

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Evrysdi (risdiplam)

Pulver till oral lösning

Utvärderad indikation

Evrysdi är indicerat för behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos patienter från två månaders ålder, med en klinisk diagnos av SMA typ 1, typ 2 eller typ 3 eller med en till fyra SMN2-kopior.

Förslag till beslut

Avslag

Översikt

Diarienummer: 682/2021

Datum för nämndmöte: 2021-10-21

Punkt enligt föredragningslista: 17

Produkten	
Varumärke	Evrysdi
Aktiv substans	Risdiplam
ATC-kod	M09AX10
Beredningsform	Pulver till oral lösning
Företag	Roche AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2021-10-27
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	5q spinal muskelatrofi hos patienter från två månaders ålder, med en klinisk diagnos av SMA typ 1, typ 2 eller typ 3
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög (SMA typ 1, typ 2 och tidigt debuterande typ 3), hög (SMA typ 3 på gruppnivå)
Relevant jämförelsealternativ	Bästa understödjande vård
Antal patienter i Sverige	[---] patienter med SMA typ 1–3 (företagets uppgift)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] år 2026 (AUP)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Evrysdi	0,75 mg/ml 60 mg	1 st flaska 80 ml	85 134,51	86 180,76

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Tobias Karlberg (medicinsk utredare), Egill Jonsson Bachmann (hälsoekonom) och Sofia Palmqvist (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Martin Engvall, biträdande överläkare och Lars Alberg överläkare. 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.

Diarienummer: 682/2021

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 1	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 landstingen 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

Förslag till beslut **Avslag**

- Evrysdi är avsett för behandling av spinal muskelatrofi (SMA) av typ 5q hos patienter från två månaders ålder, med en klinisk diagnos av SMA typ 1, typ 2 eller typ 3.
- Spinala muskelatrofier 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, av "survival motor neuron"), vilket behövs för att motorneuroner (nervceller i ryggmärgen som styr musklernas rörelser) ska överleva och fungera normalt. SMN-proteinet produceras av två gener, SMN1 and SMN2.
- Det finns flera olika typer av SMA som bland annat särskiljs av ålder vid symtomdebut och den högsta motoriska förmågan som uppnås. SMA typ 1 debuterar inom 6 månader efter födseln, SMA typ 2 inom 6–18 månader och SMA typ 3 efter 18 månader.
- TLV bedömer att svårighetsgraden för SMA typ 1 och typ 2 är mycket hög. Sjukdomsbilden vid SMA typ 3 är mycket varierad, där symtomen kan vara hanterbara och sjukdomsprogressionen långsam (medelhög svårighetsgrad) eller likna symtomen vid SMA typ 2 (mycket hög svårighetsgrad). Svårighetsgraden för tidigt debuterande SMA typ 3 bedöms vara mycket hög. Svårighetsgraden för SMA typ 3 på gruppnivå bedöms vara hög.
- Evrysdi är en sjukdomsmodifierande behandling och innehåller den aktiva substansen risdiplam som gör att SMN2-genen kan producera funktionellt fullängdsprotein. Detta ersätter det saknade proteinet, vilket gör att symtomen på sjukdomen lindras. Beredningsformen är pulver till oral lösning, vilken kan tas i hemmet.
- Företaget anser att Spinraza är relevant jämförelsealternativ till barn med SMA typ 1–3 och bästa understödjande vård till vuxna patienter. Företaget som tillhandahåller Spinraza har ett avtal med regionerna. TLV har inte kännedom om det avtalade priset. Det går därmed inte att bedöma om ansökt AUP för Evrysdi är rimligt genom att göra en jämförelse med kostnaden för Spinraza. Därför bedömer TLV att det relevanta jämförelsealternativet till Evrysdi är bästa understödjande vård.
- TLV bedömer att SMA typ 1 patienter behandlade med risdiplam överlever längre och utvecklar fler motoriska förmågor än patienter som erhåller bästa understödjande vård utan risdiplam.
- Baserat på en indirekt jämförelse bedömer TLV att risdiplam har jämförbar effekt med Spinraza (nusinersen) vid behandling av patienter med SMA typ 1 och 2 kopior av SMN2 avseende överlevnad och uppnående av motoriska förmågor.
- För patienter med SMA typ 2 och icke-ambulanta patienter med SMA typ 3 bedömer TLV, i likhet med EMA, att den observerade skillnaden jämfört med placebo i det primära effektmåttet MFM-32, är kliniskt relevant. För denna patientgrupp bedömer TLV bättre effekt jämfört med placebo. Dokumentation av effekten för ambulanta patienter är inte tillgänglig och kan därför inte bedömas.
- TLV bedömer den långsiktiga behandlingseffekten av risdiplam som osäker i och med att det saknas information om behandling som sträcker sig längre än två år.
- Ansökt AUP för Evrysdi är 86 181 kronor för en förpackning. Detta innebär en läkemedelskostnad på cirka 2,6 miljoner kronor per år för en patient som väger 20 kilogram eller mer. För patienter som väger mindre än 20 kilogram är läkemedelskostnaden lägre. Behandlingen är kontinuerlig och väntas pågå större delen av patientens livstid.
- Företaget har inkommit med två hälsoekonomiska analyser. I den ena analyseras patienter med SMA typ 1 och i den andra analyseras patienter med SMA typ 2 och 3. Båda analyser utgörs av kostnadsnyttoanalyser.

- Osäkerheten i det hälsoekonomiska underlaget bedöms vara mycket hög. Osäkerheten vilar i huvudsak på behandlingens långsiktiga effekt, behandlingens påverkan på överlevnad, samt vilken livskvalitet patienter med SMA har.
- TLV, regionerna och företaget har haft trepartsöverläggningar inom ramen för ärendet. Företaget och regionerna har vid dessa trepartsöverläggningar inte nått en överenskommelse.
- Med hänsyn taget till ansökt AUP bedömer TLV att kostnaden per vunnet QALY för Evrysdi och bästa understödjande vård jämfört mot endast bästa understödjande vård är 2,3–3,1 miljoner kronor för SMA typ 1 och 7,9 miljoner kronor för SMA typ 2 och 3. Kostnaderna, baserat på de läkemedelspris som företaget ansökt om, framstår inte som rimliga i förhållande till behandlingens effekt.
- Sammantaget bedömer TLV kostnaderna för användning av Evrysdi inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Spinal muskelatrofi.....	1
2.2	Läkemedlet.....	3
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	4
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	7
3	Hälsoekonomi	18
3.1	Kostnadsnyttoanalys – Patienter med SMA typ 1	18
3.2	Kostnadsnyttoanalys patienter med SMA typ 2 och SMA typ 3	19
3.3	Effektått	20
3.4	Kostnader och resursutnyttjande.....	23
4	Resultat	26
4.1	Företagets och TLV:s grundscenario – patienter med SMA typ 1.....	26
4.2	Företagets grundscenario – patienter med SMA typ 2 och 3	28
4.3	TLV:s grundscenario – patienter med SMA typ 2 och 3.....	30
4.4	Budgetpåverkan.....	32
4.5	Samlad bedömning av resultaten	32
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	34
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	34
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	34
6	Regler och praxis.....	35
6.1	Den etiska plattformen	35
6.2	Författningstext m.m.	35
6.3	Praxis.....	35
7	Sammanvägning.....	36
8	Referenser.....	38
	Bilagor	39
	Bilaga 1 – Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	39
	Bilaga 2 – Sammanställning av kliniska mått som används för att utvärdera individer med SMA.....	40
	Bilaga 3 – Resultat samt modellstruktur från TLV:s utredning av Spinraza.....	42
	Bilaga 4 – Övergångssannolikheterna i hälsoekonomiska modellen.	44
	Bilaga 5 – Livskvalitetsvikter och justeringar i TLV:s spann av SMA typ 1	45

1 Bakgrund

NT-rådet har beslutat om nationell samverkan för Evrydsdi och rekommenderar regionerna att avvakta med användning av Evrydsdi vid spinal muskelatrofi till dess att TLV har beslutat om läkemedlet ska omfattas av förmånerna och NT-rådet avgivit en rekommendation.

2 Medicinskt underlag

2.1 Spinal muskelatrofi

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från produktresumén [1] och från Socialstyrelsens kunskapsdatabas om ovanliga diagnoser [2].

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 sjukdom.

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 autosomt 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 procent 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.

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-Welander's 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 Evrysdi 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 bålens (proximal), till exempel muskler i bröstorg, 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	Symtomdebut	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 vård, inkluderar inte läkemedelsbehandling med t.ex. Spinraza, Zolgensma eller Evrysdi

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. Bröstorgsmuskulaturen är också svag och blir förtvinnad, vilket gör att barnen andas med mellangärdets muskulatur. Det leder till att bröstorgsblåsan blir indragen och barnens skrik blir svagt. Små snabba muskelryckningar (fascikulationer) i tungans alltför tunna muskulatur är karakteristiskt 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.

2.2 Läkemedlet

Evrysdi innehåller den aktiva substansen risdiplam. Läkemedlet godkändes av EMA i den centrala proceduren i mars 2021. Evrysdi klassificerades som sär-läkemedel (ett läkemedel som används vid sällsynta sjukdomar) i februari 2019.

2.2.1 Indikation

Evrysdi är indicerat för behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos patienter från 2 månaders ålder, med en klinisk diagnos av SMA typ 1, typ 2 eller typ 3 eller med en till fyra SMN2-kopior.

2.2.2 Verkningsmekanism

Patienter med SMA har brist på ett protein som kallas överlevnadsmotorneuron (SMN-protein, av "survival motor neuron"), som behövs för att motorneuroner (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 defekter i *SMN1*-genen men har *SMN2*-genen intakt. Upp till 90 procent av transkripten från *SMN2* saknar dock exon 7, och ger därför upphov till ett icke-funktionellt protein. Resterande transskript från *SMN2* producerar funktionellt protein, som till viss del kan kompensera för avsaknaden av funktionellt *SMN1*. *SMN2* föreligger i olika antal kopior hos olika individer. Patienter med högre antal kopior av *SMN2* får en generellt mildare sjukdom än de som har få kopior [3].

Risdiplam är ett läkemedel som binder till två ställen i pre-mRNA av *SMN2*. Resultatet av detta blir att exon 7 i högre grad inkluderas i transkriptet, med högre nivåer av mRNA i fullängd från *SMN2* och högre nivåer av funktionellt protein som följd. Därigenom kan sjukdomsutvecklingen vid SMA bromsas.

2.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad daglig dos av Evrysdi bestäms av patientens ålder och kroppsvikt (se Tabell 2). Evrysdi tas peroralt en gång dagligen efter en måltid, vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Behandling med en daglig dos över 5 mg har inte studerats.

Tabell 2. Doseringsregim efter ålder och kroppsvikt

Ålder och kroppsvikt	Rekommenderad daglig dos
2 månader till <2 år	0,20 mg/kg
≥2 år (<20 kg)	0,25 mg/kg
≥2 år (≥20 kg)	5 mg

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående behandlingsriktlinjer är hämtade i sin helhet från Nätverket för spinal muskelatrofi (NSMA) [4], från Socialstyrelsens riktlinjer [2] samt från NT-rådets yttrande till regionerna gällande Spinraza vid spinal muskelatrofi av typ 5q [5].

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, till exempel patientens förmåga att sitta självständigt och gångförmåga.

Läkemedelsbehandling

Förutom Evrydsi finns det idag två godkända sjukdomsmodifierande läkemedel, Spinraza och Zolgensma. Både Spinraza och Zolgensma har utvärderats av TLV inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget. För Spinraza finns rekommendationer från NT-rådet till regionerna om användning av Spinraza. För Zolgensma rekommenderar NT-rådet regionerna att avvakta med användning av genterapin vid spinal muskelatrofi tills rådets bedömning är klar [6].

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 SMN1-genen i de fall fastställda kriterier uppfylls. Behandlingen ska utvärderas inför sjunde dosen och därefter var 12:e månad.

Företaget framhåller fördelar med att Evrydsi är en oral beredningsform som kan tas i hemmet jämfört med Spinraza.

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, NMiS¹. SMA-diagnosen ska vara genetiskt verifierad och uppgift om vilka mutationer i SMN1-genen patienten har samt från vilken förälder respektive mutation härrör skall registreras. Antal SMN2-kopior skall bestämmas.

¹ <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 en veckas kronologisk ålder eller gestationsvecka 38. Patienten skall utan assisterad andning eller extra syrgas ha en syremättnad på >95%. Patienten skall ha minst två kopior av *SMN2*-genen.

I korthet anges dessa kriterier för att avbryta behandling:

Patienten försämras med avseende på nutritionstatus och andningsfunktion vid utvärdering inför dos sju. 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 två kopior av *SMN2*-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 sju 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 (HFMSSE), 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 *SMN2*-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 [7] och CHERISH [8]. Eftersom behandlingens kostnaden 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.

Bästa understödjande vård (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 de barn 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 och 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 de 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 näringstillförsel genom en sond via näsan eller perkutant. I andra fall räcker det med näringstillskott och att matens konsistens anpassas. 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. Fysioterapi med inriktning på att öka rörligheten och bevara muskelstyrkan är viktig, och hjälpmedel kan provas ut. Vid skolios behövs uppföljning, och lungfunktionen kan behöva kontrolleras både dagtid och under sömn.

Miljön i skolan, hemmet och på arbetsplatsen kan anpassas efter individuella behov. Vid funktionsnedsättning som medför begränsad arbetsförmåga kan man vända sig till Arbetsförmedlingen för vägledning. Försäkringskassan samordnar de insatser som behövs för att man ska kunna söka eller återgå i arbete när en funktionsnedsättning påverkar arbetsförmågan. Äldre tonåringar och vuxna behöver fortsatt regelbunden medicinsk uppföljning och individuellt utformade rehabiliteringsinsatser. Vanligtvis sker detta vid enheter för vuxenhabilitering och/eller vid neurologisk klinik.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att den kliniskt mest relevanta behandlingen för SMA typ 1–3 upp till 18 års ålder är Spinraza (nusinersen). För patienter över 18 år finns ingen rekommenderad eller subventionerad sjukdomsmodifierande behandling, enligt företaget, varför ’ingen behandling’ är det kliniskt mest relevanta jämförelsealternativet i denna grupp.

Inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget har TLV gjort en hälsoekonomisk utvärdering av Spinraza. Företaget som tillhandahåller Spinraza har ett avtal med regionerna som innebär en lägre kostnad än företagets offentliga pris. TLV har inte tillgång till det avtalade priset då detta är belagt med sekretess.

TLV:s diskussion

Utifrån NT-rådets rekommendationer ska barn med SMA typ 1–3 behandlas med Spinraza om vissa kriterier är uppfyllda. Enligt rekommendationerna ska inte behandling sättas in för vuxna patienter. TLV:s kliniska expert anger att dessa kriterier följs i stor utsträckning i klinisk praxis och att ett fåtal vuxna (cirka tio patienter) idag behandlas med Spinraza. Hos dessa har behandlingen i regel satts in före 18 års ålder.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Spinraza är ett kliniskt relevant behandlingsalternativ, det används idag för behandling av patienter med SMA typ 1–3. Även bästa understödjande vård är ett kliniskt relevant behandlingsalternativ för patienter över 18 år och för de patienter under 18 år med SMA typ 1–3 som inte får behandling med Spinraza.

