
Levnadsår, totalt (odiskonterade)	[----]	[----]	1,12
Kvalitetsjusterade levnadsår	[----]	[----]	0,96
Kostnad per vunnet levnadsår	**1 904 315**		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	**3 231 184 kr**		

Tabell 27. TLV:s scenarioanalys (jämförelsealternativ: Spinraza) – behandlingseffekten av Zolgensma börjar avta efter 15 år

	Zolgensma	Spinraza	Skillnad
Läkemedelskostnader Zolgensma	20 726 870 kr	0 kr	20 726 870 kr
Läkemedelskostnader Spinraza	0 kr	18 542 709 kr	-18 542 709 kr
Administreringskostnader	4 347 kr	120 089 kr	-115 742 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[----------] kr	[----------] kr	1 880 255 kr
Kostnader, totalt	[----------] kr	[----------] kr	3 948 674 kr
Levnadsår, totalt (odiskonterade)	[----]	[----]	3,96
Kvalitetsjusterade levnadsår	[----]	[----]	2,29
Kostnad per vunnet levnadsår	**1 198 326 kr**		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	**1 725 838 kr**		

Tabell 28. TLV:s scenarioanalys (jämförelsealternativ: Spinraza) – behandlingseffekten av Zolgensma börjar avta efter 20 år

	Zolgensma	Spinraza	Skillnad
Läkemedelskostnader Zolgensma	20 726 870 kr	0 kr	20 726 870 kr
Läkemedelskostnader Spinraza	0 kr	18 542 709 kr	-18 542 709 kr
Administreringskostnader	4 347 kr	120 089 kr	-115 742 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[----------] kr	[----------] kr	2 495 505 kr
Kostnader, totalt	[----------] kr	[----------] kr	4 563 924 kr
Levnadsår, totalt (odiskonterade)	[----]	[----]	6,52
Kvalitetsjusterade levnadsår	[----]	[----]	3,35
Kostnad per vunnet levnadsår	**992 736 kr**		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	**1 363 772 kr**		

Tabell 29. TLV:s scenarioanalys (jämförelsealternativ: Spinraza) – behandlingseffekten av Zolgensma börjar avta efter 25 år

	Zolgensma	Spinraza	Skillnad
Läkemedelskostnader Zolgensma	20 726 870 kr	0 kr	20 726 870 kr
Läkemedelskostnader Spinraza	0 kr	18 542 709 kr	-18 542 709 kr
Administreringskostnader	4 347 kr	120 089 kr	-115 742 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[----------] kr	[----------] kr	2 916 247 kr
Kostnader, totalt	[----------] kr	[----------] kr	4 984 666 kr
Levnadsår, totalt (odiskonterade)	[----]	[----]	8,78
Kvalitetsjusterade levnadsår	[----]	[----]	4,17
Kostnad per vunnet levnadsår	**892 403 kr**		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	**1 195 235 kr**		

Tabell 30. TLV:s scenarioanalys (jämförelsealternativ: Spinraza) – behandlingseffekten av Zolgensma börjar avta efter 30 år

	Zolgensma	Spinraza	Skillnad
Läkemedelskostnader Zolgensma	20 726 870 kr	0 kr	20 726 870 kr
Läkemedelskostnader Spinraza	0 kr	18 542 709 kr	-18 542 709 kr
Administreringskostnader	4 347 kr	120 089 kr	-115 742 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[----------] kr	[----------] kr	3 174 896 kr
Kostnader, totalt	[----------] kr	[----------] kr	5 243 315 kr
Levnadsår, totalt (odiskonterade)	[----]	[----]	10,69
Kvalitetsjusterade levnadsår	[----]	[----]	4,79
Kostnad per vunnet levnadsår	**831 381 kr**		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	**1 094 016 kr**		

Tabell 31. TLV:s scenarioanalys (jämförelsealternativ: Spinraza) – behandlingseffekten av Zolgensma avtar aldrig

	Zolgensma	Spinraza	Skillnad
Läkemedelskostnader Zolgensma	20 726 870 kr	0 kr	20 726 870 kr
Läkemedelskostnader Spinraza	0 kr	18 542 709 kr	-18 542 709 kr
Administreringskostnader	4 347 kr	120 089 kr	-115 742 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[----------] kr	[----------] kr	3 163 971 kr
Kostnader, totalt	[----------] kr	[----------] kr	5 232 391 kr
Levnadsår, totalt (odiskonterade)	[----]	[----]	16,72
Kvalitetsjusterade levnadsår	[----]	[----]	6,12
Kostnad per vunnet levnadsår	**683 599 kr**		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	**854 976 kr**		

Resultatet från TLV:s scenarioanalyser – jämförelsealternativ: BSC

I TLV:s primära scenarion med BSC som jämförelsealternativ varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan 2 874 620 och 5 6665 638 kronor vilket betyder att behandlingseffektens beständighet har betydande inverkan på resultatet, se tabell 32–37.

Tabell 32. TLV:s scenarioanalys (jämförelsealternativ: BSC) – behandlingseffekten av Zolgensma börjar avta efter 10 år

	Zolgensma	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader Zolgensma	20 726 870 kr	0 kr	20 726 870 kr
Administreringskostnader	4 347 kr	0 kr	4 347 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[----------] kr	[----------] kr	5 054 130 kr
Kostnader, totalt	[----------] kr	[----------] kr	25 785 347 kr
Levnadsår, totalt (odiskonterade)	[----]	[----]	9,13
Kvalitetsjusterade levnadsår	[----]	[----]	4,55
Kostnad per vunnet levnadsår	**3 580 362 kr**		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	**5 665 638 kr**		

Tabell 33. TLV:s scenarioanalys (jämförelsealternativ: BSC) – behandlingseffekten av Zolgensma börjar avta efter 15 år

	Zolgensma	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader Zolgensma	20 726 870 kr	0 kr	20 726 870 kr
Administreringskostnader	4 347 kr	0 kr	4 347 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[----------] kr	[----------] kr	5 900 494 kr
Kostnader, totalt	[----------] kr	[----------] kr	26 631 711 kr
Levnadsår, totalt (odiskonterade)	[----]	[----]	11,97
Kvalitetsjusterade levnadsår	[----]	[----]	5,88
Kostnad per vunnet levnadsår	**3 003 143 kr**		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	**4 529 491 kr**		

Tabell 34. TLV.s scenarioanalys (jämförelsealternativ: BSC) – behandlingseffekten av Zolgensma börjar avta efter 20 år

	Zolgensma	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader Zolgensma	20 726 870 kr	0 kr	20 726 870 kr
Administreringskostnader	4 347 kr	0 kr	4 347 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[----------] kr	[----------] kr	6 515 744 kr
Kostnader, totalt	[----------] kr	[----------] kr	27 246 960 kr
Levnadsår, totalt (odiskonterade)	[----]	[----]	14,54
Kvalitetsjusterade levnadsår	[----]	[----]	6,94
Kostnad per vunnet levnadsår	**2 679 122 kr**		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	**3 927 427 kr**		

Tabell 35. TLV.s scenarioanalys (jämförelsealternativ: BSC) – behandlingseffekten av Zolgensma börjar avta efter 25 år

	Zolgensma	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader Zolgensma	20 726 870 kr	0 kr	20 726 870 kr
Administreringskostnader	4 347 kr	0 kr	4 347 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[----------] kr	[----------] kr	6 936 486 kr
Kostnader, totalt	[----------] kr	[----------] kr	27 667 703 kr
Levnadsår, totalt (odiskonterade)	[----]	[----]	16,79
Kvalitetsjusterade levnadsår	[----]	[----]	7,76
Kostnad per vunnet levnadsår	**2 479 529 kr**		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	**3 564 730 kr**		

Tabell 36. TLV.s scenarioanalys (jämförelsealternativ: BSC) – behandlingseffekten av Zolgensma börjar avta efter 30 år

	Zolgensma	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader Zolgensma	20 726 870 kr	0 kr	20 726 870 kr
Administreringskostnader	4 347 kr	0 kr	4 347 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[----------] kr	[----------] kr	6 835 135 kr
Kostnader, totalt	[----------] kr	[----------] kr	27 926 352 kr
Levnadsår, totalt (odiskonterade)	[----]	[----]	18,70
Kvalitetsjusterade levnadsår	[----]	[----]	8,38
Kostnad per vunnet levnadsår	**2 350 794 kr**		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	**3 390 993 kr**		

Tabell 37. TLV.s scenarioanalys (jämförelsealternativ: BSC) – behandlingseffekten av Zolgensma börjar aldrig avta

	Zolgensma	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader Zolgensma	20 726 870 kr	0 kr	20 726 870 kr
Administreringskostnader	4 347 kr	0 kr	4 347 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[----------] kr	[----------] kr	7 184 210 kr
Kostnader, totalt	[----------] kr	[----------] kr	27 915 427 kr
Levnadsår, totalt (odiskonterade)	[----]	[----]	24,73
Kvalitetsjusterade levnadsår	[----]	[----]	9,71
Kostnad per vunnet levnadsår	**2 110 494 kr**		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	**2 874 620 kr**		

4.4.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser belyser den mycket höga osäkerhet som omgärdar den hälsoekonomiska analysen. Vidare visar känslighetsanalyserna att val av extrapoleringsfördelningar har större inverkan på resultatet om beständigheten av Zolgensmas behandlingseffekt börjar avta efter tio år jämfört med om behandlingseffekten består resten av patienternas liv.

TLV:s känslighetsanalyser återfinns i tabell 38 och 39 och de presenteras som spann då TLV inte presenterar ett grundscenario utan sex scenarioanalyser.

Vissa resultat i tabell 38 benämns som *Sydvästra kvadranten* vilket betyder att kostnaderna för behandling med Zolgensma underskrider kostnaderna för behandling med Spinraza samtidigt som behandling med Zolgensma genererar färre kvalitetsjusterade levnadsår än behandling med Spinraza.

Tabell 38. TLV:s känslighetsanalyser – jämförelsealternativ: Spinraza

Parameter	Grundscenario	Känslighets-analys	Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår
Årlig risk för motorisk degradering för patienter i Spinraza-armen som erhåller behandling	3%	0%	Kostnadsbesparande – Sydvästra kvadranten
		6%	1 275 079 – 4 024 265 kr
Nyttovikt tillstånd E	0	0,05	854 178 – 6 123 293 kr
		0,10	853 381 – 5 630 018 kr
Nyttovikter tillstånd D	Behandlas med Spinraza 0,29 Har behandlats med Spinraza 0,19 Har behandlats med Zolgensma 0,29	Behandlas med Spinraza 0,19 Har behandlats med Spinraza 0,19 Har behandlats med Zolgensma 0,19	856 360 – 3 264 836 kr
Nyttovikter tillstånd C	Behandlas med Spinraza 0,65 Har behandlats med Spinraza 0,60; Har behandlats med Zolgensma 0,65	Behandlas med Spinraza 0,60 Har behandlats med Spinraza 0,60 Har behandlats med Zolgensma 0,60	898 665 – 3 209 103 kr
		Behandlas med Spinraza 0,50 Har behandlats med Spinraza 0,50 Har behandlats med Zolgensma 0,50	1 000 963 – 3 165 834 kr
		Behandlas med Spinraza 0,40 Har behandlats med Spinraza 0,40 Har behandlats med Zolgensma 0,40	1 129 543 – 3 123 716 kr
Nyttovikter tillstånd B-A	Överensstämmer med nyttovikterna för normalbefolkningen	Minskning med 10%	889 056 – 3 493 965 kr
		Minskning med 20%	925 966 – 3 803 271 kr
		Minskning med 30%	966 073 – 4 172 659 kr
Kostnader, övrig sjukvård per år	Tillstånd E: 3 033 643 kr Tillstånd D: 1 108 726 kr Tillstånd C: 810 712 kr Tillstånd B-A: 188 254 kr	Minskning 20%	751 577 – 3 015 816 kr
		Minskning 40%	648 178 – 2 800 448 kr
		Minskning 60%	544 779 – 2 585 080 kr
		Ökning 20%	958 374 – 3 446 553 kr
		Ökning 40%	1 061 773 – 3 661 921 kr
		Ökning 60%	1 165 172 – 3 877 289 kr

Mortalitetsrisk: tillstånd E	baserat på Gregoretti (2013)	Minskning 20%	798 290 – 3 161 536 kr
		Minskning 40%	721 601 – 3 063 521 kr
		Minskning 60%	610 480 – 2 917 654 kr
		Ökning 100%	999 455 – 3 387 509 kr
		Ökning 200%	1055 489 – 3 430 177 kr
		Ökning 300%	1 083 834 – 3 441 424 kr
Mortalitetsrisk: tillstånd C	baserat på Zerres (1997)	Minskning 20%	811 943 – 3 049 702 kr
		Minskning 40%	768 408 – 2 801 219 kr
		Minskning 60%	724 680 – 2 427 566
		Ökning 100%	1 058 957 – 3 729 145 kr
		Ökning 200%	1 242 276 – 3 983 513 kr
		Ökning 300%	1 406 383 – 4 157 622 kr
Mortalitetsrisk: tillstånd B-A	baserat på mortalitetsrisken hos normalbefolkningen	Ökning 100%	859 848 – 3 231 842 kr
		Ökning 200%	863 585 – 3 232 499 kr
		Ökning 300%	866 747 – 3 233 156 kr
Extrapoleringsfördelning OS och EFS i tillstånd D	Weibull	Exponential	878 499 – 3 209 990 kr
		Lognormal	856 423 – 3 143 887 kr
		Log-logistisk	854 952 – 3 003 130 kr
		Gen.Gamma	868 692 – 3 079 381 kr
		Gompertz	851 240 – 3 687 109 kr
Extrapoleringsfördelning OS i tillstånd C	Gen.Gamma	Exponential	889 743 – 3 532 948 kr
		Lognormal	877 041 – 3 154 947 kr
		Log-logistisk	924 807 – 2 887 651 kr
		Weibull	866 174 – 3 186 462 kr
		Gompertz	988 475 – 1 198 536 kr
Uppnådda milstoplar i Zolgensma-armen	Baserat på vad som visats i STR1VE-US och START	Extra självständiga sittare och gångare jämfört med vad som visats i STR1VE-US och START	806 558 – 2 549 641 kr
Pris på Spinraza	800 757 kr	Priset halveras efter 5 år	1 557 627 – 7 709 996 kr
		Priset halveras efter 10 år	1 318 516 – 6 185 864 kr
		Priset halveras efter 15 år	1 151 148 – 5 119 036 kr
		Priset halveras efter 20 år	1 036 811 – 4 390 233 kr
		Priset halveras efter 30 år	912 186 – 3 595 856 kr
Behandlingseffekt Spinraza (andel sittare)	50 procent av patienterna av patienterna i Spinraza-armen i tillstånd lär sig att sitta i samband med att cykel 2 övergår till cykel 3	40 procent lär sig att sitta	1 163 891 – 3 644 422 kr
		60 procent lär sig att sitta	478 631 kr – 1 427 370
Behandlingseffekt Spinraza (andel gångare)	Inga patienter i Spinraza-armen lär sig att gå	25 procent av patienterna som befinner sig i hälsotillstånd C under cykel 3 lär sig att gå under cykel 4	455 901 kr – Sydvästra kvadranten
		50 procent av patienterna som befinner sig i hälsotillstånd C under cykel 3 lär sig att gå under cykel 4	Kostnadsbesparande – Sydvästra kvadranten
Tidpunkt för utveckling av sittförmåga i Spinraza-armen	I samband med att cykel två övergår till cykel tre	I samband med att cykel ett övergår till cykel två	634 912 – 4 208 192 kr
Överlevnad i hälsotillstånd D och C	Behandlingsspecifik under de inledande cyklerna	Samma överlevnad i dessa två hälsotillstånd under de inledande cyklerna	474 337 – 1 831 049 kr
Takt avseende avtagande behandlingseffekt i Zolgensma-armen,	Hälsotillstånd A: 100% Hälsotillstånd B:	Hälsotillstånd A: 100% Hälsotillstånd B:	Irrelevant – 1 182 076 kr