TLV har inte tillgång till det avtalade priset för Spinraza då detta är belagt med sekretess. Det går därmed inte att bedöma om ansökt AUP för Evrysdi är rimligt genom att använda Spinraza som jämförelsealternativ. Därmed bedömer TLV att det relevanta jämförelsealternativet till Evrysdi är inget tillägg till bästa understödjande vård.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

SMA typ 1 och typ 2 medför en mycket stor sannolikhet för allvarlig skada, för tidig död och betydande invaliditet. Sjukdomen är obotlig, kronisk och progredierande. För SMA typ 3 finns en stor variation i sjukdomsbild. På gruppnivå beräknas medellivslängden vid SMA typ 3 vara densamma som i normalpopulationen, men ålder vid symtomdebut och hastigheten på sjukdomsprogression kan skilja sig mellan individer med SMA typ 3. Enligt en av TLV:s kliniska experter kan de värst drabbade patienterna med SMA typ 3 ha en förkortad livslängd. Nedbrytningen av motoriska nervceller har redan börjat innan symtom visar sig. Experten anger vidare att försämringshastigheten främst är beroende av tidpunkten när symtom visar sig och hur många kopior av SMN2 genen patienten har. De flesta med typ 3 har fyra kopior, en mindre andel har tre.

Den kliniska bilden hos barn med SMA typ 2 och tidigt debuterande SMA typ 3 kan vara överlappande. Även om livslängden för patienter med SMA typ 3 är densamma som normalbefolkningen, förlorar patienter som insjuknar tidigt, många levnadsår under en livstid. I synnerhet efter förlorande av gångförmågan. Att vara icke-ambulant har en mycket hög påverkan på livskvaliteten, särskilt om gångförmågan tappas tidigt. Prognosen för SMA typ 3 patienter som inte är tidigt debuterande är betydligt bättre. Litteraturdata för naturalförloppet visar att på gruppnivå bibehåller dessa patienter sin gångförmåga relativt länge [9]. Detta leder till att en stor andel av SMA typ 3 patienter som inte är tidigt debuterande förlorar gångförmågan relativt sent i livet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgraden för SMA typ 1 och typ 2 är mycket hög. Sjukdomsbilden i gruppen av patienter med SMA typ 3 är mycket varierad, där symtomen kan vara hanterbara och sjukdomsprogressionen långsam (medelhög svårighetsgrad) eller likna symtomen vid SMA typ 2 (mycket hög svårighetsgrad). Svårighetsgraden för tidigt debuterande SMA typ 3 bedöms vara mycket hög. Svårighetsgraden för SMA typ 3 på gruppnivå bedöms vara hög.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

I det kliniska underlaget beskrivs två publicerade kliniska studier, FIREFISH del 1 [10] och FIREFISH del 2 [11]. Övrig information om klinisk effekt och säkerhet är hämtad från EMA:s utredningsrapport [12] och produktresumé [1] samt från opublicerade studier och uppgifter av företaget ("data on file").

2.4.1 Kliniska studier

I det kliniska underlaget för risdiplam ingår två pivotala studier. FIREFISH del 2 är en öppen och okontrollerad fas III studie där effekt och säkerhet utvärderades hos barn med SMA typ 1. SUNFISH del 2 är en randomiserad och placebokontrollerad fas III studie där effekt och säkerhet utvärderades hos barn och vuxna med SMA typ 2 och typ 3.

Tabell 3. Sammanfattning över aktuella studier

Patientgrupp	Studie	Behandlingsarmar	Utfall
Patienter med SMA typ 1 och 2 kopior av SMN2	FIREFISH del 1, öppen okontrollerad dosbe-kräftande fas II studie [10].	Risdiplam n=21 (låg-dos, n=4, högdos n=17)	<i>Primära effektmått:</i> Säkerhet, PK, PD och dos. Den högre dosen valdes för del 2. <i>Sekundärt effektmått:</i> 33% sitter utan stöd >5 s (efter 12 månader, samtliga från den högre dosen)
	FIREFISH del 2, öppen enarmad, okontrollerad fas III studie på 24 månader [11].	Risdiplam n=41	Efter 12 månader <i>Primärt effektmått:</i> 29 % kunde sitta utan stöd ≥5 s (12/41 patienter) <i>Sekundära effektmått:</i> 85% överlevnad (35/41 patienter)* 56% uppnådde ≥40 poäng på CHOP-INTEND (23/41 patienter) 83% intar föda oralt (34/41 patienter) Efter 24 månader 61% kunde sitta utan stöd ≥5 s (25/41 patienter) 44% kunde sitta utan stöd i ≥ 30 s (18/41 patienter) 83% överlevnad (34/41 patienter)* 76% uppnådde ≥40 poäng på CHOP-INTEND (31/41 patienter)
Patienter med SMA typ 2 och typ 3	SUNFISH del 1, dubbelblind, placebokontrollerad fas II studie. Efter 12 veckor fick alla patienter risdiplam.	Evrysdi (och placebo) n=51 (73 % typ 2, 27% typ 3, 86% icke-ambulatoriska) Medianålder 7 år (2–24 år).	Efter 12 och 24 månader sågs statistiskt signifikanta förbättringar från baslinjen i MFM-32 jämfört med naturalförloppsdata.
	SUNFISH del 2, dubbelblind, placebokontrollerad fas III studie.	Risdiplam n=120 och placebo n=60. (71% typ 2, 29% typ 3) Genomsnittsålder 9 år (2–24 år), symptomdebut 15,5 månader. 2xSMN2 (2,2%), 3xSMN2 (87%), 4xSMN2 (10%)	Efter 12 månader <i>Primärt effektmått:</i> Statistiskt signifikanta förbättringar från baslinjen i MFM-32 jämfört med placebo (p=0,0156). <i>Sekundära effektmått:</i> Statistiskt signifikanta förbättringar från baslinjen i andel med ≥3 poängs förbättring i MFM-32 jämfört med placebo (p=0,0469). Statistiskt signifikanta förbättringar från baslinjen i RULM jämfört med placebo (p=0,0028). Ingen skillnad jämfört med placebo i effektmåtten FVC (p=0,3902), CGI-C (p=0,6636)

* Överlevnad utan permanent behov av andningshjälp (utförlig definition beskrivet 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 trots detta aldrig uppnå milstolpar i utvecklingen som att sitta, gå eller prata.

Definitionen av permanent behov av andningshjälp innefattar trakeostomi² eller behov av ≥ 16 timmars andningshjälp per dygn i > 3 veckor (icke-invasiv andningshjälp) i frånvaro av en akut reversibel sjukdom.

Utveckling av motorisk förmåga

De effektmått som används i de olika studierna mäter motorisk funktion, bland annat att uppnå olika motoriska milstolpar. Flera utvärderingsskalor har använts i de kliniska studierna för att utvärdera motorisk funktion hos individer med SMA. De skalor som använts är bland annat Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (BSID-III), Hammersmith Infant Neurological Examination Module (HINE-2), Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND), Motor Function Measure (MFM-32), Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE) och Revised Upper Limb Module (RULM). Dessa redovisas i Bilaga 2.

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

FIREFISH

Metod

Effekt och säkerhet av risdiplam för patienter med SMA typ 1 utvärderades i en dosbegränsande fas II studie (FIREFISH del 1) och i en fas III studie (FIREFISH del 2). Efter studietidens slut fick alla patienter möjlighet att ingå i en öppen förlängningsstudie.

FIREFISH del 1 var en öppen okontrollerad och enarmad studie över 12 månader. I studien inkluderades 21 patienter med SMA typ 1 och två kopior av SMN2 genen. Patienterna administrerades risdiplam en gång dagligen baserat på kroppsvikt. I kohort 1 inkluderades 17 patienter som fick 0,2 mg/kg och i kohort 2 inkluderades 4 patienter som fick 0,08 mg/kg. Medianålder för behandlingsstart var 6,7 (3,3–6,9) månader. Patienterna följdes under sammanlagt två år.

Studien var dosbegränsande och primära effektmått var säkerhet, farmakokinetik, farmakodynamik och val av dos. Explorativa effektmått var bland annat överlevnad utan permanent behov av andningshjälp och uppnående av motoriska förmågor.

FIREFISH del 2 var en öppen okontrollerad och enarmad studie över 24 månader som utvärderade effekten av risdiplam vid dosen som resulterade från FIREFISH del 1. I studien inkluderades 41 patienter med SMA typ 1 och två kopior av SMN2 genen. Patienterna hade en medianålder på 1,5 (1,0–3,0) månader vid symtomdebut och sjukdomsduration innan behandling var 3,4 (1,0–6,0) månader. Poäng för uppnående av motoriska förmågor mätt med CHOP-INTEND, BSID-III och HINE-2 var för inkluderade patienter på baslinjen generellt sätt låg.

Det primära effektmåttet var andel patienter som lär sig att sitta utan stöd i minst 5 sekunder efter 12 månaders behandling, vilket mättes enligt del 22 på BSID-III grovmotorskalen. Sekundära effektmått var bland annat överlevnad³, andel patienter som uppnår en poäng av 40 eller högre på CHOP-INTEND, utveckling av motoriska förmågor mätt med HINE-2 och andel som intar föda oralt efter 12 månader. Explorativa effektmått var bland annat antal sjukhusinläggningar⁴ per år.

Resultat

Resultat av den dosbegränsande studien FIREFISH del 1 visade efter 12 månaders behandling att 33 procent kunde sitta utan stöd i minst fem sekunder, samtliga från högdoskohorten. Fyra patienter hade avlidit på grund av andningsrelaterade komplikationer. Den högre dosen valdes som behandlingsdos för FIREFISH del 2.

² Trakeotomi, så kallat strupsnitt, är ett operativt ingrepp som innebär att man gör en öppning på halsens framsida för att skapa fri luftväg.

³ Överlevnad och överlevnad utan permanent behov av andningshjälp

⁴ Sjukhusinläggningar inkluderar alla sjukhusvistelser som varade minst två dygn

Efter 12 månaders behandling med risdiplam i FIREFISH del 2 kunde 29 procent (12/41) av patienterna sitta utan stöd i minst fem sekunder (17 procent (7/41) kunde sitta utan stöd i minst 30 sekunder), avseende CHOP-INTEND uppnådde 90 procent (37/41) av patienterna en förbättring på ≥ 4 poäng från baslinjen och 56 procent (23/41) uppnådde en poäng ≥ 40 . Avseende HINE-2 var 78 procent (32/41) responders⁵, 17 procent (7/41) kunde stödja sin vikt och 5 procent (2/41) kunde stå med stöd. 93 procent (38/41) av patienterna var vid liv efter 12 månader och 85 procent (35/41) var vid liv utan permanent behov av andningshjälp. Avseende sjukhusinläggningar hade 51 procent (21/41) minst en sjukhusinläggning. Antal sjukhusinläggningar per patient och år uppgick till 1,3 (1,0–1,7).

Företaget har under utredningen även kommit in med resultat efter 24 månaders behandling. Efter 24 månaders behandling i FIREFISH del 2 kunde 61 procent (25/41) av patienterna sitta utan stöd i minst fem sekunder, 44 procent (18/41) kunde sitta utan stöd i minst 30 sekunder, avseende CHOP-INTEND uppnådde 76 procent (31/41) en poäng ≥ 40 . Avseende överlevnad var 93 procent (38/41) vid liv efter 24 månader och 83 procent (34/41) vid liv utan permanent behov av andningshjälp.

Biverkningar

Tre patienter avled till följd av respiratoriska komplikationer relaterade till SMA som saknade koppling till risdiplam. Inga händelser ledde till avhopp eller behandlingsavbrott. Hematologiska parametrar var stabila över tid, inga retinala effekter observerades under oftamologisk utvärdering och inga oförutsedda hudreaktioner förekom. Enligt produktresumén hos patienter med SMA typ 1, var de vanligast observerade biverkningarna i de kliniska studierna pyrexia (feber, 48 procent), hudutslag (27 procent) och diarré (16 procent). Biverkningarna förekom utan något identifierbart kliniskt eller tidsmässigt mönster och avklingade vanligtvis trots fortsatt behandling med risdiplam.

TLV:s diskussion

En jämförande placebogrupp ingick inte i studien, vilket företaget motiverar är etiskt försvarbart med tanke på den snabba progressionen av sjukdomen. Studier av naturalförloppet har i stället använts för att kunna göra en skattning av den kliniska nyttan. För det primära utfallsmåttet (självständigt sittande) uppnås aldrig detta hos obehandlade patienter med SMA typ 1, och utvecklingen av denna motoriska milstolpe skulle därför tydligt avvika från naturalförloppet. EMA anger att relevansen av att sitta i ≥ 5 sekunder utan stöd är mindre relevant än att sitta utan stöd i ≥ 30 sekunder. EMA anger att de skalor som användes i FIREFISH för att bedöma motoriska förmågor (HINE-2) och motorisk funktionsutveckling (CHOP-INTEND) är de mest använda och välkända skalor för bedömning av förändringar i SMA typ 1 i både klinisk praxis och klinisk forskning, inklusive kliniska prövningar. TLV:s kliniska expert anger att en kombination av dessa skalor ger en bra bild för att skatta utveckling av motoriska förmågor.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med EMA, att SMA typ 1 patienter behandlade med risdiplam överlever längre och utvecklar fler motoriska förmågor än patienter som erhåller bästa understödande vård utan risdiplam. I frånvaro av kliniska data är bibehållande av klinisk relevant effekt på lång sikt (>24 månader) osäker.

Patienter med en klinisk diagnos på SMA typ 2 eller typ 3 (patientgrupp 2)

SUNFISH

Metod

Effekt och säkerhet av risdiplam för patienter med SMA typ 2 och typ 3 utvärderades i en dosbekräftande fas II studie (SUNFISH del 1) och i en fas III studie (SUNFISH del 2). Efter studietidens slut fick alla patienter möjlighet att ingå i en öppen förlängningsstudie.

⁵ En patient klassificerades som responder om fler HINE-2 milstolpar visade förbättring än försämring. Förbättring definierades som ≥ 2 poängs förbättring på förmågan att sparka eller 1 poängs förbättring av huvudkontroll, förmågan att rulla, sitta, krypa, stå eller gå

SUNFISH del 1 var inledningsvis randomiserad med en aktiv arm och en placebo arm. Efter 12 veckor övergick alla patienter till behandling med risdiplam. Studielängden var totalt 24 månader. I studien inkluderades totalt 51 patienter med SMA typ 2 (73 procent) eller typ 3 (27 procent) mellan 2–25 år, medianålder var 7 år. 86 procent av patienterna var inte ambulatoriska och saknade gångförmåga. Patienterna administrerades risdiplam en gång dagligen.

Studien var dosbegränsande och primära effektmått var säkerhet, tolerabilitet, farmakokinetik, farmakodynamik och val av dos. Explorativa effektmått var bland annat uppnående av motoriska förmågor.

SUNFISH del 2 var en randomiserad och placebokontrollerad studie över 24 månader som utvärderade effekten av risdiplam vid dosen som resulterade från SUNFISH del 1. I studien inkluderades 180 patienter med SMA typ 2 och typ 3 med 2 till 4 kopior av SMN2 genen. Patienterna hade en medianålder av 9 (2–25) år vid screening. 67 procent av individerna har skoliös varav hälften av dessa har svår skoliös med >40° kurvatur. Ambulanta patienter exkluderades från studien.

Det primära effektmåttet var förändring från baslinjen i effektmåttet MFM-32 efter 12 månaders behandling. Sekundära effektmått var bland annat utveckling av motoriska förmågor⁶, förbättringar av lungfunktion och respons mätt med CGI-C efter 12 månader.