	50% Hälsotillstånd C: 50%	2,15% Hälsotillstånd C: 2,03%	

Tabell 39. TLV:s känslighetsanalyser – jämförelsealternativ: BSC

Parameter	Grundscenario	Känslighets-analys	Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår
Nyttovikt tillstånd E	0	0,05	2 871 987 – 5 654 576 kr
		0,10	2 869 359 – 5 643 558 kr
Nyttovikter tillstånd D	Behandlas med BSC 0,19 Har behandlats med Zolgensma 0,29	Behandlas med BSC 0,19 Har behandlats med Zolgensma 0,19	2 936 227 – 5 931 170 kr
Nyttovikter tillstånd C	Behandlas med BSC 0,60 Har behandlats med Zolgensma 0,65	Behandlas med BSC 0,60 Har behandlats med Zolgensma 0,60	3 043 114 – 5 972 112 kr
		Behandlas med BSC 0,50 Har behandlats med Zolgensma 0,50	3 447 227 – 6 696 596 kr
		Behandlas med BSC 0,40 Har behandlats med Zolgensma 0,40	3 975 104 – 7 621 125 kr
Nyttovikter tillstånd B-A	Överensstämmer med nyttovikterna för normalbefolkningen	Minskning med 10%	2 945 784 – 5 756 979 kr
		Minskning med 20%	3 020 560 – 5 851 314 kr
		Minskning med 30%	3 099 232 – 5 948 792 kr
Kostnader, övrig sjukvård per år	Tillstånd E: 3 033 643 kr Tillstånd D: 1 108 726 kr Tillstånd C: 810 712 kr Tillstånd B-A: 188 254 kr	Minskning 20%	2 726 660 – 5 443 536 kr
		Minskning 40%	2 578 700 – 5 221 434 kr
		Minskning 60%	2 430 739 – 4 999 332 kr
		Ökning 20%	3 022 581 – 5 887 740 kr
		Ökning 40%	3 170 541 – 6 109 841 kr
		Ökning 60%	3 318 501 – 6 331 943 kr
Mortalitetsrisk tillstånd E	baserat på Gregoretti (2013)	Minskning 20%	2 819 016 – 5 608 524 kr
		Minskning 40%	2 743 711 – 5 530 288 kr
		Minskning 60%	2 634 485 – 5 415 883 kr
		Ökning 100%	3 016 189 – 5 806 404 kr
		Ökning 200%	3 071 217 – 5 857 474 kr
		Ökning 300%	3 099 189 – 5 881 435 kr
Mortalitetsrisk tillstånd C	baserat på Zerres (1997)	Minskning 20%	5 818 907 – 5 653 881 kr
		Minskning 40%	2 757 748 – 5 642 168 kr
		Minskning 60%	5 630 500 kr
		Ökning 100%	3 103 060 – 5 677 437 kr
		Ökning 200%	3 281 084 – 5 689 279 kr
		Ökning 300%	3 428 862 – 5 701 163 kr
Mortalitetsrisk tillstånd B-A	baserat på mortalitetsrisken hos normalbefolkningen	Ökning 100%	2 887 825 – 5 665 923 kr
		Ökning 200%	2 897 803 – 5 666 208 kr
		Ökning 300%	2 906 163 – 5 666 493 kr
	Weibull	Exponential	2 933 743 – 5 742 026 kr

Extrapoleringsfördelning OS och EFS i tillstånd D		Lognormal	2 892 770 – 5 681 604 kr
		Log-logistisk	2 906 231 – 5 680 079 kr
		Gen.Gamma	2 927 859 – 5 715 768 kr
		Gompertz	2 846 868 – 5 703 411 kr
Extrapoleringsfördelning OS i tillstånd C	Gen.Gamma	Exponential	2 789 642 – 5 782 492 kr
		Lognormal	2 815 706 – 5 652 500 kr
		Log-logistisk	2 679 184 – 5 683 424 kr
		Weibull	2 845 029 – 5 659 266 kr
		Gompertz	2 475 345 – 5 642 191 kr
Uppnådda milstolpar i Zolgensma-armen	Baserat på vad som visats i STR1VE-US och START	Extra självständiga sittare och gångare jämfört med vad som visats i STR1VE-US och START	2 605 566 – 5 239 793 kr
Takt avseende avtagande behandlingseffekt i Zolgensma-armen,	Hälsotillstånd A: 100% Hälsotillstånd B: 50% Hälsotillstånd C: 50%	Hälsotillstånd A: 100% Hälsotillstånd B: 2,15% Hälsotillstånd C: 2,03%	Irrelevant – 3 692 339 kr

4.4.4 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid olika prisnivåer

Jämförelsealternativ: Spinraza

Kostnaderna per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Zolgensma jämfört med Spinraza vid olika prisnivåer av såväl Zolgensma som Spinraza presenteras i tabell 40 och 41. Värdena i tabell 40 är baserade på den scenarioanalys där Zolgensmas behandlingseffekt börjar avta efter tio år medan värdena i tabell 41 är baserade på den scenarioanalys där behandlingseffekten av Zolgensma aldrig börjar avta.

Tabell 40. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid olika prisnivåer (behandlingseffekten av Zolgensma börjar avta efter 10 år)

		Andel av tillämpat pris, Zolgensma										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Andel av tillämpat pris, Spinraza	100%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
	90%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
	80%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
	70%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
	60%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
	50%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
	40%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
	30%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
	20%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
	10%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
	0%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]

Tabell 41. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid olika prisnivåer (behandlingseffekten av Zolgensma börjar aldrig avta)

		Andel av tillämpat pris, Zolgensma										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Andel av tillämpat pris, Spinraza	100%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
	90%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
	80%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
	70%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
	60%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
	50%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
	40%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
	30%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
	20%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
	10%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
	0%	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]

Jämförelsealternativ: BSC

Kostnaderna per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Zolgensma jämfört med BSC vid olika prisnivåer av Zolgensma som Spinraza presenteras återfinns i figur 6 och 7. Värdena i figur 6 är baserade på den scenarioanalys där Zolgensmas behandlingseffekt börjar avta efter tio år medan värdena i figur 7 är baserade på den scenarioanalys där behandlingseffekten av Zolgensma aldrig börjar avta.

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 6. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid olika prisnivåer (behandlingseffekten av Zolgensma börjar avta efter 10 år)

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 7. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid olika prisnivåer (behandlingseffekten av Zolgensma börjar aldrig avta)

4.4.5 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer osäkerheten i resultaten som mycket hög, detta beror i huvudsak på fem faktorer:

1) Den relativa effekten mellan Zolgensma och jämförelsealternativen, Spinraza och BSC, har uppmätts med hjälp av naiva indirekta jämförelser vilka omfattas av omfattande osäkerhet.
2) Den relativa effekten mellan Zolgensma och Spinraza med avseende på sittförmåga är baserad på studierna STR1VE-US (Zolgensma), START (Zolgensma), och ENDEAR (Spinraza) och vad det innebär att sitta självständigt skiljer sig åt mellan de två studierna där behandlingseffekten Zolgensma studeras och studien där behandlingseffekten Spinraza studeras. Huruvida definitionen som tillämpas i STR1VE-US och START är mer eller mindre restriktiv än definitionen som tillämpas i ENDEAR är svårt att utröna men eventuellt är kriteriet som tillämpats i STR1VE-US och START mer restriktivt då en nedre tidsgräns anges.
3) Uppföljningstiden är begränsad vilket gör det svårt att utröna såväl storleken som beständigheten på behandlingseffekten.
4) Överlevnad och övergångar mellan de olika hälsotillstånden är baserade på flera olika källor och huruvida det är rimligt att länka samma dessa data för att beskriva sjukdomsutvecklingen för symptomatiska SMA typ 1-patienter är osäkert; överlevnaden i hälsotillstånd C, patienter som inte kan gå men som kan sitta självständigt, är till exempel baserat på överlevnaden hos patienter med SMA typ 2.
5) Priset på Spinraza antas vara konstant över tid för patienter som påbörjat sin behandling vilket inte nödvändigtvis korresponderar med verkligheten; priset på Zolgensma antas visserligen också vara konstant över tid men priset på Zolgensma kan inte förändras över tid för en enskild patient, på grund av att Zolgensma är en engångsbehandling.