Företaget har även kommit in med data där patienter med SMA typ 2 och typ 3 redovisas separat (se nedan Tabeller 4 och 5 för patientkaraktäristika).

Tabell 4. Patientkaraktäristika för SMA typ 2 patienter i SUNFISH del 2

		Risdiplam	Placebo	Totalt
Antal patienter		[----]	[----]	[----]
Antal SMN2 gener	2	[----]	[----]	[----]
	3	[----]	[----]	[----]
	4	[----]	[----]	[----]
	Ej känt	[----]	[----]	[----]
Genomsnittlig ålder för symtomdebut (månader)		[----]	[----]	[----]
	Min - Max	[----]	[----]	[----]
Tid mellan symtomdebut och behandling (månader)		[----]	[----]	[----]
	Min - Max	[----]	[----]	[----]
Andel patienter som kan stå		[----]	[----]	[----]
Patienter med svår skoliös (>40°)		[----]	[----]	[----]

Tabell 5. Patientkaraktäristika för SMA typ 3 patienter i SUNFISH del 2

		Risdiplam	Placebo	Totalt
Antal patienter		[----]	[----]	[----]
Antal SMN2 gener	2	[----]	[----]	[----]
	3	[----]	[----]	[----]
	4	[----]	[----]	[----]
Genomsnittlig ålder för symtomdebut (månader)		[----]	[----]	[----]
	Min - Max	[----]	[----]	[----]
Tid mellan symtomdebut och behandling (månader)		[----]	[----]	[----]
	Min - Max	[----]	[----]	[----]
Andel patienter som kan stå		[----]	[----]	[----]
Andel patienter som kan gå		[----]	[----]	[----]
Patienter med svår skoliös (>40°)		[----]	[----]	[----]
Genomgått skoliöskirurgi		[----]	[----]	[----]

⁶ Utveckling av motoriska förmågor mättes med MFM-32, RULM och HFMSE

Resultat

I SUNFISH del 1 valdes den högre dosen som behandlingsdos, vilket innebär 5 mg dagligen för patienter som väger 20 kilogram eller mer och 0,25 mg/kg för patienter som väger mindre än 20 kilogram. Efter 12 månader sågs bland annat förbättringar i effektmåttet MFM-32 jämfört med naturalförloppsdata.

Efter 12 månaders behandling med risdiplam i SUNFISH del 2 sågs statistiskt signifikanta förbättringar i det primära effektmåttet MFM-32 (som skattar motorisk förmåga) jämfört med placebo ($p=0,0156$). Den absoluta skillnaden var mindre än två poäng på en hundrigradig skala. Företaget anger att även små förändringar i MFM-32 visar en klinisk betydelsefull skillnad. 38 procent av patienterna behandlade med risdiplam förbättrades med ≥ 3 poäng i MFM-32 jämfört med 24 procent i placeboarmen ($p=0,0469$). Förändringar i RULM (motorisk förmåga i överkroppen) var statistiskt signifikant jämfört med placebo. För effektmåtten HFMSE (motorisk förmåga), FVC (lungfunktion) och CGI-C (global hälsa) sågs inga statistiskt signifikanta skillnader jämfört med placebo. Företaget anger att HFMSE är mindre känslig för att mäta förändring över tid för patienter med svår motorfunktionsnedsättning jämfört med MFM-32.

Resultat för patienter med SMA typ 2 och typ 3 redovisade separat.

Tabell 6. Resultat för SMA typ 2 patienter i SUNFISH del 2 efter 12 månader

	Risdiplam	Placebo	Skillnad
Antal patienter	[-----]	[-----]	[-----]
Förändring från baslinjen i MFM-32	[-----]	[-----]	[-----]
Förändring från baslinjen i RULM	[-----]	[-----]	[-----]
Förändring från baslinjen i HFMSE	[-----]	[-----]	[-----]
Förändring från baslinjen i FVC (patienter 6–25 år)	[-----]	[-----]	[-----]

Tabell 7. Resultat för SMA typ 3 patienter i SUNFISH del 2 efter 12 månader

	Risdiplam	Placebo	Skillnad
Antal patienter	[-----]	[-----]	[-----]
Förändring från baslinjen i MFM-32	[-----]	[-----]	[-----]
Förändring från baslinjen i RULM	[-----]	[-----]	[-----]
Förändring från baslinjen i HFMSE	[-----]	[-----]	[-----]
Förändring från baslinjen i FVC (patienter 6–25 år)	[-----]	[-----]	[-----]

Andelen patienter vars globala hälsa förbättrades från baslinjen (utvärderad av behandlande läkare som minimal förbättring, stor förbättring eller väldigt stor förbättring) var [-----] ([---] procent) i risdiplamarmen och [-----] ([---] procent) i placeboarmen för typ 2. Andelen patienter vars globala hälsa förbättrades från baslinjen var [-----] ([---] procent) i risdiplamarmen och [-----] ([---] procent) i placeboarmen för typ 3.

För patienter med SMA typ 2 sågs efter 12 månaders behandling med risdiplam [-----]. För effektmåttet RULM sågs [-----]. För denna patientgrupp sågs [-----].

För patienter med SMA typ 3 var förbättringen efter 12 månaders behandling med risdiplam [-----]. Avseende RULM (motorisk förmåga i överkroppen) [-----].

Företaget har även kommit in med resultat från 24 månaders behandling. För dessa resultat finns ingen jämförelse mot placebo då patienter som ingick i placeboarmen efter 12 månaders behandling fick byta till risdiplam. Patienter sågs bibehålla förbättringar i MFM-32 efter 24

månader. Andel patienter som når en förbättring av MFM-32 på 3 poäng eller mer är något lägre än vid 12 månader. Naturalförloppsdata visar på en försämring i MFM-32 över tid.⁷

Biverkningar

Enligt produktresumén hos patienter med senare debuterad SMA (SMA typ 2 och typ 3) var de vanligast observerade biverkningarna i de kliniska studierna pyrexia (feber, 22 procent), huvudvärk (20 procent), diarré (17 procent) och hudutslag (17 procent).

TLV:s diskussion

Enligt EPAR saknar de kliniska studierna dels de riktigt sjuka, dels ambulanta patienter. TLV:s kliniska experter anger att båda dessa grupper är kliniskt relevanta i Sverige och kan komma i fråga för behandling. En av experterna anger att klinisk erfarenhet visar att en stor andel av personer med SMA typ 3 kan gå långt upp i åren. I SUNFISH inkluderas patienter upp till 25 års ålder, och vid den åldern kan de flesta med SMA typ 3 enligt experterna fortfarande gå.

Utifrån resultaten från den kliniska studien SUNFISH del 2 är skillnaden från placebo på det primära utfallsmåttet MFM-32 statistiskt signifikant. Den absoluta skillnaden sågs vara relativt blygsam (1,6-poängs skillnad på en 100-gradig skala) och ingen statistisk signifikans från placebo observerades i det sekundära utfallsmåttet HFMSE. EPAR anger att de blygsamma effekter som observerats kan bero på den korta studietiden (12 månader) och på heterogeniteten hos patientpopulationen som inkluderats i studien. Frånvaron av signifikanta skillnader från placebo observerad utifrån HFMSE är sannolikt en konsekvens av låg motorisk funktion vid baslinjen. TLV:s kliniska expert anger att för den enskilda patienten kan en liten förbättring i MFM-32 ha en avgörande betydelse och leda till förbättrad livskvalitet och att patienter kan leva ett mer självständigt liv. En studie på naturalförloppsdata där patienter mellan 5,7 – 59 år inkluderades visar att försämringstakten i MFM32 är cirka -0,9 poäng/år för SMA typ 2 och -0,6 poäng/år för typ 3 [13]. I placeboarmen sågs en försämring i genomsnitt med -0,19 poäng efter 12 månader. Vidare har nyttan med behandling av andningsstatus (FVC) inte visats samt att en liknande andel av patienterna förbättrades i global hälsa från baslinjen (CGI-C) efter 12 månader.

EMA sammanfattar att med tanke på begränsningarna av tillgängliga data behövs mer omfattande långsiktiga data för att bedöma om behandling med risdiplam signifikant förändrar sjukdomens naturalförlopp i SMA (typ 2 och typ 3). TLV:s kliniska experter anger att för de patienter som inkluderades (SMA typ 2 och icke-ambulanta SMA typ 3) tycks studien visa bra effekt.

Under utredningen har TLV även fått ta del av separata resultat från patienter med SMA typ 2 och typ 3. Företaget anger att SUNFISH del 2 inte var designad för subgruppsanalys och att detta ökar osäkerheten i tolkningen av resultaten. Vidare anger företaget att [-----] i och med att [-----] i och med att [-----]. För det primära utfallsmåttet MFM-32 sågs [-----]. Detta utfallsmått används i den hälsoekonomiska analysen som kriterier för uppnående av motoriska förmågor [-----].

⁷ NatHis-SMA studie (NCT02391831).

TLV:s bedömning: Resultaten från den kliniska studien som inkluderar patienter med SMA typ 2 och icke-ambulanta patienter med SMA typ 3 är förknippade med flera osäkerheter. Skillnaden från placebo på det primära utfallsmåttet MFM-32 var statistiskt signifikant men den absoluta skillnaden sågs vara relativt blygsam (1,6-poängs skillnad på en 100-gradig skala) och ingen statistisk signifikans från placebo observerades i det sekundära utfallsmåttet HFMSE. TLV bedömer i likhet med EMA att den observerade skillnaden jämfört med placebo avseende det primära effektmåttet MFM-32 är kliniskt relevant.

TLV bedömer sammantaget, i likhet med EMA, en bättre effekt jämfört med placebo för patienter med SMA typ 2 och icke-ambulanta patienter med SMA typ 3. Dokumentation av effekten för ambulanta patienter är inte tillgänglig och kan därför inte bedömas. Bibehållande av en klinisk relevant effekt på lång sikt (>24 månader) är osäker då det saknas studiedata.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Enligt företaget finns det inga direkt jämförande studier mellan risdiplam och det behandlingsalternativ som används idag, nusinersen (Spinraza). För att uppskatta den relativa effekten har företaget kommit in med indirekta jämförelser. För patienter med en klinisk diagnos på SMA typ 1 hänvisar företaget i sitt underlag till en matchad och justerad indirekt jämförelse (MAIC). För patientgruppen med SMA typ 2 och typ 3 har företaget kommit in med en MAIC och en nätverksmetaanalys (NMA).

Företaget baserar sin kostnadsnyttoanalys för patienter med SMA typ 1 på TLV:s analyser av nusinersen från den avslutade hälsoekonomiska bedömningen dnr 3345/2016. Företaget har ersatt läkemedels- och administrationskostnader för nusinersen med kostnaderna för risdiplam medan allt annat antas vara lika. Företaget menar att detta förfarande är rimligt utifrån ett antagande att behandlingseffekten av risdiplam är jämförbar med behandlingseffekten av nusinersen. Antagandet om jämförbar effekt är en förutsättning för företagets hälsoekonomiska analys av SMA typ 1. Nedan redovisas företagets indirekta jämförelse för patienter med SMA typ 1 och TLV:s bedömningar angående denna.

För gruppen av patienter med SMA typ 2 och typ 3 används en kostnadsnyttoanalys baserad på det kliniska underlaget avseende jämförelsen mot ingen behandling. TLV gör därför ingen bedömning av den indirekta jämförelsen för denna patientgrupp.

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

Metod

Då FIREFISH studierna är enarmade har företaget utvärderat den relativa effekten av risdiplam jämfört med nusinersen med hjälp av en kovariatjusterad indirekt jämförelse mellan FIREFISH-studierna [10–11] och ENDEAR-studien [7]. FIREFISH 283 dagars data jämförs med ENDEAR 280 dagars data. Den statistiska metoden Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) har använts för att justera för skillnader i bakgrundskaraktäristika.⁸ [-----] användes för att justera för dessa skillnader. [-----] Se nedan Figur 1 för resultat från justeringen.

⁸ MAIC-metoden innebär en typ av propensity score viktning för att jämna ut bakgrundskaraktäristika mellan studier

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

Den indirekta jämförelsen inkluderar utfallsmåtten [-----].

Resultat

Resultaten från den indirekta jämförelsen visar [-----], se Figur 2 nedan.

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

Se nedan Tabell 8 för en sammanfattning av resultaten avseende [-----]. I jämförelsen noteras att [-----]. Data efter 12 månader visar att [-----].

Tabell 8. Resultat från den indirekta jämförelsen av risdiplom och nusinersen för [-----]

Effektåtgång	Risdiplom	Nusinersen	Relativ effekt
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

□ [-----]

 -----]

TLV:s diskussion

TLV bedömer att den matchade och justerade indirekta jämförelsen (MAIC) för patienter med SMA typ 1 är genomförd och redovisad i enlighet med internationell standard. Företaget har utfört en systematisk litteraturgenomgång för att identifiera relevanta studier till jämförelsen. Företagets beskrivning av litteraturgenomgången följer PRISMA-rekommendationerna för rapportering av systematiska litteraturgenomgångar och metaanalyser [14].

Det finns dock kvarstående faktorer som kan medföra osäkerhet i tolkning av resultaten från den indirekta jämförelsen. En MAIC bygger på antagandet att de ingående studierna är homogena vad gäller patientkaraktäristika. Företaget hanterar denna osäkerhetsfaktor genom att justera för baslinjekaraktäristika. De parametrar ([-----]) som valts för detta kan anses vara relevanta. Företaget anger att inklusionskriterierna för de kliniska studierna var liknande avseende [-----]

[-----]. Enligt Finkel et al. hade alla inkluderade patienter i ENDEAR symptom som klassificeras som SMA typ 1 [7]. Patienter som behöver invasiv andningshjälp eller trakeostomi exkluderades från FIREFISH. ENDEAR hade inga sådana restriktioner och enligt Finkel et al visar överlevnadskurvor (överlevnad utan permanent behov av andningshjälp) att inga patienter har permanent behov av andningshjälp vid baslinjen. TLV:s kliniska experter anger att patientgrupperna till betydande del kan anses vara jämförbara.

Normal utveckling för barn ligger inom samma tidsfönster som data för jämförelsen. Utveckling av motoriska förmågor sker generellt sett senare för SMA patienter. Detta tillsammans med en relativt kort uppföljningstid på cirka nio månader bidrar med osäkerheter i jämförelsen.

En av TLV:s kliniska experter anger att inom gruppen patienter med SMA typ 1, finns det en stor skillnad av effekt på behandling. Detta baseras på klinisk erfarenhet. Sjukdomsduration och ålder vid behandlingsstart, individuell försämringshastighet och eventuell motorisk utveckling innan symtom visar sig, gör att även om två patienter skulle ha haft symtomdebut precis samtidigt, ha samma motoriska poäng på skala vid behandlingsstart och starta behandling samma dag, kan man ändå inte vara säkra på lika god effekt. Vidare anger TLV:s andra expert att en avgörande faktor för framgångsrik behandling är att den sätts in tidigt, i idealfallet innan symtom uppträder. I Sverige ställs diagnos för SMA typ 1 idag i medeltal vid fem månaders ålder och behandling sätts därefter in inom två veckor. I normalfallet får därigenom svenska barn behandling något tidigare än studiedata.