4.5 Resultat – kostnadsminimeringsanalys för presymtomatiska patienter och symtomatiska patienter med SMA typ 2 eller 3 där Zolgensma+BSC jämförs med Spinraza+BSC

Företagets kostnadsminimeringsanalys visar att för presymtomatiska patienter med antingen SMA 1, 2, eller 3 alternativt symtomatiska patienter med antingen SMA typ 2 eller 3 kostar behandling med Zolgensma mindre än behandling med Spinraza om patienter behandlas med Spinraza i åtminstone tio år, se tabell 42.

Tabell 42. Företagets kostnadsminimeringsanalys

År	Ackumulerad behandlingskostnad		Skillnad behandlingskostnad
	Zolgensma-armen	Spinraza-armen	
Ett	20 731 217 kr	4 835 658 kr	15 895 559 kr
Fem	20 731 217 kr	13 822 966 kr	6 908 251 kr
Tio	20 731 217 kr	23 661 138 kr	-2 929 921 kr
Femton	20 731 217 kr	32 147 631 kr	-11 416 414 kr
Tjugo	20 731 217 kr	39 468 155 kr	-18 736 938 kr
Trettio	20 731 217 kr	51 230 060 kr	-30 498 843 kr

4.6 Budgetpåverkan

Företaget anger att [---] nya patienter per år kommer vara aktuella för behandling med Zolgensma (kliniskt diagnosticerade och presymptomatiska). Företaget antar vidare att [--] procent av nya patienter kommer föredra behandling med Zolgensma framför Spinraza. Uppskattningen är baserad dels på erfarenheter av behandling från USA, dels på uttalanden från kliniska experter i Sverige och Europa som har uttryckt ett stort intresse av att behandla nydiagnostiserade barn med Zolgensma.

TLV har anlitat en klinisk expert som anger att det är rimligt att samtliga nyinsjuknade patienter kan vara aktuella för behandling med Zolgensma. Experten anger att utav nyinsjuknade patienter varje år är det 4–8 patienter med SMA typ 1, 2–3 patienter med typ 2 och 2–3 patienter med typ 3. Totalt 8–14 st per år.

Idag finns det [--] patienter med SMA typ 1, typ 2 och typ 3, som behandlas med Spinraza. Cirka [--] procent av dessa väger mindre än 21 kg (företagets uppgifter, data från Sahlgrenska). Utav dessa [--] barn antar företaget att [---] har för höga nivåer av AAV9 antikroppar och är därför inte aktuella för behandling. Utav de resterande [--] patienterna uppskattar företaget att [--] procent dvs [---] av dessa kommer byta till Zolgensma utifrån kliniska erfarenheter från USA. Av dessa antar företaget att [---] patienter har SMA typ 1, [---] har SMA typ 2 och [---] har SMA typ 3. I tabell 43 sammanfattas företagets uppskattningar på antal patienter.

Tabell 43. Antal patienter som förväntas behandlas med Zolgensma årligen

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 10	År 20
SMA typ 1	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
SMA typ 2	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
SMA typ 3	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Totalt	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

I tabell 44 sammanfattas företagets uppskattade budgetpåverkan för Zolgensma med hänsyn taget till företagets antagande om antal patienter. Företaget har även jämfört kostnader då

samma antal patienter antas behandlas med Spinraza. Den kumulativa budgetpåverkan i jämförelse med Spinraza uppskattar företaget till [----------] kr efter fem år, till [----------] kr efter tio år och till [----------] kr efter 20 år.

Tabell 44. Företagets uppskattade budgetpåverkan för Zolgensma i jämförelse med Spinraza

	År 1	År 2	År 5	År 10	År 20
Ackumulerat antal patienter	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Zolgensma kostnader	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Spinraza kostnader	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

TLV:s bedömning: Företaget anger att [---] nya patienter per år kommer vara aktuella för behandling med Zolgensma (kliniskt diagnosticerade och presymptomatiska). Av patienter som idag står på behandling med Spinraza anger företaget att [---] patienter kommer byta till Zolgensma.

Utifrån den kliniska kunskap som TLV:s experter bidragit med bedömer TLV att det inte kan uteslutas att antalet patienter som kommer behandlas med Zolgensma är större än företagets skattningar.

4.7 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utvärderat Zolgensma i kombination med BSC för behandling av patienter med spinalmuskelatrofi (SMA). Analysen omfattar såväl en kostnadsnyttoanalys som en kostnadsminimeringsanalys. Inom ramen för kostnadsnyttoanalysen analyseras symtomatiska patienter med SMA typ 1 (patientgrupp 1) medan i kostnadsminimeringsanalysen analyseras samtliga presymtomatiska patienter (patientgrupp 2) samt symtomatiska patienter med SMA typ 2 och 3 (patientgrupp 3). Spinraza i kombination med bästa understödjande behandling utgör jämförelsealternativet i såväl kostnadsnyttoanalysen som kostnadsminimeringsanalysen; i kostnadsnyttoanalysen tillämpas emellertid även behandling med enbart BSC som jämförelsealternativ.

4.7.1 Symtomatiska patienter med SMA typ 1 (patientgrupp 1) där Zolgensma+BSC jämförs med Spinraza+BSC och BSC

För patientgrupp 1 (symtomatiska patienter med SMA typ 1) presenteras TLV inte ett grundscenario utan ett antal scenarioanalyser och det som skiljer dessa åt är beständigheten av Zolgensmas behandlingseffekt. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår varierar mellan 854 976 och 3 231 184 kronor i analyserna med Spinraza+BSC som jämförelsealternativ, TLV:s resultat utgår från att priset på Spinraza korresponderar med försäljningspriset hos apoteket.se. I analyserna med BSC som jämförelsealternativ varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i stället mellan 2 874 620 och 5 665 638 kronor.

Osäkerheten i resultaten bedöms av TLV som mycket hög; ett av de primära skälen till denna bedömning är den osäkerhet som omfattar beständigheten av Zolgensmas behandlingseffekt, ett annat skäl är att priset på Spinraza antas vara konstant över tid för patienter som påbörjat behandling. I realiteten kan priset på Spinraza förändras över tid även för patienter som påbörjat behandling vilket inte är fallet för Zolgensma.

4.7.2 Presymtomatiska patienter och symtomatiska patienter med SMA typ 2 eller typ 3 där Zolgensma+BSC jämförs med Spinraza+BSC

För patientgrupp 2 (presymtomatiska patienter) och patientgrupp 3 (symtomatiska patienter med SMA typ 2 och 3) presenterar TLV inte heller något grundscenario men inte heller några scenarioanalyser.

Företagets resultat visar att behandling med Zolgensma+BSC kostar mindre än behandling med Spinraza+BSC om behandling med Spinraza+BSC fortlöper under åtminstone tio år. Dessa resultat är emellertid eventuellt irrelevanta då kostnadsminimeringsanalysen förutsätter att behandlingseffekten av Zolgensma är jämförbar med behandlingseffekten av Spinraza och utifrån tillhandahållit kunskapsunderlag är TLV:s bedömning att det inte är möjligt att utröna hur behandlingseffekten av Zolgensma står sig gentemot behandlingseffekten av Spirnaza vilket i sin tur betyder att TLV inte har möjlighet att presentera egna hälsoekonomiska analyser för dessa två patientgrupper

5 Utvärdering från myndigheter i andra länder

I Finland har FIMEA utvärderat Zolgensma [28]. FIMEA anger att baserat på tillgänglig klinisk evidens bör introduktionen av Zolgensma övervägas främst hos patienter med SMA typ 1 med en klinisk diagnos före sex månaders ålder. För andra patientgrupper saknas klinisk evidens, riktlinjer för screening av nyfödda och kostnader för vård i förhållande till dessa dataluckor.