TLV:s kliniska experter anger att utifrån underlaget är behandlingseffekten troligen ungefär likvärdig mellan Evrysdi och Spinraza för patienter med SMA typ 1. Det är rimligt att initialt anta en jämförbar och god effekt om behandlingen ges skyndsamt efter symtomstart. Mot bak-

grund av företagets underlag, med stöd av TLV:s kliniska experter och trots osäkerheter förknippade med de enarmade kliniska studierna och indirekta jämförelserna, gör TLV den samlade bedömningen att risdiplam har jämförbar effekt med nusinersen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att effekten är jämförbar i jämförelse mot nusinersen för patienter med SMA typ 1 och 2 kopior av SMN2. Även för patienter med SMA typ 1 och 3 kopior av SMN2 är det rimligt att anta att risdiplam har en bromsande effekt på sjukdomsförloppet, men i frånvaro av data är den relativa effekten svårare att uppskatta. I avsaknad av längre tids studiedata (> 24 månader) är den relativa effekten för patienter med SMA typ 1 på lång sikt mycket osäker.

3 Hälsoekonomi

För att påvisa att kostnaden för behandling med Evrysdi är rimlig i förhållande till nyttan som läkemedlet ger har företaget inkommit med två separata analyser. I den ena analysen analyseras patienter med SMA typ 1 (se avsnitt 3.1) och i den andra analyseras patienter med SMA typ 2 och SMA 3 (se avsnitt 3.2). Båda analyserna är kostnadsnyttoanalyser och bästa understödjande vård (BSC) utgör jämförelsealternativet för samtliga analyserade patienter.

Företagets analyser omfattar inte samtliga patienter med SMA typ 1, 2, och 3 utan subgrupper inom respektive SMA typ, vilka subgrupper som inkluderas beskrivs mer ingående i avsnitt 2.4.

TLV:s diskussion

Företaget har även inkommit med en kostnadsminimeringsanalys där jämförelsealternativet utgörs av Spinraza. Denna analys utvärderas inte närmare av TLV eftersom TLV bedömer att BSC är relevant jämförelsealternativ, se avsnitt 2.3.2.

3.1 Kostnadsnyttoanalys – Patienter med SMA typ 1

Företagets kostnadsnyttoanalys för patienter med SMA typ 1 baseras på TLV:s analyser av Spinraza (dnr 3345/2016). Företaget har ersatt läkemedels- och administrationskostnaderna för Spinraza med kostnaderna för Evrysdi medan allt annat antas vara lika. Företaget menar att detta förfarande är rimligt med anledning av att behandlingseffekten av Evrysdi är jämförbar med behandlingseffekten av Spinraza.

TLV:s bedömning: TLV har inga invändningar gentemot företagets antagande att Evrysdi har jämförbar effekt med Spinraza.

3.1.1 TLV:s resultat från utredningen av Spinraza

Företagets och TLV:s resultat från utredningen av Spinraza (dnr 3345/2016) presenteras i Bilaga 3. TLV bedömde att analysen var alltför osäker för att presentera ett grundscenario och presenterade därför ett spann där ett antal parametrar justerades i förhållande till företagets grundscenario. Det är dessa resultat som företaget baserar sin analys av SMA typ 1 patienter på, och till följd av att TLV då presenterade ett spann består företagets grundscenario av ett spann. Företaget har även inkommit med ett scenario som baseras på det marknadsförande företagets resultat inom utredningen av Spinraza.

3.1.2 Läkemedelskostnader för Evrysdi

Till ansökt pris (AUP) kostar en förpackning Evrysdi 86 180,76 kronor. Innehållet i en förpackning motsvarar 60 mg. Rekommenderad daglig dos av Evrysdi bestäms av patientens ålder och kroppsvikt och redovisas i Tabell 9 (produktresumé [1]).

Tabell 9. Rekommenderad dosering efter ålder och kroppsvikt

Ålder och kroppsvikt	Rekommenderad daglig dos
2 månader till <2 år	0,20 mg/kg
≥2 år (<20 kg)	0,25 mg/kg
≥2 år (≥20 kg)	5 mg

Läkemedelskostnaden för Evrysdi som tillämpas i den hälsoekonomiska analysen baseras på ålder vid behandlingsstart, genomsnittlig behandlingstid och rekommenderad dosering efter ålder och kroppsvikt. Ålder vid behandlingsstart är i analysen knappt 6 månader vilket resulterar i en läkemedelskostnad om 661 893 kronor under det första året. Under efterföljande år är läkemedelskostnaden högre eftersom rekommenderad dos ökar med ålder och kroppsvikt. Årskostnaden uppgår till som mest 2 623 226 kronor per patient och år (patienter över 2

år som väger över 20 kilogram). Behandlingslängden har företaget uppskattat utifrån storleken på läkemedelskostnaderna i utredningen av Spinraza.

Utöver läkemedelskostnader inkluderar företaget även en engångsadministreringskostnad om 1 491 kronor. Administrationskostnaden är lägre än den som presenteras i resultaten av utredningen för Spinraza, vilket baseras på att Evrysdi ges som en oral lösning medan Spinraza ges intratekalt genom lumbalpunktion.

TLV:s diskussion:

TLV noterar att osäkerheterna i underlaget för Spinraza bedömdes vara mycket höga. Osäkerhetsbedömningen baserades framför allt på extrapolering av behandlingseffekter och överlevnad efter den tid då kliniska studiedata fanns att tillgå, samt på vilken livskvalitet patienter med SMA har.

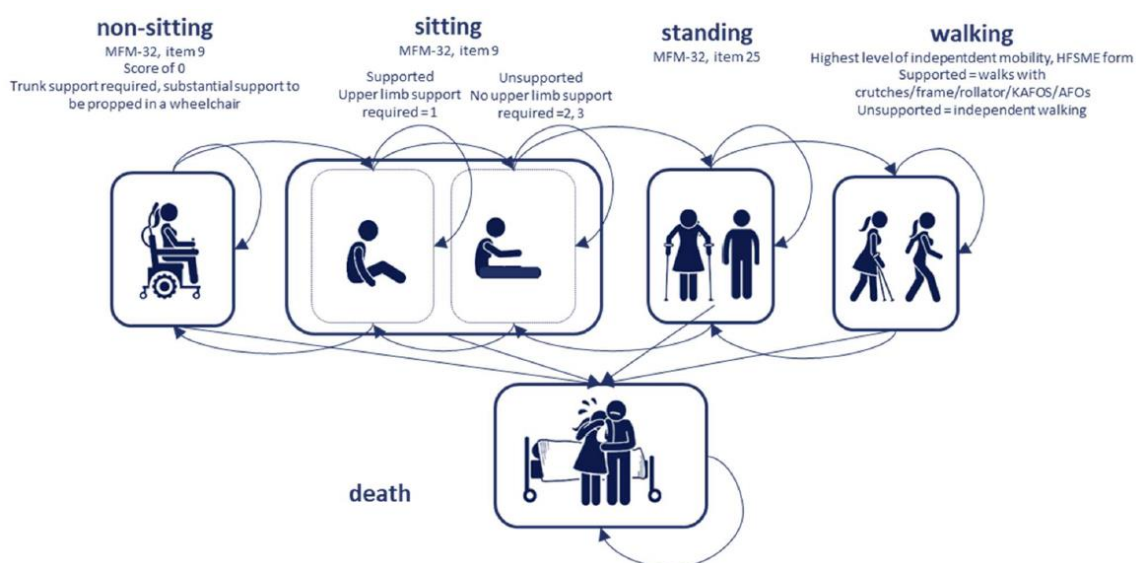
Företagets metod för att uppskatta kumulativa kostnader för Evrysdi som tillämpas i analysen är osäker. Exempelvis behöver företaget göra egna antaganden och runda av ett antal siffror som kan leda till marginella fel i uppskattningen av kumulativa kostnader. TLV noterar dock att eventuella småfel i företagets uppskattningsmetod sannolikt inte har betydande inverkan på de hälsoekonomiska resultaten.

TLV:s bedömning: TLV finner inte anledning att ändra de bedömningar avseende osäkerheter som gjordes i Spinraza.

TLV bedömer att metoden företaget använt för att uppskatta hur länge patienter stod på behandling i Spinrazautvärderingen, och således hur länge patienter står på behandling med Evrysdi i denna analys, kan godtas.

3.2 Kostnadsnyttoanalys patienter med SMA typ 2 och SMA typ 3

Företagets kostnadsnyttoanalys av patienter med SMA typ 2 och SMA typ 3 utgörs av en Markovmodell. Den kliniska effekten som tillämpas i modellen baseras till stor del på studien SUNFISH som beskrivs mer ingående i avsnitt 2.4.1. Analysen består av fem övergripande hälsotillstånd som definieras utifrån patientens rörelseförmåga *kan ej sitta*, *kan sitta*, *kan stå*, *kan gå*, och *avliden* (Figur 3). Hälsotillståndet *kan sitta* delas in i två underkategorier: *kan sitta med stöd* och *kan sitta utan stöd*.



Figur 3. Hälsotillstånden i Markovmodellen

Det primära effektmåttet Motor Function Measure (MFM-32), som användes i studien SUNFISH för att skatta motorisk förmåga, används även för att uppskatta samtliga hälsotillstånd i modellen utom tillståndet *kan gå*. Detta tillstånd uppskattades med hjälp av Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE). Samtliga hälsotillstånd är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter. Vid behandlingsstart är patienterna fördelade mellan hälsotillstånden i enlighet med Tabell 10. Varje modellcykel har en längd om [-----].

Tabell 10. Fördelningen av motoriska förmågor vid behandlingsstart

Tillstånd	Andel patienter	Källa
Ej Sittare	[---]	MFM-32 (SUNFISH)
Sittare med stöd	[---]	MFM-32 (SUNFISH)
Sittare utan stöd	[---]	MFM-32 (SUNFISH)
Kan stå	[---]	MFM-32 (SUNFISH)
Kan gå	[---]	HFMSE (SUNFISH)

Patientkaraktäristika i modellen baseras på data från studien SUNFISH. I studien var patienterna i genomsnitt tio år vid behandlingsstart och 71 procent hade SMA typ 2 medan övriga 29 procent hade SMA typ 3. Tidshorisonten i modellen är 90 år vilket i praktiken innebär ett livstidsperspektiv. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent.

TLV:s bedömning: TLV bedömer med stöd av klinisk expert att huruvida patientfördelningen av motoriska förmågor vid behandlingsstart speglar svensk praxis är förknippat med osäkerheter.

3.3 Effektmått

3.3.1 Klinisk effekt

De centrala effektmåtten som används i modellen för att fånga den kliniska effekten är *övergångssannolikheter* samt *total överlevnad* (OS). Övergångssannolikheterna är framtagna baserat på data över hur den motoriska förmågan utvecklas över tid. Övergångssannolikheterna är behandlingsspecifika, det vill säga dessa skiljer sig åt mellan behandlingsarmarna, medan OS är beroende av vilken SMA-typ patienterna har samt vilket hälsotillstånd de befinner sig i.

Övergångssannolikheter

Företaget noterar att det primära syftet med behandling är att bromsa upp sjukdomsprogressionen genom att bibehålla motoriska förmågor på sikt. Sannolikheten att bibehålla/förbättra motoriska förmågor och risken att förlora motoriska förmågor är baserad på data från studien SUNFISH. Kriterierna som av företaget har använts för att utvärdera vilka motoriska förmågor patienter har och följaktligen vilket hälsotillstånd patienter befinner sig i presenteras i Tabell 11.

Tabell 11. Kriterier för de olika motoriska förmågorna

Tillstånd	Skala	Artikel	Poäng
Ej Sittare	MFM-32	[-----]	[-----]
Sittare med stöd			[-----]
Sittare utan stöd			[-----]
Kan stå		[-----]	[-----]
Kan gå	HFMSE	[-----]	[-----]

Övergångssannolikheterna som styr över hur patienter är fördelade mellan hälsotillstånden presenteras i Bilaga 4. MFM-32 och HFMSE utvärderades var fjärde månad i studien SUN-FISH under den 52 veckor långa studieperioden och samtliga övergångar som observerades har använts för att uppskatta de månatliga sannolikheterna.

Utöver detta antar företaget att övergångarna är sekventiella i och med att patienterna inte kan förbättras/försämrats med mer än en motorisk förmåga per cykel. Med andra ord, patienter som exempelvis befinner sig i stadiet *ej sittare* har ej möjlighet att övergå till hälsotillståndet *kan stå* eller *kan gå* i nästa modellcykel. Företaget noterar att detta antagande har stämts av med företagets kliniska experter.

Efter att 24 månader har fortlöpt justeras övergångssannolikheterna i modellen. Risken för motorisk degradering minskas med [--] procent i Evrysdi-armen samtidigt som [-----] i kontrollarmen. Enligt företaget har dessa två korrigeringar av övergångssannolikheterna gjorts i samråd med kliniska experter. Företaget konstaterar att det är konservativt att tillämpa dessa justeringar vid månad 24 i modellen eftersom övergångssannolikheterna som tillämpas under de första 24 månaderna i modellen baseras på 12 månaders data.

Total överlevnad (OS) för patienter med SMA typ 2 som inte kan sitta, kan sitta med stöd och som kan sitta utan stöd

För patienter med SMA typ 2 som saknar stå och gångförmåga är OS baserad på poolad data från sex vetenskapliga studier. Dessa data är ej fullständiga och företaget har därför varit tvunget att extrapolera sina data vilket de gjort med hjälp av en parametrisk metod. Parametrisk extrapolering innebär att överlevnaden, över tid, antas utveckla sig i enlighet med en matematisk fördelning.

Fördelningen som företaget valt är Gompertz eftersom företagets kliniska experter anser att extrapolering med Gompertz genererar förhållandevis rimlig överlevnad. Även extrapolering med en Weibullfördelning genererar enligt samma experter förhållandevis rimlig överlevnad men enligt testen AIC och BIC har Gompertzfördelningen bättre statistisk passform med bakomliggande Kaplan-Meier estimat, jämfört med Weibullfördelningen.

Total överlevnad (OS) för samtliga patienter med SMA typ 3 samt patienter med SMA typ 2 som kan stå och gå

För patienter med SMA typ 2 som kan stå och/eller gå och för samtliga patienter med SMA typ 3 baseras mortalitetsrisken på överlevnaden hos normalpopulationen. Företaget antar således att överlevnaden för dessa patienter korresponderar med överlevnaden hos normalpopulationen och denna OS-kurva har hämtats via SCB:s⁹ hemsida.

TLV:s diskussion

En av de sex studier som används för att uppskatta överlevnaden hos patienter med SMA typ 2 användes också för att uppskatta överlevnaden hos motsvarande patienter i TLV:s utvärdering av Spinraza. Denna studie [9] inkluderar betydligt fler patienter jämfört med de andra studierna som används i företagets poolade analys. Inom ramen för Spinraza¹⁰ utvärderingen extrapolerades överlevnaden bortom KM-estimaten med hjälp av en Weibullfördelning och således inte en Gompertzfördelning. Huruvida extrapolering med hjälp av en Gompertzfördelning genererar mer realistisk överlevnad för dessa patienter jämfört med extrapolering med en Weibullfördelning eller annan fördelning kan TLV inte utröna med hjälp av tillgänglig information. Således finner TLV att ett rimligt förfarande är att tillämpa andra extrapoleringsfördelningar än Gompertz i känslighetsanalyserna och i grundscenariot använda Gompertz likt företaget.

⁹ Statistikmyndigheten SCB

¹⁰ dnr 3345/2016

TLV bedömer att det är osäkert om patienter med SMA typ 2 som får behandling med Evrysdi och kan stå och/eller gå i genomsnitt kan antas ha en överlevnad i paritet med normalbefolkningen. Antagandet är emellertid inte uppenbart orimligt. TLV noterar att på grund av detta antagande antas behandling med Evrysdi leda i genomsnitt till cirka 2,5 vunna levnadsår för patienter med SMA typ 2 jämfört med BSC i företagets analys.

Vidare bedömer TLV att det är osäkert om patienter med SMA typ 3 som varken kan stå eller gå har en mortalitetsrisk som överensstämmer med motsvarande risk hos normalbefolkningen. Dock noterar TLV att SMA-litteraturen stödjer företagets antagande.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets metod för uppskattning av övergångssannolikheter är acceptabel. Dock är det mycket osäkert om korrigeringen av övergångssannolikheterna som genomförs från och med månad 24 är rimlig. TLV noterar, med stöd av klinisk expert, att syftet med behandlingen är att patienterna bibehåller sina motoriska förmågor på sikt. I TLV:s känslighetsanalyser granskas i vilken utsträckning resultatet påverkas om övergångssannolikheterna inte justeras alls samt om magnituden av korrigeringarna förändras.

TLV bedömer att utifrån tillgänglig information är företagets val av OS-extrapoleringsfördelning för patienter med SMA typ 2 rimlig. Samtidigt skulle extrapolering med hjälp av andra fördelningar också kunna resultera i rimlig överlevnad för dessa patienter och med anledning av detta tillämpas andra extrapoleringsfördelningar i TLV:s känslighetsanalyser.

TLV bedömer att det är osäkert om behandling med Evrysdi kan leda till förlängd överlevnad för patienter med SMA typ 2 eftersom det saknas information om behandling som sträcker sig längre än två år. TLV bedömer att antagandets påverkan på resultaten behöver granskas i känslighetsanalyser.

Hälsorelaterad livskvalitet

Patienters livskvalitet

Inom ramen för studien SUNFISH samlades data om patienters livskvalitet in med hjälp av EQ-5D-5L. På grund av bristande kvalitet baseras inte livskvalitetsvikterna i företagets grundscenariot på dessa data¹¹. I stället används livskvalitetsvikter hämtade från en vetenskaplig artikel av Lloyd et al. [15] i företagets grundscenariot. Dessa livskvalitetsvikter presenteras i Bilaga 5. I studien av Lloyd et al. estimerade fem kliniska experter från Storbritannien, med hjälp av EQ-5D och PedsQoL¹², patienters livskvalitet baserat på ett antal fallstudier. Dessa fallstudier var utformade för att representera olika hälsotillstånd för hälsoekonomisk utvärdering av SMA.

Företaget har kalibrerat livskvalitetsvikterna som tillämpas för hälsotillstånden *kan stå* och *kan gå* i syfte att anpassa dem till egen modellstruktur. För hälsotillståndet *ej sittare* tillämpas en negativ livskvalitetsvikt, vilket innebär en livskvalitet värre än döden. Åldersjustering av livskvalitetsvikterna tillämpas ej i företagets grundscenariot.

Utöver livskvalitetsvikterna som företaget använder i sitt grundscenariot har de även inkluderat livskvalitetsvikter hämtade från NICE utredningen av Spinraza¹³ som ett alternativ i modellen. Dessa livskvalitetsvikter redovisas i kolumnen längst till höger i Tabell 12.

¹¹ Företaget noterar, bland annat, att livskvalitetsvikternas validitet i förhållande till de olika hälsotillstånden saknades

¹² Pediatric Quality of Life Inventory

Tabell 12. Patienters livskvalitetsvikter

Hälsotillstånd	Hälsorelaterad livskvalitet (företagets grundscenari)	Hälsorelaterad livskvalitet (NICE utredning av Spinraza) ¹³
Ej Sittare	-0,17	0,35
Sittare med stöd	0,04	0,60
Sittare utan stöd	0,04	0,60
Kan stå	0,555	0,80
Kan gå	0,555	0,80

TLV:s bedömning: TLV bedömer att livskvalitetsvikterna som företaget använder i sitt grundscenari riskerar att underskatta patienters hälsa. Livskvalitetsvikterna som TLV använde inom utredningarna av Spinraza¹⁴ och Zolgensma¹⁵ är exempelvis betydligt högre. Därför använder TLV livskvalitetsvikterna hämtade från NICE utredningen av Spinraza i sitt grundscenari, eftersom dessa i högre utsträckning speglar livskvalitetsvikterna som TLV tillämpade i utredningen av Spinraza. Justeringen leder till en högre ICER gentemot företagets grundscenari. Värdena som presenteras i Tabell 12 är emellertid baslinjevärden eftersom TLV till skillnad från företaget åldersjusterar livskvalitetsvikterna, vilket leder till en minimal ökning i ICERn.

Anhörigas livskvalitet

Utöver patienters livskvalitet beaktas i företagets grundscenari även anhörigas livskvalitet. Anhörigas livskvalitet för patienter som inte kan sitta baseras på en studie av Bastida et al. [16] medan anhörigas livskvalitet för patienter som antingen kan stå och/eller gå baseras på en studie av Ara et al. [17]. För patienter som kan sitta antingen med stöd eller utan stöd har företaget uppskattat anhörigas livskvalitet med hjälp av studierna utförda av Bastida et al. och Ara et al. Livskvalitetsvikterna som tillämpas för anhöriga i företagets grundscenari presenteras i Tabell 13.

Tabell 13. Anhörigas livskvalitetsvikter som tillämpas i företagets grundscenari

Hälsotillstånd	Hälsorelaterad livskvalitet
Ej Sittare	0,484
Sittare med stöd	0,610
Sittare utan stöd	0,735
Kan stå	0,861
Kan gå	0,861

TLV:s bedömning: TLV bedömer att anhörigas livskvalitet inte ska beaktas i ett grundscenari. Detta är i enlighet med rådande TLV praxis. TLV bedömer att påverkan på livskvalitet för anhöriga är lämplig att inkludera i TLV:s känslighetsanalyser.

3.4 Kostnader och resursutnyttjande

3.4.1 Kostnader för läkemedlet

Läkemedelskostnaden som tillämpas i analysen för patienter med SMA typ 2 och 3 är inte densamma som tillämpas i analysen för patienter med SMA typ 1 (se avsnitt 3.1.2). Anledningen är att rekommenderad dos beror på patienters ålder och vikt (Tabell 9), vilka är högre vid diagnos för patienter med SMA typ 2 och 3 jämfört med patienter med SMA typ 1. Maximal dos är 5 mg om dagen vilket är vad företaget tillämpar för samtliga patienter med SMA typ 2 och 3

¹³ NICE utvärdering med referensnummer TA588. Livskvalitetsvikterna baseras på expertutlåtande

¹⁴ Dnr 3345/2016

¹⁵ Dnr 397/2019

i sin hälsoekonomiska analys. Vid en daglig dos om 5 mg uppgår kostnaden per dag till cirka 7 182 kronor.

Företaget har emellertid justerat relativ dosintensitet om 97,5 procent med hänsyn till data från studien SUNFISH, vilket resulterar i en daglig kostnad om cirka 7 002 kronor. En dagskostnad om cirka 7 002 kronor resulterar i sin tur i en månadskostnad om cirka 213 129 kronor per patient vilket enligt företaget bör ses som en konservativ uppskattning med tanke på att de utgått från en rekommenderad dos om 5 mg för samtliga patienter (inklusive patienter som väger mindre än 20 kilo). Enligt företagens uppskattning uppgår den totala läkemedelskostnaden per patient och år (SMA typ 2 och 3) till 2 557 549 kronor till ansökt AUP.

3.4.2 Behandlingsavbrott

Företaget antar att ingen patient avbryter behandling med Evrysdi. Detta antagande baseras på företagens kliniska experter och på data från studien SUNFISH.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagens antagande om behandlingsavbrott är osäkert och att det inte är rimligt att inga behandlingsavbrott sker. Det finns en risk att företaget underskattar kostnaden per vunnet QALY med detta antagande.

3.4.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Vårdkostnader och resursutnyttjande baseras primärt på uppgifter från en svensk vetenskaplig studie författad av Zuluaga-Sanchez et al. (2019) [18]. Eftersom specifika kostnader för hälsotillstånden i företagens modell inte presenteras i studien av Zuluaga-Sanchez et al. (2019) har företaget anpassat kostnaderna till modellstrukturen. Företaget har inflationsjusterat samtliga kostnader till 2020 års nivå med hjälp av SKR:s¹⁶ prisindex.

Vårdkostnader för samtliga hälsotillstånd redovisas i Tabell 14. Dessa kostnader består bland annat av besök hos läkare och andra vårdpersonal, exempelvis specialistsjuksköterskor, fysioterapeuter och psykologer. Vidare inkluderas kostnader för sjukhusinläggningar, tester, respiratorisk vård, ortopedi och neurologi. Modellen inkluderar också kostnader för de olika hjälpmedel patienter med SMA kan behöva, som rullstol och hostmaskin, samt för övrig mediciner.

Tabell 14. [-----] vårdkostnader som inkluderas i modellen

Hälsotillstånd	Vårdkostnader (SEK)
Ej Sittare	[-----]
Sittare med stöd	[-----]
Sittare utan stöd	[-----]
Kan stå	[-----]
Kan gå	[-----]

3.4.4 Övriga direkta kostnader

Övriga kostnader som inkluderas i analysen kommer av att en andel av patienterna har behov av en personlig assistent samt färdtjänst till och från sjukhusbesök. Kostnaderna har företaget uppskattat med hjälp av studien av Zuluaga-Sanchez et al. där enhetskostnader för personlig assistans hämtades från Försäkringskassan [18]. Dessa kostnader redovisas i Tabell 15.

¹⁶ Sveriges Kommuner och Regioner

Tabell 15. Övriga [-----] kostnader som inkluderas i modellen

Hälsotillstånd	Övriga direkta kostnader (SEK)
Ej Sittare	[-----]
Sittare med stöd	[-----]
Sittare utan stöd	[-----]
Kan stå	[-----]
Kan gå	[-----]

TLV:s bedömning: TLV bedömer att de kostnader som inkluderas i modellen är rimliga. Företagets uppskattning av kostnader för personlig assistans för patienter som inte kan sitta eller enbart kan sitta med stöd bedöms vara osäker.

3.4.5 Indirekta kostnader

Företaget har med hjälp av studien av Zuluaga-Sanchez et al. (2019) [18] även inkluderat indirekta kostnader i form av vårdnadshavares produktivitetsförluster. Indirekta kostnader som antas för samtliga hälsotillstånd redovisas i Tabell 16.

Tabell 16. [-----] indirekta kostnader som inkluderas i modellen

Hälsotillstånd	Indirekta kostnader (SEK)
Ej Sittare	[-----]
Sittare med stöd	[-----]
Sittare utan stöd	[-----]
Kan stå	[-----]
Kan gå	[-----]

TLV:s bedömning: TLV bedömer att vårdnadshavares produktivitetsförluster inte ska beaktas, i enlighet med rådande TLV praxis.

3.4.6 Biverkningar

Företaget har inte tagit hänsyn till biverkningar i sina hälsoekonomiska analyser på grund av den låga frekvensen som upptäcktes i den kliniska studien SUNFISH.

TLV:s bedömning: Företaget inkluderar inte påverkan av biverkningar, varken på livskvalitet eller kostnader, vilket gör att det finns risk att QALY-vinsten för behandling med Evryssi överskattas. TLV instämmer dock i att frekvensen av biverkningar som upptäcktes i den kliniska studien var låg, vilket leder till att antagandet sannolikt inte får en betydande påverkan på de hälsoekonomiska resultaten.

4 Resultat

Företagets analyser är kostnadsnyttoanalyser där behandlingens positiva effekt på både livslängd och livskvalitet fångas upp. I analyserna jämförs Evrydsdi i kombination med bästa understödande vård mot enbart bästa understödande vård (BSC). I företagets analyser för patienter med SMA typ 1 varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 1,5 och 3,1 miljoner kronor. För patienter med SMA typ 2 och 3 landar kostnaden per vunnet QALY på cirka 2,0 miljoner kronor.

TLV bedömer att den rimligaste uppskattningen av kostnaden per vunnet QALY är cirka 2,3–3,1 miljoner kronor för patienter med SMA typ 1 och cirka 7,9 miljoner kronor för patienter med SMA typ 2 och 3.

Företagets resultat för patienter med SMA typ 1 redovisas i avsnitt 4.1. Företagets grundscenari för patienter med SMA typ 2 och 3 redovisas i avsnitt 4.2.2 och företagets känslighetsanalyser redovisas i avsnitt 4.2.3.

TLV:s grundscenari för patienter med SMA typ 1 redovisas i samma avsnitt som företagets grundscenari för patienter med SMA typ 1 (avsnitt 4.1) eftersom företagets grundscenari baseras delvis på TLV:s spann. TLV:s grundscenari för patienter med SMA typ 2 och 3 redovisas i avsnitt 4.3.2 och TLV:s känslighetsanalyser för patienter med SMA typ 2 och 3 redovisas i avsnitt 4.3.3.

4.1 Företagets och TLV:s grundscenari – patienter med SMA typ 1

Företagets analyser för patienter med SMA typ 1 baseras på TLV:s utredning av Spinraza. Eftersom tre analyser presenterades i underlaget för Spinraza för patienter med SMA typ 1, så har företaget inkommit med tre analyser för patienter med SMA typ 1.

Den första analysen baseras på det marknadsförande företagets grundscenari som presenterades inom ramen av utredningen för Spinraza. Ytterligare baseras företagets analyser på TLV:s resultat som presenterades inom ramen av utredningen för Spinraza. Eftersom företagets hälsoekonomiska underlag bedömdes rymma ett flertal osäkerheter presenterade TLV ett spann där olika parametrar justerades gentemot företagets grundscenari. I dessa tre analyser har företaget ersatt läkemedels- och administrationskostnaderna för Spinraza med kostnaderna för Evrydsdi. I Tabell 17 presenteras företagets resultat som baseras på det marknadsförande företagets analyser i TLV:s underlag för Spinraza¹⁷.

Tabell 17. Företagets resultat baserat på det marknadsförande företagets analys i TLV:s underlag för Spinraza¹⁷

Kostnad	Evrydsdi	BSC	Ökning/ minskning
Läkemedel	18 651 361	-	18 651 362
Administration	1 491	-	1 491
Vårdresurser	[-----]	[-----]	-2 156 803
<i>Indirekta kostnader</i>	[-----]	[-----]	-1 418 290
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	15 077 759
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	4,53
QALYs patienter	[-----]	[-----]	5,93
QALYs anhöriga	[-----]	[-----]	3,83
Kostnad per vunnet levnadsår			3 328 424
Kostnad per vunnet QALY för Evrydsdi			1 544 852

¹⁷ Företagets grundscenari som presenterades inom ramen för ärende med dnr 3345/2016

I Tabell 18 och Tabell 19 presenteras företagets resultat som baseras på TLV:s spann i utredningen av Spinraza. Eftersom spannet som företaget kommit in med baseras på TLV:s tidigare resultat utgör dessa även TLV:s spann inom ramen för Evrysdi. Nedan anges de viktigaste antagandena i TLV:s spann som skiljer sig från resultaten som baseras på företagets analys:

- Indirekta kostnader är inte inkluderade.
- Livskvalitet för anhöriga är inte inkluderade.
- Alternativa livskvalitetsvikter tillämpas i TLV:s analys. Livskvalitetsvikter från studien CHERISH¹⁸ [8] används för ena änden av spannet och livskvalitetsvikter från Jones et al. 2014¹⁹ [19] används för andra delen av spannet.