I övrigt har TLV inte identifierat utvärderingar av relevans från andra HTA-myndigheter.

6 Referenser – medicinskt underlag

[1] J. R. Mendell, S. Al-Zaidy, R. Shell, W. D. Arnold, L. R. Rodino-Klapac, T. W. Prior, *et al.*, “Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy,” *N Engl J Med*, vol. 377, pp. 1713-1722, Nov 2017.

[2] S. Al-Zaidy, A. S. Pickard, K. Kotha, L. N. Alfano, L. Lowes, G. Paul, *et al.*, “Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy,” *Pediatr Pulmonol*, vol. 54, pp. 179-185, Nov 2018.

[3] European Medicines Agency, "Assessment report Zolgensma," 2020.

[4] Produktresumé Zolgensma, 2020.

[5] Socialstyrelsen, "Spinal muskelatrofi," 2017.

[6] M. Feldkötter, V. Schwarzer, R. Wirth, T. E. Wienker, B. Wirth. “Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on Real-time LightCycler PCR: Fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy,” *Am J Hum Genet*, vol. 70, pp. 358-368, 2002.

[7] J. Kirschner, N. Butoianu, N. Goemans, J. Haberlova, A. Kostera-Pruszczyk, E. Mercuri *et al.*, ”European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy,” *Eur J Paed Neurol*, vol. 28, pp. 38-43, 2020.

[8] Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, ”Screening för spinal muskelatrofi (SMA) – Vetenskapligt underlag,” (2020, 2021-01-08), Available: "https://www.sbu.se/sv/pagaende-projekt/screening-for-spinal-muskelatrofi-sma--vetenskapligt-underlag/"

[9] M. Calucho, S. Bernal, L. Alías, F. March, A. Venceslá, F. J. Rodríguez-Álvarez *et al.*, “Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases,” *Neuromuscul Disord*, vol. 28, pp. 208-215, 2018.

[10] Nätverket för spinal muskelatrofi, "Behandling" (2018, 2021-01-07), Available: http://nsma.nu/om-sma/behandling/

[11] NT-rådet, “NT-rådets yttrande till regionerna gällande Spinraza (nusinersen) vid spinal muskelatrofi av typ 5q” (2019, 2021-01-07), Available: https://janusinfo.se/download/18.241fb15416b1ca0223e1e2f3/1559649186295/Nusinersen-(Spinraza)-uppdatering190527.pdf

[12] J. W. Day, C. A. Chiriboga, T. O. Crawford, B. T. Darras, R. S. Finkel, A. M. Connolly, et al., “Onasemnogene Abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy type 1: Completed phase 3 US study (STR1VE), poster presenterad vid Muscular dystrophy association, 2020.

[13] K. A. Strauss, M. A. Farrar, K. J. Swoboda, K. Saito, C. A. Chiriboga, R. S. Finkel *et al.,* "Onasemnogene Abeparvovec in presymptomatic spinal muscular atrophy: SPR1NT study," poster och data on file, 2020.
[14] A. M. Glanzman, E. Mazzone, M. Main, M. Pelliccioni, J. Wood, K. J. Swoboda *et al.*, "The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability," *Neuromuscul Disord*, vol. 20, pp. 155-161, 2010.
[15] N. Bayley. "Bayley scales of infant and toddler development: Bayley-III: Harcourt Assessment, Psych. Corporation," 2006.
[16] Y. Sehara, K.-I. Fujimoto, K. Ikeguchi, Y. Katakai, F. Ono, N. Takino *et al.*, " Persistent expression of Dopamine-synthesizing enzymes 15 years after gene transfer in a primate model of Parkinson's disease, " *Hum Gen Clin Develop*, vol. 28, pp. 74-79, 2017.
[17] G. Buchlis, G. M. Podsakoff, A. Radu, S. M. Hawk, A. W. Flake, F. Mingozzi, K. A. High, "Factor IX expression in skeletal muscle of a severe hemophilia B patient 10 years after AAV-mediated gene transfer, " Blood, vol. 119, pp. 3038-3041, 2012.
[18] Clinicaltrials.gov, "A Study of Nusinersen Among Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Abeparvovec (RESPOND), " (2020, 2021-02-15), Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04488133
[19] G. J. A. Siegel, B. W. Albers, R. W. Fisher, S. K. Uhler. "Basic Neurochemistry, 6th edition: Molecular, cellular and medical aspects, " Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999.
[20] S. J. Kolb, C. S. Coffey, J. W. Yankey, K. Krosschell, W. D. Arnold, S. B. Rutkove *et al.*, "Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study," *Ann Clin Transl Neurol*, vol. 3, pp. 132-145, 2016.
[21] R. S. Finkel, M. P. McDermott, P. Kaufmann, B. T. Darras, W. K. Chung, D. M. Sproule *et al.*, "Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials," *Neurol*, vol. 83, pp. 810-817, 2014.
[22] R. S. Finkel, E. Mercuri, B. T. Darras, A. M. Connolly, N. L. Kuntz, J. Kirschner *et al.*, "Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy," *N Engl J Med*, vol. 377, pp. 1723-1732, 2017.
[23] R. S. Finkel, D. Castro, M. A. Farrar, M. Tulinius, K. J. Krosschell, K. Saito *et a*l., "Interim report on the safety and efficacy of longer-term treatment with nusinersen in infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA): updated results from the SHINE study," Presentation at AAN meeting 2019.
[24] NICE. Single Technology Appraisal. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [ID1069]. Appraisal Consultation Document Committee Papers. 2018.
[25] IQWiG. "Neugeborenenscreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie," Commission No. S18-02, 2020.
[26] E. Mercuri, R. S. Finkel, B. T. Darras, D. Castro, M. A. Farrar, J. Montes, *et* al., "Motor milestone achievement and maintenance in infants and children treated with nusinersen: Integrated data from the SHINE study," Presentation at SMA Europe meeting 2020.
[27] D. C. De Vivo, E. Bertini, K. J. Swoboda, W.-L. Hwu, T. O. Crawford, R. S. Finkel, *et al.*, "Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study," *Neuromuscul Disord*, vol. 29, pp. 842-856, 2019.
[28] FIMEA:s utvärdering av Zolgensma, 2020.

7 Referenser – hälsoekonomiskt underlag

[1] IQWiG, "Neugeborenenscreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie," 2020.

[2] L. Haataja, E. Mercuri, R. Regev, F. Cowan, M. Rutherford, V. Dubowitz*, et al.*, "Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age," *J Pediatr,* vol. 135, pp. 153-61, Aug 1999.

[3] R. S. Finkel, E. Mercuri, B. T. Darras, A. M. Connolly, N. L. Kuntz, J. Kirschner*, et al.*, "Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy," *New England Journal of Medicine,* vol. 377, pp. 1723-1732, 2017.

[4] K. J. Swoboda, T. W. Prior, C. B. Scott, T. P. McNaught, M. C. Wride, S. P. Reyna*, et al.*, "Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function," *Ann Neurol,* vol. 57, pp. 704-12, May 2005.

[5] M. E, F. RS, D. BT, C. D, F. MA, M. J*, et al.*, "Motor Milestone Achievement and Maintenance in Infants and Children Treated with Nusinersen: Integrated Data from the SHINE Study," *SMA Europe – Second International Scientific Congress on Spinal Muscular Atrophy,* 2020.

[6] S. J. Kolb, C. S. Coffey, J. W. Yankey, K. Krosschell, W. D. Arnold, S. B. Rutkove*, et al.*, "Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy," *Ann Neurol,* vol. 82, pp. 883-891, Dec 2017.

[7] R. De Sanctis, G. Coratti, A. Pasternak, J. Montes, M. Pane, E. S. Mazzone*, et al.*, "Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy," *Neuromuscul Disord,* vol. 26, pp. 754-759, Nov 2016.

[8] C. Gregoretti, G. Ottonello, M. B. Chiarini Testa, C. Mastella, L. Ravà, E. Bignamini*, et al.*, "Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1," *Pediatrics,* vol. 131, pp. e1509-14, May 2013.

[9] K. Zerres, S. Rudnik-Schöneborn, E. Forrest, A. Lusakowska, J. Borkowska, and I. Hausmanowa-Petrusewicz, "A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients," *J Neurol Sci,* vol. 146, pp. 67-72, Feb 27 1997.

[10] R. Thompson, S. Vaidya, and M. Teynor, "The Utility of Different Approachs to Developing Health Utilities Data in Childhood Rare Diseases – A Case Study in Spinal Muscular Atrophy (SMA)," *Value in Health,* vol. 20, pp. A725-A726, 2017.

[11] P. Tappenden, J. Hamilton, E. Kaltenhaler, E. Hock, A. Rawdin, M. Clara*, et al.*, "Nusinersen for treating spinal muscular atrophy: A Single Technology Appraisal," *The University of Sheffield,* 2018.

[12] R. Ara and J. E. Brazier, "Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice," *Value Health,* vol. 13, pp. 509-18, Aug 2010.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag från konsensusdokument för kriterier för behandling med Zolgensma (Kirschner *et* al 2020 [1])

Consensus statements
Selection criteria for gene therapy

Consensus statement 1: Traditional SMA types (e.g. type 0, 1, 2, 3, 4) alone are not sufficient to define patient populations who might benefit most from gene therapy. In symptomatic patients age at onset, disease duration and motor function status at the start of treatment are the most important factors that predict response to treatment. Strength of consensus: Strong consensus (100 %)

Consensus statement 2: In presymptomatic patients SMN2 copy number is the most important predictor of clinical severity and age of onset. As long as no better biomarkers or predictors are available, treatment decisions for presymptomatic patients should primarily be based on SMN2 copy number. Determination of SMN2 copy number needs to be performed in an expert laboratory with adequate measures of quality control. Strength of consensus: Strong consensus (100 %)

Consensus statement 3: Approval of gene therapy for SMA with Zolgensma® is based on clinical trials with patients with SMA less than 6 months of age. Additional data of patients up to 2 years and weighing up to 13.5 kg are made public through congress presentations. These data mainly come from non-systematic data collection in the US, where Zolgensma® is approved up to the age of 2 years. When administered after the age of 6 months and/or in advanced stages of the disease, parents or patients should clearly be made aware that there are so far no published data on efficacy and safety. In this patient population it is particularly important for physicians to discuss the benefit/risk ratio and to carefully manage parents' or patients' expectations. Strength of consensus: Strong consensus (100 %)

Consensus statement 4: In patients presenting symptoms at birth, treated after a long disease duration, or with already severe evolution, parents should be clearly made aware that despite the use of gene therapy there is a high risk of living with a very severe disability. Palliative care should be discussed as an alternative treatment option in these circumstances. Strength of consensus: Strong consensus (100 %)

Consensus statement 5: Since the risk of gene therapy increases with the dose administered and since the dose is directly proportional with the weight, patients above 13.5 kg should only be treated in specific circumstances. For these patients, treatment with other disease modifying therapies or future intrathecal administration of Zolgensma® should be considered as an alternative. Strength of consensus: Strong consensus (100 %)

Consensus statement 6: Until now there is no published evidence that combination of two disease modifying therapies (e.g. gene therapy and nusinersen) is superior to any single treatment alone. Strength of consensus: Strong consensus (100 %)

Consensus statement 7: Centres performing gene therapy for SMA should have broad expertise in the assessment and treatment of SMA according to international standards. They should also have the ability and resources to deal with potential side effects of gene therapy. Personnel should be trained and have experience in the use of standardized and validated outcome measure for SMA to document treatment effects. Recognition as European Reference Centre (http://www.ern-euro-nmd.eu) or national accreditation as neuromuscular centre of expertise might serve as additional selection criteria. Strength of consensus: Strong consensus (100 %)

Consensus statement 8: There is convincing evidence that early initiation of treatment, ideally in the presymptomatic stage of the disease, is associated with markedly better outcome as compared to later start of treatment. Spinal Muscular Atrophy is therefore a good candidate for inclusion in newborn screening programs. In newly diagnosed patients any delay of treatment should be avoided. Ideally, the time frame between diagnosis and initiation of a disease modifying treatment should be no longer than 14 days. This is particularly important in infants due to the progressive course of the disease. Strength of consensus: Strong consensus (100 %)

Consensus statement 9: Data concerning effectiveness and safety should be collected systematically for all patients treated. Treatment centres should be provided with adequate resources to perform long-term monitoring of treated patients with standardized outcome measures. Where available disease specific registries should be used for data collection to allow comparison between different treatments. Data analysis should be performed primarily by academic institutions and networks. Strength of consensus: Strong consensus (100 %)

Consensus statement 10: On the basis of the currently available data and in light of existing effective treatment alternatives, intravenous gene replacement therapy with Zolgensma® for patients with a body weight >13.5 kg should only be performed under a more rigorous protocol with continuous monitoring of safety and efficacy. This data collection might be best achieved in a clinical trial setting. Strength of consensus: Strong consensus (100 %)

Consensus statement 11: As the use of Zolgensma® will generate additional evidence during the coming years, pharmaceutical industry, regulators, patient representatives, and academic networks should collaborate to ensure that any new data on effectiveness and safety are publicly available in an unbiased and timely manner. This growing body of evidence is indispensable for an improved risk-benefit assessment for future patients and should not be hampered by particular commercial or academic interests. Strength of consensus: Strong consensus (100 %)

[1] J. Kirschner, N. Butoianu, N. Goemans, J. Haberlova, A. Kostera-Pruszczyk, E. Mercuri *et al.*, "European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy," *Eur J Paed Neurol*, vol. 28, pp. 38-43, 2020.

Bilaga 2 – hälsotillstånd i den hälsoekonomiska modellen

Tabell 43. Hälsotillstånd i den hälsoekonomiska modellen

State	Motor features	Additional features
A	Within a broad range of normal development	• Within a broad range of normal development
B	Walks unassisted	• No breathing difficulties • Number and severity of chest infections similar to a typically developing child of the same age • Does not require a feeding tube – few difficulties swallowing, is able to eat and, for instance, swallow water • Talking ability similar to that of a typically developing child of the same age
C	Sits independently	• May have breathing problems and sometimes require NIV • Development of chest infections more frequently than a typically developing child of the same age • Some difficulties with eating and swallowing but able to swallow thin liquids and take some food by mouth • Risk of choking • Temporary placement of a gastric tube may be required • Requires help moving • Can talk, but ability to speak will deteriorate over time
D	Not sitting	• Experiences breathing problems and requires regular NIV for several hours every night or during the day • Development of chest infections more frequently than a typically developing child of the same age • Difficulties feeding and swallowing • High risk of choking • Only able to swallow thick fluids • Fed by a feeding tube (gastrostomy) surgically placed directly into the stomach • Requires moving regularly to prevent sores • Unable to talk, but can make sounds and cry
E	Permanent assisted ventilation	• Require 16+ hours daily of non-invasive ventilation • May require a tracheostomy if NIV is not working well • Require gastrostomy to be surgically placed directly into the stomach due to difficulty feeding and swallowing • High risk of choking • Require moving regularly to prevent sores • Develop chest infections more often than healthy children of the same age • Unable to talk, but can make sounds and cry

Bilaga 3 – Fördelning av patienter mellan de olika hälsotillstånden i Zolgensma-armen i företagets grundscenario.