Övriga justeringar, samtliga hälsotillstånd i analysen, samt livskvalitetsvikterna som tillämpas i spannet och huruvida dessa skiljer sig från det marknadsförande företagets analys, återfinns i Bilaga 5.

Tabell 18. Företagets resultat baserat på TLV:s spann - SMA I undre spannet

Kostnad	Evrysdi	BSC	Ökning/ minskning
Läkemedel	2 875 842 kr	0 kr	2 875 842 kr
Administration	1 491 kr	0 kr	1 491 kr
Vårdresurser	[-----]	[-----]	1 191 213 kr
<i>Indirekta kostnader</i>	[-----]	[-----]	0 kr
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	4 068 546 kr
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	2,11
QALYs	[-----]	[-----]	1,78
Kostnad per vunnet levnadsår			1 928 221 kr
Kostnad per vunnet QALY för Evrysdi			2 285 700 kr

Tabell 19. Företagets resultat baserat på TLV:s spann - SMA I övre spannet

Kostnad	Evrysdi	BSC	Ökning/ minskning
Läkemedel	2 875 842 kr	0 kr	2 875 842 kr
Administration	1 491 kr	0 kr	1 491 kr
Vårdresurser	[-----]	[-----]	1 191 213 kr
<i>Indirekta kostnader</i>	[-----]	[-----]	0 kr
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	4 068 546 kr
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	2,11
QALYs	[-----]	[-----]	1,33
Kostnad per vunnet levnadsår			1 928 221 kr
Kostnad per vunnet QALY för Evrysdi			3 059 057 kr

¹⁸ Klinisk fas III studie där effekt och säkerhet av Spinraza utvärderades

¹⁹ En studie i vilken livskvalitetsvikter för ALS (Amyotrofisk lateralskleros) skattades

4.2 Företagets grundscenario – patienter med SMA typ 2 och 3

4.2.1 Antaganden i företagets grundscenario

Nedan anges de viktigaste antagandena i företagets grundscenario för patienter med SMA typ 2 och 3:

- Överlevnad för patienter med SMA typ 2 som varken kan gå eller stå har extrapolerats med hjälp av den parametriska sannolikhetsfördelningen Gompertz.
- Överlevnad för patienter med SMA typ 2 som kan stå och/eller gå och för samtliga patienter med SMA typ 3 antas vara densamma som för normalbefolkningen.
- Företaget gör olika antaganden och justerar långtidseffekten av Evrysdi på patienters motoriska förmågor. Dessa antaganden baseras på företagets expertutlåtanden då det inte finns kliniska data att utgå från.
- Uppskattning av läkemedlets påverkan på anhörigas livskvalitet inkluderas.
- Företaget inkluderar indirekta kostnader kopplade till vårdnadshavares produktivitetstförluster.
- Företaget har justerat relativ dosintensitet till 97,5 procent, med hänsyn till data från studien SUNFISH.

4.2.2 Resultatet i företagets grundscenario

Nedan presenteras resultatet av företagets hälsoekonomiska analys för patienter med SMA typ 2 och 3 (Tabell 20). I företagets grundscenario vinner patienter och anhöriga 23,82 QALYs jämfört med bästa understödjande vård. Den inkrementella kostnaden uppgår till 46 844 955 kronor. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till 1 966 442 kronor.

Tabell 20. Företagets grundscenario - SMA typ 2 och 3

Kostnad	Evrysdi	BSC	Ökning/ minskning
Läkemedel	63 338 547 kr	0 kr	63 338 547 kr
Administration	1 491 kr	0 kr	1 491 kr
Vårdresurser	[-----]	[-----]	-8 931 907 kr
<i>Indirekta kostnader</i>	[-----]	[-----]	-7 563 176 kr
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	46 844 955 kr
Levnadsår patienter (LY)	[-----]	[-----]	2,62
QALYs patienter	[-----]	[-----]	8,38
QALYs anhöriga	[-----]	[-----]	15,44
QALYs (totalt)	[-----]	[-----]	23,82
Kostnad per vunnet levnadsår			17 911 486 kr
Kostnad per vunnet QALY för Evrysdi			1 966 442 kr

4.2.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har inkommit med ett flertal scenarioanalyser och en del av dessa redovisas i Tabell 21. Företaget uppskattar i scenarioanalyserna att kostnaden per vunnet QALY för Evrysdi varierar från ca. 1,4 till 5 miljoner kronor i jämförelse med enbart BSC för patienter med SMA av typ 2 och 3.

Tabell 21. Företagets scenarioanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYS	Kost- nad/QALY
Grundscenario		46 844 955 kr	23,82	1 966 442 kr
Tidshorisont	10 år	17 894 148 kr	3,56	5 021 386 kr
	30 år	34 108 415 kr	14,28	2 388 854 kr
	50 år	42 224 967 kr	20,52	2 057 836 kr
Livskvalitet	SUNFISH	46 844 955 kr	17,17	2 728 605 kr
	TA588 experter	46 844 955 kr	22,18	2 053 468 kr
	Exkl. anhörigas	46 844 955 kr	8,38	5 589 656 kr
Kostnader	Exkl. vårdnadshavares produktivitetsförluster	63 852 391 kr	23,82	2 680 375 kr
	UK Bol studie ²⁰	52 032 836 kr	23,82	2 184 217 kr
Övergångssannolikheter	Långsiktiga justeringar inträffar vid 12 månader	46 492 862 kr	24,52	1 896 183 kr
	Extrapolering av studieperioden över hela modellens tidshorisont	48 969 808 kr	13,51	3 624 250 kr
	Evrydsdi armen kan inte övergå till värre stadier f.o.m. månad 24	45 993 794 kr	32,99	1 394 263 kr
Överlevnad	Weibull för SMA typ 2 patienter som varken kan stå eller gå	46 398 699 kr	23,58	1 967 660 kr
	Överlevnad för normalbefolkningen tillämpas ej för SMA typ 2 patienter som kan stå	42 911 136 kr	21,29	2 015 898 kr
	Överlevnad för normalbefolkningen tillämpas ej för SMA typ 2 patienter som kan gå	41 242 966 kr	20,00	2 062 573 kr

²⁰ Baseras på företagets uppskattning av resursutnyttjande i Storbritannien. Inkluderar inte indirekta kostnader.

4.3 TLV:s grundscenario – patienter med SMA typ 2 och 3

TLV bedömer att den rimligaste uppskattningen av kostnaden per vunnet QALY är ca. 7,9 miljoner kronor för patienter med SMA typ 2 och 3.

4.3.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

TLV har gjort följande antaganden i analyserna som skiljer sig åt från företagets:

- TLV bedömer att närståendes livskvalitet inte kan ingå i ett grundscenario i likhet med tidigare bedömningar och i enlighet med rådande TLV praxis.
- TLV bedömer att vårdhavares produktivitetsförluster inte kan ingå i ett grundscenario i likhet med tidigare bedömningar och i enlighet med rådande TLV praxis.
- TLV bedömer att livskvalitetsvikterna från NICE underlaget för Spinraza som företaget inkluderat som ett alternativ är mer rimliga än livskvalitetsvikterna som företaget tillämpar i sitt grundscenario, exempelvis på grund av att de i större utsträckning korreponderar med livskvalitetsvikterna som TLV använt i tidigare utredningar av behandlingar för patienter med SMA²¹.
- Livskvalitetsvikterna som tillämpas i TLV:s grundscenario har åldersjusterats.

4.3.2 Resultat i TLV:s grundscenario

Resultaten i TLV:s grundscenario för patienter med SMA av typ 2 och 3 redovisas i Tabell 22.

Tabell 22. TLV:s grundscenario - SMA typ 2 och 3

Kostnad	Evrysdi	BSC	Ökning/ minskning
Läkemedel	63 338 547 kr	0 kr	63 338 547 kr
Administration	1 491 kr	0 kr	1 491 kr
Vårdresurser	[-----]	[-----]	-8 931 907 kr
Indirekta kostnader	[-----]	[-----]	0 kr
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	54 408 131 kr
Levnadsår patienter (LY)	[-----]	[-----]	2,62
QALYs patienter	[-----]	[-----]	6,87
QALYs anhöriga	[-----]	[-----]	0
QALYs (totalt)	[-----]	[-----]	6,87
Kostnad per vunnet levnadsår			20 803 318 kr
Kostnad per vunnet QALY för Evrysdi			7 917 319 kr

4.3.3 TLV:s känslighetsanalyser – patienter med SMA typ 2 och 3

TLV har gjort ett flertal envägs känslighetsanalyser, i vilka en parameter varieras åt gången för att testa hur resultatet i den hälsoekonomiska analysen påverkas. Resultat av dessa känslighetsanalyser redovisas i Tabell 23. I TLV:s analyser är resultaten speciellt känsliga för antaganden om anhörigas livskvalitet, vilka livskvalitetsvikter tillämpas i analysen, samt vilka antaganden tillämpas kring extrapolering av den kliniska effekten.

²¹ Dnr 3345/2016 och dnr 307/2019

Tabell 23. TLV:s känslighetsanalyser – SMA typ 2 och 3

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont	10 år	19 407 473 kr	1,05	18 505 756 kr
	20 år	31 413 275 kr	2,78	11 280 533 kr
Dosintensitet	100% (snarare än 97,5%)	56 032 196 kr	6,87	8 153 648 kr
Livskvalitet	SUNFISH	54 408 131 kr	1,59	34 255 763 kr
	Lloyd et al.	54 408 131 kr	7,89	6 898 316 kr
	Anhörigas inkluderas	54 408 131 kr	22,31	2 438 342 kr
Överlevnad	Weibull för SMA typ 2 patienter som varken kan stå eller gå	53 890 863 kr	6,80	7 923 312 kr
	Överlevnad för normalbefolkningen tillämpas ej för SMA typ 2 som kan stå	50 557 305 kr	6,12	8 265 201 kr
	Överlevnad för normalbefolkningen tillämpas varken för SMA typ 2 som kan stå eller gå	45 833 420 kr	5,14	8 918 144 kr
Övergångssannolikheter	Extrapolering av studieperioden över hela modellens tidshorisont	54 821 916 kr	4,23	12 967 137 kr
	Korrigeringsnivå [---]	54 485 520 kr	5,39	10 107 582 kr
	Evrydsdi armen kan inte övergå till värre stadier f.o.m. månad 24	54 303 736 kr	9,23	5 883 760 kr
Patienternas motoriska förmågor vid baslinje*	Fler <i>kan stå</i> gentemot <i>kan sitta</i> [-----]	54 290 359 kr	7,20	7 541 600 kr
	Fler <i>kan stå</i> gentemot <i>kan sitta</i> [-----]	54 223 444 kr	7,38	7 342 936 kr
Andel patienter med SMA typ 2 respektive SMA typ 3 vid modellstart*	100% SMA typ 2	50 679 626 kr	6,46	7 839 496 kr
	100% SMA typ 3	59 524 347 kr	7,30	8 158 704 kr
	50% SMA typ 2 50% SMA typ 3	56 199 342 kr	7,04	7 984 705 kr
Indirekta kostnader	Inkluderas	46 844 955 kr	6,87	6 816 747 kr
Övriga kostnader	Ej sittare och sittare med stöd = sittare utan stöd	58 634 980 kr	6,87	8 532 398 kr
Diskontering (kostnad och effekter)	0%	120 939 669 kr	17,99	6 720 752 kr
	5%	38 230 988 kr	4,25	8 988 068 kr

*Resultaten från dessa känslighetsanalyser bör tolkas med försiktighet eftersom den kliniska effekten som tillämpas i modellen baseras på patienternas motoriska förmågor och utveckling som upptäcktes i den kliniska studien SUNFISH.

4.3.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i underlaget bedöms vara mycket hög och denna bedömning vilar i huvudsak på följande:

- Det råder osäkerhet kring den långsiktiga effekten av Evrydsdi. Den kliniska effekten i företagets analys för patienter med SMA typ 2 och 3 baseras på en klinisk studie som sträckte sig över 12 månader samt en förlängningsperiod på 24 månader från baslinje. Det finns inte i dagsläget några svenska registerdata att använda i analysen. Hur behandlingseffekter och överlevnaden ter sig för de behandlade patienterna måste därför extrapoleras, vilket i sig inte är ovanligt inom ramen för hälsoekonomiska utvärderingar. TLV konstaterar dock att hur dessa parametrar extrapoleras får ett stort genomslag på de hälsoekonomiska resultaten.
- Det råder osäkerhet kring vilken livskvalitet patienterna med SMA har, framför allt patienter med SMA av typ 1. Det råder även osäkerheter kring vilken livskvalitet patienter med SMA typ 2 och 3 har i förhållande till de olika hälsotillstånden som tillämpas i modellen.

- Företagets underlag för patienter med SMA typ 1 baseras på TLV:s publicerade underlag inom ramen av utredningen för Spinraza. Osäkerheten i detta underlag bedömdes vara mycket hög. I syfte att hantera osäkerheterna presenterade TLV ett spann snarare än ett grundscenario. I det aktuella ärendet har företaget gjort en egen uppskattning av kumulativa läkemedelskostnader för Evrysdi som tillämpas i dessa analyser, vilket medför en ytterligare osäkerhet.
- Kostnaderna av personlig assistans (övriga kostnader) för patienter som inte kan sitta eller enbart kan sitta med stöd får ett relativt stort genomslag på de hälsoekonomiska resultaten för patienter med SMA typ 2 och 3. Det råder osäkerheter kring företagets uppskattning av dessa kostnader.

4.4 Budgetpåverkan

Företaget estimerar att fyra till åtta barn föds per år i Sverige med SMA typ 1 och två till tre barn av vardera SMA typ 2 och 3. Företaget uppskattar att det lever ungefär [---] individer i Sverige med en diagnosticerad SMA av typ 1–3. Av dessa behandlas uppskattningsvis [---] individer med Spinraza ([--] med SMA typ 1 och [--] med SMA typ 2 eller 3). Vidare uppskattar företaget att ungefär [--] individer med SMA typ 2 eller 3 i segmentet över 18 år skulle få tillgång till behandling med Evrysdi vid ett positivt subventionsbeslut. Enligt företagets uppskattningar kommer ungefär [---] nydiagnostiserade individer starta behandling med Evrysdi varje år. Företagets försäljningsprognos för Evrysdi redovisas i Tabell 24:

Tabell 24. Företagets försäljningsprognos för Evrysdi

År	2022	2023	2024	2025	2026
Antal patienter	[--]	[--]	[--]	[--]	[--]
Försäljning (SEK) (AUP)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets försäljningsprognos kan vara något underskattad. Enligt företagets uppgifter finns ungefär [---] patienter med SMA typ 1–3 i Sverige idag. Trots att företagets ansökan inte avser samtliga patienter med SMA typ 1–3 noterar TLV att skillnaden mellan uppskattat antal patienter och antal patienter aktuella för behandling med Evrysdi tillför en osäkerhet.

4.5 Samlad bedömning av resultaten

Företaget har inkommit med två kostnadsnyttoanalyser, för SMA typ 1 respektive SMA typ 2 och 3. Behandling med Evrysdi i kombination med bästa understödjande vård jämförs mot enbart bästa understödjande vård. Företagets analys för patienter med SMA typ 1 baseras till stor del på TLV:s spann som presenterades inom ramen av TLV:s utredning av Spinraza²². Företagets analys för patienter med SMA typ 2 och 3 baseras på en Markovmodell som företaget har kommit in med.