Tabell 44. Fördelning av patienter i Zolgensma-armen i företagets grundscenario

Cycle	Tillstånd: Död	Tillstånd: E	Tillstånd: D	Tillstånd: C	Tillstånd: B-A
0	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
1	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
2	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
3	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
4	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
5	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
6	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
7	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
8	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
9	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
10	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
11	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
12	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
13	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
14	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
15	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
16	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
17	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
18	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
19	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
20	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
21	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
22	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
23	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
24	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
25	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
26	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
27	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
28	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
29	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
30	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
31	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
32	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
33	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
34	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
35	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
36	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
37	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
38	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

39	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
40	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
41	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
42	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
43	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
44	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
45	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
46	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
47	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
48	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
49	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
50	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
51	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
52	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
53	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
54	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
55	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
56	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
57	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
58	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
59	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
60	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
61	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
62	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
63	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
64	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
65	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
66	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
67	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
68	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
69	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
70	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
71	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
72	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
73	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
74	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
75	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
76	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
77	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
78	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
79	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
80	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
81	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

82	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
83	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
84	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
85	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
86	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
87	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
88	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
89	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
90	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
91	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
92	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
93	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
94	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
95	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
96	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
97	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
98	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
99	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
100	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
101	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
102	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
103	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Bilaga 4 – Fördelning av patienter mellan de olika hälsotillstånden i Spinraza-armen i företagets grundscenario.

Tabell 45. Fördelning av patienter i Spinraza-armen i företagets grundscenario

Cykel	Tillstånd: Död	Tillstånd: E	Tillstånd: D	Tillstånd: C	Tillstånd: B-A
0	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
1	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
2	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
3	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
4	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
5	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
6	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
7	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
8	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
9	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
10	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
11	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
12	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
13	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
14	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
15	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
16	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
17	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
18	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
19	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
20	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
21	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
22	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
23	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
24	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
25	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
26	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
27	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
28	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
29	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
30	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
31	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
32	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
33	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
34	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
35	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
36	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
37	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
38	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

39	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
40	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
41	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
42	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
43	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
44	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
45	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
46	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
47	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
48	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
49	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
50	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
51	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
52	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
53	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
54	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
55	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
56	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
57	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
58	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
59	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
60	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
61	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
62	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
63	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
64	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
65	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
66	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
67	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
68	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
69	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
70	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
71	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
72	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
73	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
74	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
75	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
76	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
77	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
78	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
79	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
80	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
81	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

82	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
83	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
84	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
85	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
86	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
87	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
88	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
89	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
90	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
91	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
92	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
93	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
94	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
95	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
96	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
97	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
98	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
99	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
100	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
101	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
102	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
103	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Bilaga 5 – Fördelning av patienter mellan de olika hälsotillstånden i BSC-armen i företagets grundscenario

Tabell 46. Fördelning av patienter i BSC-armen i företagets grundscenario

Cykel	Tillstånd: Död	Tillstånd: E	Tillstånd: D	Tillstånd: C	Tillstånd: B-A
0	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
1	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
2	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
3	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
4	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
5	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
6	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
7	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
8	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
9	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
10	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
11	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
12	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
13	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
14	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
15	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
16	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
17	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
18	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
19	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
20	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
21	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
22	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
23	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
24	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
25	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
26	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
27	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
28	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
29	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
30	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
31	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
32	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
33	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
34	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
35	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
36	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
37	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
38	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

39	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
40	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
41	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
42	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
43	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
44	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
45	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
46	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
47	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
48	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
49	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
50	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
51	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
52	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
53	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
54	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
55	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
56	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
57	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
58	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
59	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
60	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
61	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
62	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
63	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
64	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
65	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
66	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
67	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
68	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
69	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
70	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
71	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
72	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
73	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
74	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
75	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
76	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
77	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
78	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
79	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
80	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
81	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

82	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
83	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
84	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
85	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
86	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
87	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
88	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
89	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
90	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
91	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
92	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
93	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
94	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
95	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
96	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
97	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
98	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
99	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
100	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
101	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
102	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
103	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Bilaga 6 – mortalitetsrisk i tillstånd C

Tabell 47. Mortalitetsrisk tillstånd C

Cykel	Mortalitetsrisk tillstånd C	
	Zolgensma	Spinraza
0	[-----]	[-----]
1	[-----]	[-----]
2	[-----]	[-----]
3	[-----]	[-----]
4	[-----]	[-----]
5	[-----]	[-----]
6	[-----]	[-----]
7	[-----]	[-----]
8	[-----]	[-----]
9	[-----]	[-----]
10	[-----]	[-----]
11	[-----]	[-----]
12	[-----]	[-----]
13	[-----]	[-----]
14	[-----]	[-----]
15	[-----]	[-----]
16	[-----]	[-----]
17	[-----]	[-----]
18	[-----]	[-----]
19	[-----]	[-----]
20	[-----]	[-----]
21	[-----]	[-----]
22	[-----]	[-----]
23	[-----]	[-----]
24	[-----]	[-----]
25	[-----]	[-----]
26	[-----]	[-----]
27	[-----]	[-----]
28	[-----]	[-----]
29	[-----]	[-----]
30	[-----]	[-----]
31	[-----]	[-----]
32	[-----]	[-----]
33	[-----]	[-----]
34	[-----]	[-----]
35	[-----]	[-----]
36	[-----]	[-----]
37	[-----]	[-----]
38	[-----]	[-----]

39	[-----]	[-----]
40	[-----]	[-----]
41	[-----]	[-----]
42	[-----]	[-----]
43	[-----]	[-----]
44	[-----]	[-----]
45	[-----]	[-----]
46	[-----]	[-----]
47	[-----]	[-----]
48	[-----]	[-----]
49	[-----]	[-----]
50	[-----]	[-----]
51	[-----]	[-----]
52	[-----]	[-----]
53	[-----]	[-----]
54	[-----]	[-----]
55	[-----]	[-----]
56	[-----]	[-----]
57	[-----]	[-----]
58	[-----]	[-----]
59	[-----]	[-----]
60	[-----]	[-----]
61	[-----]	[-----]
62	[-----]	[-----]
63	[-----]	[-----]
64	[-----]	[-----]
65	[-----]	[-----]
66	[-----]	[-----]
67	[-----]	[-----]
68	[-----]	[-----]
69	[-----]	[-----]
70	[-----]	[-----]
71	[-----]	[-----]
72	[-----]	[-----]
73	[-----]	[-----]
74	[-----]	[-----]
75	[-----]	[-----]
76	[-----]	[-----]
77	[-----]	[-----]
78	[-----]	[-----]
79	[-----]	[-----]
80	[-----]	[-----]
81	[-----]	[-----]

82	[-----]	[-----]
83	[-----]	[-----]
84	[-----]	[-----]
85	[-----]	[-----]
86	[-----]	[-----]
87	[-----]	[-----]
88	[-----]	[-----]
89	[-----]	[-----]
90	[-----]	[-----]
91	[-----]	[-----]
92	[-----]	[-----]
93	[-----]	[-----]
94	[-----]	[-----]
95	[-----]	[-----]
96	[-----]	[-----]
97	[-----]	[-----]
98	[-----]	[-----]
99	[-----]	[-----]
100	[-----]	[-----]
101	[-----]	[-----]
102	[-----]	[-----]
103	[-----]	[-----]

Bilaga 7 – Nyttovikter hälsotillstånd B-A

Tabell 48. Nyttovikter hälsotillstånd B-A

Tillstånd	Patienternas ålder (år)	Cykel	Nyttovikter	Källa	Motivering
B-A	0	0–2	0,96	[12]	Livskvaliteten för patienter i dessa två hälsotillstånd antas korrespondera med livskvaliteten hos normalbefolkningen eftersom utveckling av gångförmåga innan två års ålder är inom ramen för normal utveckling av motoriska förmåga.
B-A	1	3–4	0,96		
B-A	2	5–6	0,96		
B-A	3	7	0,96		
B-A	4	8	0,96		
B-A	5	9	0,96		
B-A	6	10	0,96		
B-A	7	11	0,96		
B-A	8	12	0,96		
B-A	9	13	0,96		
B-A	10	14	0,95		
B-A	11	15	0,95		
B-A	12	16	0,95		
B-A	13	17	0,95		
B-A	14	18	0,95		
B-A	15	19	0,95		
B-A	16	20	0,95		
B-A	17	21	0,95		
B-A	18	22	0,94		
B-A	19	23	0,94		
B-A	20	24	0,94		
B-A	21	25	0,94		
B-A	22	26	0,94		
B-A	23	27	0,94		
B-A	24	28	0,93		
B-A	25	29	0,93		
B-A	26	30	0,93		
B-A	27	31	0,93		
B-A	28	32	0,93		
B-A	29	33	0,92		
B-A	30	34	0,92		
B-A	31	35	0,92		
B-A	32	36	0,92		
B-A	33	37	0,92		
B-A	34	38	0,91		
B-A	35	39	0,91		
B-A	36	40	0,91		
B-A	37	41	0,91		
B-A	38	42	0,90		
B-A	39	43	0,90		
B-A	40	44	0,90		

B-A	41	45	0,89		
B-A	42	46	0,89		
B-A	43	47	0,89		
B-A	44	48	0,88		
B-A	45	49	0,88		
B-A	46	50	0,88		
B-A	47	51	0,87		
B-A	48	52	0,87		
B-A	49	53	0,87		
B-A	50	54	0,86		
B-A	51	55	0,86		
B-A	52	56	0,86		
B-A	53	57	0,85		
B-A	54	58	0,85		
B-A	55	59	0,85		
B-A	56	60	0,84		
B-A	57	61	0,84		
B-A	58	62	0,83		
B-A	59	63	0,83		
B-A	60	64	0,83		
B-A	61	65	0,82		
B-A	62	66	0,82		
B-A	63	67	0,81		
B-A	64	68	0,81		
B-A	65	69	0,80		
B-A	66	70	0,80		
B-A	67	71	0,79		
B-A	68	72	0,79		
B-A	69	73	0,78		
B-A	70	74	0,78		
B-A	71	75	0,77		
B-A	72	76	0,77		
B-A	73	77	0,76		
B-A	74	78	0,76		
B-A	75	79	0,75		
B-A	76	80	0,75		
B-A	77	81	0,74		
B-A	78	82	0,74		
B-A	79	83	0,73		
B-A	80	84	0,73		
B-A	81	85	0,72		
B-A	82	86	0,72		
B-A	83	87	0,71		
B-A	84	88	0,70		
B-A	85	89	0,70		

B-A	86	90	0,69		
B-A	87	91	0,69		
B-A	88	92	0,68		
B-A	89	93	0,67		
B-A	90	94	0,67		
B-A	91	95	0,66		
B-A	92	96	0,66		
B-A	93	97	0,65		
B-A	94	98	0,64		
B-A	95	99	0,64		
B-A	96	100	0,63		
B-A	97	101	0,62		
B-A	98	102	0,62		
B-A	99	103	0,61		
B-A	100	104	0,60		

Bilaga 8 – Överlevnad

Överlevnad i Zolgensma-armen

Överlevnad i Zolgensma-armen från scenariot där behandlingseffekten upphör efter 10 år

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 8. Överlevnad i Zolgensma-armen från scenariot där behandlingseffekten upphör efter 10 år

Överlevnad i Zolgensma-armen från scenariot där behandlingseffekten upphör efter 15 år

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 9. Överlevnad i Zolgensma-armen från scenariot där behandlingseffekten upphör efter 15 år

Överlevnad i Zolgensma-armen från scenariot där behandlingseffekten upphör efter 20 år

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 10. Överlevnad i Zolgensma-armen från scenariot där behandlingseffekten upphör efter 20 år

Överlevnad i Zolgensma-armen från scenariot där behandlingseffekten upphör efter 25 år

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 11. Överlevnad i Zolgensma-armen från scenariot där behandlingseffekten upphör efter 25 år

Överlevnad i Zolgensma-armen från scenariot där behandlingseffekten upphör efter 30 år

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 12. Överlevnad i Zolgensma-armen från scenariot där behandlingseffekten upphör efter 30 år

Överlevnad i Zolgensma-armen från scenariot där behandlingseffekten upphör aldrig

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 13. Överlevnad i Zolgensma-armen från scenariot där behandlingseffekten upphör aldrig

Överlevnad i Spinraza-armen

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 14. Överlevnad i Spinraza-armen

Överlevnad i BSC-armen

Figuren har belagts med sekretess med stöd 30 kap 23§ Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 15. Överlevnad i BSC-armen

Bilaga 9 – Företagets antaganden om avtagande av effekt

Företaget anser att det finns robusta och övertygande bevis från långtidsstudien (LT-001), som visar data upp till 5,6 år, att effekten av Zolgensma kvarstår på lång sikt. Dessa data visar att spädbarn som behandlas med genterapi upprätthåller eller uppnår nya motoriska milstolpar i barndomen. Företaget anger att inkludera en behandlingsavtagande effekt för Zolgensma som orealistisk. Emellertid har en funktionalitet byggts in i den ekonomiska modellen, efter förfrågan av TLV, för att utforska en scenarioanalys relaterad till avtagande av behandlingseffekt.

En andel av patienterna i Zolgensma-armen återgår till nästa sämre hälsotillstånd i nästa modellcykel. Det antas att patienter som förlorar motoriska milstolpar i Zolgensma-armen går tillbaka med kostnader och utfall (både genom nyttovikter och överlevnad) för nästa sämre hälsotillstånd.

Företaget har angett ett scenario som de anser är det mest troliga. I det här scenariot inkluderas förlust av sittförmåga och gångförmåga baserat på naturalförloppsdata från obehandlade patienter med SMA i Nederländerna [1]. Denna studie rapporterar förlust av motorisk förmåga för både SMA typ 2 och 3 patienter, som används som proxy för sittare respektive gångare i den hälsoekonomiska modellen. Ytterligare detaljer om detta scenario inkluderar:

• Patienter börjar förlora motoriska förmågor vid [--] års ålder. Detta valdes för att återspegla den mest pessimistiska startåldern för avtagande av behandlingseffekt som föreslagits av TLV.
• Från studien uppskattas att ett viktat genomsnitt på 25 procent och 58 procent av patienterna med SMA typ 2a/2b och 3a/3b förlorar självständigt sittande och gångförmåga efter 24 år och 50 år (genomsnitt av högsta ålder vid förlust av motoriska förmågor). Med utgångspunkt från detta beräknas en årlig sannolikhet för degradering av motoriska förmågor, så att andelen patienter som har tappat förmågan att sitta (tillstånd C) och gå (tillstånd A) når 25 procent efter 24 år respektive 58 procent efter 50 år. Den beräknade årliga sannolikheten för att patienter förlorar sittförmåga är 2,03 procent varje år och 2,15 procent förlorar förmågan att gå varje år
• Ovanstående två årliga sannolikheter för att förlora motoriska milstolpar tillämpas i varje modellcykel efter år [--] under en livstidshorisont.

Tabell 1: Resultat från företagets analys i scenariot med antagandet av avtagande av effekt

	Kostnader (kr)	Levnadsår	Kvalitetsjusterade levnadsår	Inkrementella kostnader jämfört med Spinraza	Inkrementella levnadsår jämfört med Spinraza	Inkrementella kvalitetsjusterade levnadsår jämfört med Spinraza	ICER
Spinraza	[----------]	[------]	[------]	N/A	N/A	N/A	N/A
Zolgensma	[----------]	[------]	[------]	4 246 933	5,89	4,77	890 625

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är osäkert att resultatet från Wadman et al speglar det händelseförlopp som TLV avser simulera. Anledningen till detta är att Wadman et al följer naturalförloppet bland annat avseende förlust av motoriska förmågor hos patienter med SMA typ 2 och typ 3 medan TLV försöker återge händelseförlopp som speglar sjukdomsprogression hos symtomatiska patienter med SMA typ 1 vars behandlingseffekt av Zolgensma har börjat avta; obehandlade patienter med SMA typ 1 har andra förutsättningar än obehandlade patienter med SMA typ 2 och typ 3, med avseende på ett flertal faktorer till exempel sjukdomsprogression.

[1] R. I. Wadman, C. A. Wijngaarde, M. Stam, B. Bartels, L. A. M. Otto, H. H. Lemmink *et al.*, ”Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c–4,” *Eur J Neurol*, vol. 25, pp. 512-518, 2018.