TLV bedömer att den rimligaste skattningen av kostnaden per vunnet QALY är ca. 2,3 – 3,1 miljoner kronor för SMA typ 1 och ca. 7,9 miljoner kronor för SMA typ 2 och 3. Resultaten bedöms av TLV omfatta mycket höga osäkerheter, eftersom antaganden om behandlingens långsiktiga effekt och påverkan på överlevnad för patienter med SMA typ 1 och 2 bedöms som osäker. Vidare råder det även osäkerhet kring vilken livskvalitet patienter med SMA har. Dessa variabler har en betydande påverkan på kostnaden per vunnet QALY.

På grund av stora osäkerheter har TLV valt att presentera ett spann för patienter med SMA typ 1. För patienter med SMA typ 2 och 3 har TLV presenterat ett grundscenario samt ett flertal scenarioanalyser, där parametrar förknippade med osäkerheter har justerats en i taget. I en stor andel scenarioanalyser överskrider kostnaden per QALY den som presenteras i TLV:s

²² Dnr 3345/2016

grundscenario, framför allt i analyser som inkluderar mer konservativa antaganden kring behandlings långsiktiga effekt.

Trots att osäkerheterna i underlaget bedöms vara mycket höga är osäkerheten låg rörande att kostnaden per vunnet QALY är mycket hög och överstiger den kostnad per vunnet QALY som TLV tidigare accepterat vid sjukdomar med hög och mycket hög svårighetsgrad. TLV:s samlade bedömning av de hälsoekonomiska resultaten är att kostnaden inte står i rimlig relation till nyttan som behandling med Evrysdi ger.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

5.1.1 NICE (Storbritannien)

NICE har publicerat en preliminär hälsoekonomisk utvärdering som inte rekommenderar användning av Evrysdi då behandlingen inte visats vara kostnadseffektivt. De kliniska studierna visade att risdiplam förbättrar motorisk förmåga för patienter med SMA typ 1, 2 och 3, dock är effekten på lång sikt osäker. NICE skriver även att risdiplam är ett innovativt läkemedel i en ny oral beredningsform som är ett alternativ för patienter som inte kan behandlas med andra läkemedel och som kan tas i hemmet.

5.1.2 PBAC (Australien)

PBAC rekommenderar användning av Evrysdi för patienter med SMA typ 1, typ 2 eller typ 3a som är under 18 år vid behandlingsstart. Rekommendationen baserades bland annat på att Evrysdi bedömdes vara kostnadseffektivt med utgångspunkt från en kostnadsminimeringsanalys mot Spinraza. PBAC presenterade även analyser där Evrysdi jämfördes mot BSC. I dessa jämförelser överskred kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår det som vanligtvis accepteras med en stor marginal.

5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser (AIP), godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 25. Aktuella priser och subventionsstatus i andra länder

Land	Pris per flaska (lokal valuta)	Subventionsstatus
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

6.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

6.3 Praxis

Epidyolex 1076/2020

TLV exkluderade anhörigas livskvalitet i TLV:s grundscenario, men bedömde att påverkan på livskvalitet för anhöriga var lämplig att inkludera i TLV:s känslighetsanalyser.

Tegsedi (dnr 1392/2018)

TLV har utfört en hälsoekonomisk bedömning av klinikläkemedlet Tagsedi, inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget. Företaget inkluderade i det ärendet livskvalitetsförluster för anhöriga vårdgivare i sitt grundscenario och TLV inkluderade detta i en känslighetsanalys. Livskvalitetsförluster för anhöriga inkluderades dock inte i TLV:s grundscenario.

Waylivra (dnr 1850/2018)

Även detta läkemedel utreddes inom klinikläkemedelsuppdraget. I TLV:s grundscenario togs ingen hänsyn till att behandlingen kan ge positiva effekter för anhörigas livskvalitet. TLV bedömde att påverkan på livskvalitet för anhöriga var lämpligt att inkludera i TLV:s känslighetsanalys.

7 Sammanvägning

Evrysdi är en sjukdomsmodifierande behandling och innehåller den aktiva substansen risdiplam som är avsett för behandling av spinal muskelatrofi hos patienter från 2 månaders ålder, med en klinisk diagnos av SMA typ 1, typ 2 eller typ 3 eller med en till fyra SMN2-kopior.

SMA typ 1 och typ 2 medför en mycket stor sannolikhet för allvarlig skada, för tidig död och betydande invaliditet. Sjukdomen är obotlig, kronisk och progredierande. För SMA typ 3 finns en stor variation i sjukdomsbild. Den kliniska bilden hos barn med SMA typ 2 och tidigt debuterande SMA typ 3 kan vara överlappande. TLV bedömer att svårighetsgraden för SMA typ 1, typ 2 och tidigt debuterande typ 3 är mycket hög. Svårighetsgraden för SMA typ 3 på gruppnivå bedöms vara hög.

TLV bedömer att Spinraza är ett kliniskt relevant behandlingsalternativ då det idag används för behandling av patienter med SMA typ 1–3. Även bästa understödjande vård är ett kliniskt relevant behandlingsalternativ för patienter över 18 år och för de patienter under 18 år med SMA typ 1–3 som inte får behandling med Spinraza. Företaget som tillhandahåller Spinraza har ett avtal med regionerna. TLV har inte kännedom om det avtalade priset. Det går därmed inte att bedöma om ansökt AUP för Evrysdi är rimligt genom att göra en jämförelse med kostnaden för Spinraza. Därmed bedömer TLV att det relevanta jämförelsealternativet till Evrysdi är bästa understödjande vård.

TLV bedömer, i likhet med EMA, att SMA typ 1-patienter behandlade med risdiplam överlever längre och utvecklar fler motoriska förmågor än motsvarande patienter som endast får bästa understödjande vård. En jämförande placebogrupp ingick inte i den kliniska studien vilket bidrar till osäkerheter. I stället har studier av naturalförloppet använts för att kunna göra en skattning av den kliniska nyttan.

Baserat på en indirekt jämförelse bedömer TLV jämförbar effekt med nusinersen (Spinraza) för patienter med SMA typ 1 och 2 kopior av SMN2. Även för patienter med SMA typ 1 och 3 kopior av SMN2 är det rimligt att anta att risdiplam har en bromsande effekt på sjukdomsförloppet, men i frånvaro av data är den relativa effekten svårare att uppskatta. Normal utveckling av motoriska förmågor ligger inom samma tidsfönster som data för jämförelsen. Utveckling av motoriska förmågor sker generellt sett senare för SMA patienter. Detta tillsammans med en relativt kort uppföljningstid på cirka nio månader bidrar med osäkerheter i jämförelsen.

Resultaten från den kliniska studien som inkluderar patienter med SMA typ 2 och icke-ambulanta patienter med SMA typ 3 är förknippad med flera osäkerheter. Skillnaden från placebo på det primära utfallsmåttet MFM-32 var statistiskt signifikant men den absoluta skillnaden sågs vara relativt blygsam (1,6-poängs skillnad på en 100-gradig skala) och ingen statistisk signifikans från placebo observerades i det sekundära utfallsmåttet HFMSE. TLV bedömer, i likhet med EMA, bättre effekt jämfört med placebo för patienter med SMA typ 2 och icke ambulanta patienter med SMA typ 3. Dokumentation av effekten för ambulanta patienter är inte tillgänglig och kan därför inte bedömas. Bibehållande av en klinisk relevant effekt på lång sikt (>24 månader) är osäker då det saknas studiedata.

Företaget har inkommit med två hälsoekonomiska analyser. I den ena analyseras patienter med SMA typ 1 och i den andra analyseras patienter med SMA typ 2 och 3. Båda analyserna är kostnadsnyttoanalyser och bästa understödjande vård utgör jämförelsealternativet för samtliga analyserade patienter.

Företagets analys för patienter med SMA typ 1 baseras på TLV:s analyser av Spinraza (dnr 3345/2016). Företaget har ersatt läkemedels- och administrationskostnaderna för Spinraza med kostnaderna för Evrysdi medan allt annat antas vara lika. Företaget menar att detta förfarande är rimligt med anledning av att behandlingseffekten av Evrysdi är jämförbar med behandlingseffekten av Spinraza. Företagets kostnadsnyttoanalys av patienter med SMA typ 2

och SMA typ 3 utgörs av en Markovmodell. Den kliniska effekten som tillämpas i modellen baseras till stor del på den kliniska studien SUNFISH.

Utöver patienters livskvalitet beaktas i företagens grundscenario även anhörigas livskvalitet och produktivitetsförluster. TLV bedömer att anhörigas livskvalitet och produktivitetsförluster inte ska beaktas, i enlighet med rådande TLV praxis.

I företagens analyser för patienter med SMA typ 1 varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 1,5 och 3,1 miljoner kronor. För patienter med SMA typ 2 och 3 landar kostnaden per vunnet QALY på cirka 2,0 miljoner kronor.

TLV bedömer att den rimligaste uppskattningen av kostnaden per vunnet QALY är cirka 2,3–3,1 miljoner kronor för patienter med SMA typ 1 och cirka 7,9 miljoner kronor för patienter med SMA typ 2 och 3.

Osäkerheterna i resultaten bedöms vara mycket höga och denna bedömning vilar i huvudsak på att det råder osäkerhet kring behandlingens långsiktiga effekt, behandlingens påverkan på överlevnad, samt vilken livskvalitet patienter med SMA har. Trots att osäkerheterna i underlaget bedöms vara mycket höga är osäkerheten låg rörande att kostnaden per vunnet QALY är mycket hög och överstiger den kostnad per vunnet QALY som TLV tidigare accepterat vid sjukdomar med hög och mycket hög svårighetsgrad.

TLV, regionerna och företaget har haft trepartsöverläggningar inom ramen för ärendet.

Sammantaget bedömer TLV kostnaderna för användning av Evrysdi inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

8 Referenser

- [1] Produktresumé Evrysdi, 2021.
- [2] Socialstyrelsen, "Spinal muskelatrofi," 2017.
- [3] NT-rådet, "Risdiplam (Evrysdi) vid spinal muskelatrofi, tidig bedömningsrapport 2021-03-11," (2021, 2021-10-07), Available: "<https://janusinfo.se/download/18.f2224621787416a75c59091/1617089190419/Risdiplam-vid-SMA-tidig-bedomningsrapport-210311.pdf>"
- [4] Nätverket för spinal muskelatrofi, "Behandling" (2018, 2021-10-07), Available: "<http://nsma.nu/om-sma/behandling/>
- [5] NT-rådet, "NT-rådets yttrande till regionerna gällande Spinraza (nusinersen) vid spinal muskelatrofi av typ 5q" (2019, 2021-10-07), Available: "[https://janusinfo.se/download/18.241fb15416b1ca0223e1e2f3/1559649186295/Nusinersen-\(Spinraza\)-uppdatering190527.pdf](https://janusinfo.se/download/18.241fb15416b1ca0223e1e2f3/1559649186295/Nusinersen-(Spinraza)-uppdatering190527.pdf)
- [6] NT-rådet, "Avvakta med nya genterapin Zolgensma" (2021, 2021-10-07), Available: "<https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/nyheter/nyheter/avvaktamednvagenterapinzolgensma.5.641b7a03172c02d7c88a96cf.html>
- [7] 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.
- [8] E. Mercuri, B. T. Darras, C. A. Chiriboga, J. W. Day, C. Campell, A. M. Connolly et al., "Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy," *N Engl J Med*, vol. 378, pp. 625-635, 2018.
- [9] K. Zerres, S. Rudnik-Schöneborn, E. Forrest, A. Lusakowska, J. Borkowska, 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] G. Baranello, B. T. Darras, J. W. Day, N. Deconinck, A. Klein, R. Masson et al., "Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy," *N Engl J Med*, vol 384, pp. 915-923, 2021.
- [11] B. T. Darras, R. Masson, M. Mazurkiewicz-Beldzinska, K. Rose, H. Xiong et al., "Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls," *N Engl J Med*, vol. 385, pp. 427-435, 2021.
- [12] European Medicines Agency, "Assessment report Evrysdi," 2021.
- [13] C. Vuillerot, C. Payan, J. Iwaz, R. Ecochard, C. Bérard, Group, M. S. M. A. S., "Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy," *Arch Physic Med Rehab*, vol. 94, pp. 1555-1561, 2013.
- [14] L. Shamseer, D. Moher, M. Clarke, D. Ghera, A. Liberati, M. Petticrew, et al., "Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation," *BMJ*, vol. 349, pp. g7647, Jan 2015.
- [15] A. J. Lloyd, R. Thompson, K. Gallop, M. Teynor. "Estimation of the quality of life benefits associated with treatment for spinal muscular atrophy," *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*, vol. 11, pp 615-622, 2019.
- [16] J. López-Bastida, et al., "Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain," *Orphanet journal of rare diseases*, vol. 12, pp. 141, 2017.
- [17] R. Ara, J. E. Brazier, "Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice," *Value Health*, vol. 13, pp. 509-518, 2010.
- [18] S. Zuluaga-Sanchez, M. Teynor, C. Knight, R. Thompson, T. Lundqvist, M. Ekelund et al., "Cost effectiveness of nusinersen in the treatment of patients with infantile onset and later-onset spinal muscular atrophy in Sweden," *Pharmacoeconomics*, vol. 37, pp. 845-865, 2019.
- [19] A. R. Jones, N. Jivraj, R. Balendra, C. Murphy, J. Kelly, M. Thornhill, et al., "Health utility decreases with increasing clinical stage in amyotrophic lateral sclerosis," *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, vol. 15, pp. 285-91, 2014.

Bilagor

Bilaga 1 – Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Bilaga 2 – Sammanställning av kliniska mått som används för att utvärdera individer med SMA

Tabell B2-1. Sammanställning av kliniska mått som används för att utvärdera individer med SMA*

Skala	Utvärderad funktion	Ålder	Kontext för uppnådda poäng	Naturalförlopp
BSID-III [1–2]	Designad för att mäta rörelser i lemmar och torso (inklusive upprätt sittställning) hos spädbarn och små barn	1–42 månader		Enligt naturalförloppet förväntas aldrig spädbarn med SMA typ 1 att uppnå förmågan att sitta självständigt eller att uppnå någon av de efterföljande motoriska milstolparna.
CHOP-INTEND [3–5]	Utvärderar motorisk aktivitet (spontana rörelser, huvudkontroll, rörlighet i höftleden och förmåga att rulla) i allvarigare former av SMA och används även inom andra neuromuskulära tillstånd.	1–38 månader	Hos symtomatiska individer med typ 1 SMA är det högst ovanligt med en CHOP-INTEND poäng >40. Medelpoängen för individer med SMA typ 1 var 21,4 (n=23) och 50,1 för en kontrollgrupp utan SMA (n=23).	I medeltal minskade antalet poäng från 19 till 10,1 till 5,3 vid 0, 12 respektive 24 månaders ålder för individer med SMA typ 1 (n=16).
HINE-2 [6–8]	Utvärderar en rad motoriska färdigheter (inklusive frivilligt grepp, förmåga att sparka, huvudkontroll, rulla, sitta, krypa, stå och gå) bland barn.	2–24 månader	Alla spädbarn med typ 1 SMA (n=33) fick 0 poäng på utvärderingen av förmåga att sitta, rulla, krypa, stå och gå.	I medeltal ändrades antalet HINE-2-poäng med -0,36 vid dag 394 för individer med SMA typ 1 (n=37) som ingick i en simuleringskontrollerad studie.
MFM-32 [9–11]	Utvärderar grov- och finmotorik (inklusive stående och förflyttningar, axiell och proximal motorisk funktion) i ett brett segment (ickeambulatoriska till starkare ambulatoriska individer).	2–60 år	I medeltal var MFM-32-poängen 40 för individer med typ 2 SMA (n=44) och 70,1 för individer med typ 3 SMA (n=59).	I medeltal ändrades MFM-32-poängen med -1,44 för individer med SMA av typ 2 och typ 3 vid månad 12; totalt 7,6 procent uppnådde en förändring på ≥3 poäng vid månad 12 (n=39).
HFMSE [12–15]	Utvärderar grovmotorisk funktion (inklusive liggande/rullande, krypande/knäböjande, stående och gående/hoppande) hos barn och vuxna med SMA	≥24 månader	I medeltal var HFMSE poängen 27,7 för individer med typ 2 och typ 3 SMA (n= 38, poolad). För individer med typ 3 SMA var HFMSE poängen i medeltal 50,1 (n=17).	I medeltal var förändringen av HFMSE-poäng -0,56 över 12 månader för individer med SMA av typ 2 och typ 3; i medeltal var förändringen -0,5 poäng per år för individer med SMA av typ 1–4 och i medeltal -1,71 poäng över tre år hos individer med SMA av typ 2 eller 3.
RULM [16–18]	Utvärderar motorisk funktion i överkroppen	≥30 månader	I medeltal var RULM-poängen 14,8 hos individer med SMA typ 2 (n=60), 27,4 hos	I medeltal var förändringen -0,45 poäng över 12 månader för individer

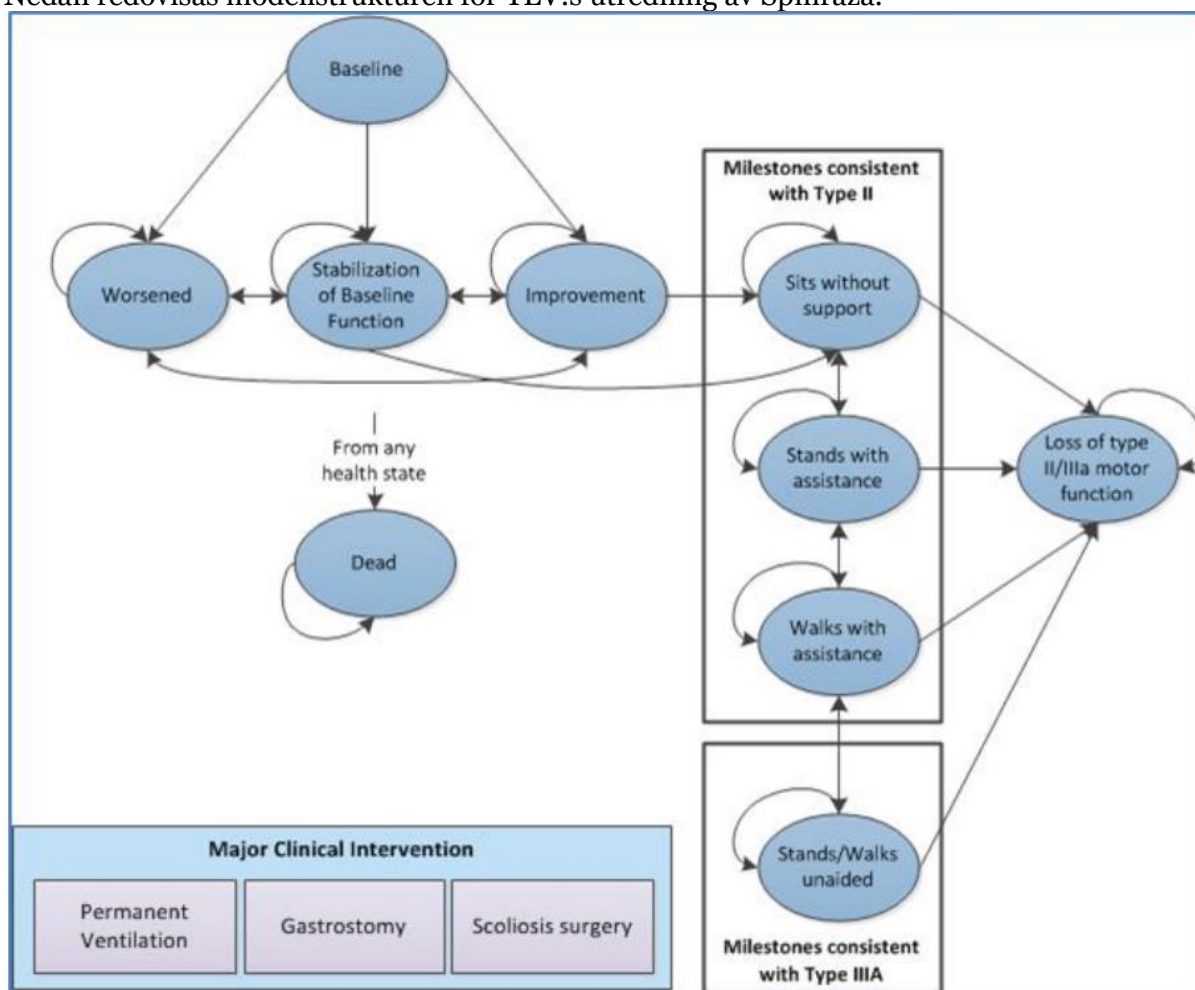
			icke-ambulatoriska individer med typ 3 SMA (n=22) och 34,2 hos ambulatoriska individer med typ 3 SMA (n=32).	med typ 2 SMA, - 0,23 poäng för icke-ambulatoriska individer med typ 3 SMA och 0,34 poäng för ambulatoriska individer med typ 3 SMA (n=114).
--	--	--	--	--

* Utifrån företagets underlag

- [1] Albers, C. A.; Grieve, A. J., Bayley scales of infant and toddler development. SAGE PUBLICATIONS INC 2455 TELLER RD, THOUSAND OAKS, CA 91320 USA: 2007.
- [2] De Sanctis, R.; Coratti, G.; Pasternak, A.; Montes, J.; Pane, M.; Mazzone, E. S. et al., Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders* 2016, 26 (11), 754-759.
- [3] Glanzman, A. M.; Mazzone, E.; Main, M.; Pelliccioni, M.; Wood, J.; Swoboda, et al., The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord* 2010, 20(3), 155-61.
- [4] Glanzman, A. M.; McDermott, M. P.; Montes, J.; Martens, W. B.; Flickinger, J.; Riley, S. et al., Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular, A.; Muscle Study, G., Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther* 2011, 23 (4), 322-6.
- [5] Al-Zaidy, S. A.; Kolb, S. J.; Lowes, L.; Alfano, L. N.; Shell, R.; Church, K. R. et al., AVXS-101 (Onasemnogene Apeparovect) for SMA1: comparative study with a prospective natural history cohort. *Journal of neuromuscular diseases* 2019, 6 (3), 307-317.
- [6] Haataja, L.; Mercuri, E.; Regev, R.; Cowan, F.; Rutherford, M.; Dubowitz, V.; Dubowitz, L., Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *The Journal of pediatrics* 1999, 135 (2), 153-161.
- [7] Maitre, N. L.; Chorna, O.; Romeo, D. M.; Guzzetta, A., Implementation of the Hammersmith Infant Neurological Examination in a high-risk infant follow-up program. *Pediatric neurology* 2016, 65, 31-38.
- [8] Finkel, R. S.; Mercuri, E.; Darras, B. T.; Connolly, A. M.; Kuntz, N. L.; Kirschner, J. et al., Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017, 377, 1723-1732.
- [9] Bérard, C.; Payan, C.; Hodgkinson, I.; Fermanian, J.; Group, M. C. S., A motor function measure scale for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscular disorders* 2005, 15 (7), 463-470.
- [10] Trundell, D.; Le Scouiller, S.; Gorni, K.; Seabrook, T.; Vuillerot, C., Validity and Reliability of the 32-Item Motor Function Measure in 2-to 5-Year-Olds with Neuromuscular Disorders and 2-to 25-Year-Olds with Spinal Muscular Atrophy. *Neurology and therapy* 2020, 9 (2), 575-584.
- [11] Trundell, D.; Le Scouiller, S.; Le Goff, L.; Gorni, K.; Vuillerot, C., Assessment of the validity and reliability of the 32-item Motor Function Measure in individuals with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy. *Plos one* 2020, 15 (9), e0238786.
- [12] Glanzman, A. M.; O'Hagen, J. M.; McDermott, M. P.; Martens, W. B.; Flickinger, J.; Riley, S. et al., Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. *Journal of child neurology* 2011, 26 (12), 1499-1507.
- [13] O'Hagen, J. M.; Glanzman, A. M.; McDermott, M. P.; Ryan, P. A.; Flickinger, J.; Quigley, J. et al., An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscular disorders* 2007, 17 (9-10), 693-697.
- [14] Mercuri, E.; Finkel, R.; Montes, J.; Mazzone, E. S.; Sormani, M. P.; Main, M. et al., Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. *Neuromuscular Disorders* 2016, 26 (2), 126-131.
- [15] Kaufmann, P.; McDermott, M. P.; Darras, B. T.; Finkel, R. S.; Sproule, D. M.; Kang, P. B. et al., Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology* 2012, 79 (18), 1889-1897.
- [16] Mazzone, E.; Bianco, F.; Martinelli, D.; Glanzman, A. M.; Messina, S.; De Sanctis, R. et al., Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscular Disorders* 2011, 21 (6), 406-412.
- [17] Mazzone, E. S.; Mayhew, A.; Montes, J.; Ramsey, D.; Fanelli, L.; Young, S. D. et al., Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: development of a new module. *Muscle & nerve* 2017, 55 (6), 869-874.
- [18] Pera, M. C.; Coratti, G.; Mazzone, E. S.; Montes, J.; Scoto, M.; De Sanctis, R. et al., Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: 12 month changes. *Muscle & nerve* 2019, 59 (4), 426-430.

Bilaga 3 – Resultat samt modellstruktur från TLV:s utredning av Spinraza

Nedan redovisas modellstrukturen för TLV:s utredning av Spinraza.



Figur B3-1. Företagets modellstruktur från utredningen av Spinraza

Nedan redovisas resultaten från TLV:s utredning av Spinraza:

Tabell B3-1. Företagets resultat från utredningen av Spinraza

Kostnad	Spinraza	Standardbehandling	Ökning/ minskning
Läkemedel	24 355 731	-	24 355 731
Administration	110 636	-	110 636
Vårdresurser	5 457 441	7 614 245	-2 156 803
<i>Indirekta kostnader</i>	1 265 356	2 683 646	-1 418 290
Kostnader, totalt	31 189 165	10 297 890	20 891 274
Levnadsår (LY)	9,64	5,11	4,53
QALYs patienter	4,75	-1,18	5,93
QALYs vårdnadshavare	8,15	4,32	3,83
Kostnad per vunnet levnadsår			4 611 300
Kostnad per vunnet QALY för Spinraza			2 140 229

Tabell B3-2. Resultat i TLV:s spann från utredningen av Spinraza - SMA I nedre spannet

Kostnad	Spinraza	Standardbehandling	Ökning/ minskning
Läkemedel	8 980 200	-	8 980 200
Administration	41 989	-	41 989
Vårdresurser	2 698 517	1 507 304	1 191 213
<i>Indirekta kostnader</i>	-	-	-
Kostnader, totalt	11 720 706	1 507 304	10 213 402
Levnadsår (LY)	3,13	1,01	2,11
QALYs patienter	2,52	0,74	1,78
Kostnad per vunnet levnadsår			4 829 401
Kostnad per vunnet QALY för Spinraza			5 746 609

Tabell B3-3. Resultat i TLV:s spann från utredningen av Spinraza - SMA I övre spannet

Kostnad	Spinraza	Standardbehandling	Ökning/ minskning
Läkemedel	8 980 200	-	8 980 200
Administration	41 989	-	41 989
Vårdresurser	2 698 517	1 507 304	1 191 213
<i>Indirekta kostnader</i>	-	-	-
Kostnader, totalt	11 720 706	1 507 304	10 213 402
Levnadsår (LY)	3,13	1,01	2,11
QALYs patienter	1,61	0,28	1,33
Kostnad per vunnet levnadsår			4 829 401
Kostnad per vunnet QALY för Spinraza			7 682 390

Bilaga 4 – Övergångssannolikheterna i hälsoekonomiska modellen.

Tabell B4-1. Övergångssannolikheterna för patienter som behandlas med Evrysdi

Från↓: Till→	Ej Sittare	Sittare med stöd	Sittare utan stöd	Kan stå	Kan gå
Ej Sittare	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Sittare med stöd	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Sittare utan stöd	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Kan stå	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Kan gå	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]

Tabell B4-2. Övergångssannolikheterna för patienter som behandlas enbart med bästa understödande vård

Från↓: Till→	Ej Sittare	Sittare med stöd	Sittare utan stöd	Kan stå	Kan gå
Ej Sittare	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Sittare med stöd	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Sittare utan stöd	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Kan stå	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Kan gå	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]

Bilaga 5 – Livskvalitetsvikter och justeringar i TLV:s spann av SMA typ 1

I tabellen nedan presenteras livskvalitetsvikterna som tillämpas analysen för patienter med SMA typ 1.

Tabell B5-1. Hälsotillstånden och livskvalitetsvikterna som tillämpas i analysen för patienter med SMA typ 1

Hälsotillstånd	Hälsorelaterad livskvalitet		
	Lloyd et al. (Företagets scenario)	CHERISH (TLV undre)	Jones et al. 2014 (TLV övre)
Försämrad (från baslinje)	-0,24	0,730	0,27
Stabilisering av funktion vid baslinje	-0,12	0,734	0,27
Liten ökning av HFMSE-poäng	-0,17	0,734	0,41
Moderat ökning av HFMSE-poäng	-0,04	0,764	0,41
Står/går med stöd	0,04	0,806	0,53
Står utan stöd	0,52	0,806	0,65
Går utan stöd	0,71	0,878	0,65
Förlorad typ IIIA funktion	-0,24	0,774	0,27

TLV:s bedömning och justeringar av överlevnad i utredningen av Spinraza (3345/2016) presenteras nedan:

1) TLV bedömer att företagets antagande om överlevnaden i komparatorarmen för SMA typ 1 är överskattad. Det är enligt TLV:s experter inte rimligt att en femtedel av patienterna med SMA typ 1 som inte får behandling överlever längre än 10 år. Överlevnaden för komparatorarmen i den analys företaget inkommit med där detta justeras bedömer TLV som mer realistisk och används därför i TLV:s analyser.

2) I företagets grundscenario antas att sannolikheten att avlida vid en given tidpunkt är samma för båda armarna i modellen fyra månader efter studieperiodens slut (hasardkvot 1). TLV bedömer dock att det är relevant att inkludera skillnader i överlevnaden för denna grupp under hela modellens tidshorisont (hasardkvot 0,37), vilket alltså innebär att TLV gör ett antagande som innebär större överlevnadsvinst än företagets antagande, just på denna punkt. Detta innebär att vid en given tidpunkt har patienter med Spinraza-behandling en lägre sannolikhet att avlida än icke-behandlade patienter.

3) I den analys företaget inkommit med där överlevnaden i komparatorarmen justeras till vad TLV bedömer vara mer realistiskt, anser företaget att en justeringsfaktor om 0,9 är relevant. TLV bedömer att den justeringsfaktor är som företaget använder i sitt grundscenario, 0,5, är mer relevant, eftersom det ger en rimligare uppskattning av överlevnaden baserat på visuell inspektion i förhållande till studien.