

# Hälsoekonomisk be- dömning av Spinraza (nusinersen)

Injektionsvätska, lösning

## **Utvärderad indikation**

Spinraza är avsett för behandling av spinal muskelatrofi av typ 5q.

Datum för beslut av underlag: 2023-10-02

# Klinikläkemedelsuppdraget

---

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

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

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Kliniska experter: Lars Alberg, överläkare och Olof Danielsson, 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.

Företag: Biogen Sweden AB

Diarienummer: 3752/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

---

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	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.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	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

<b>Apotekens försäljningspris</b>	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

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	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

---

- Detta underlag är en tilläggsanalys till det underlag med dnr 3345/2016 som expedierades till NT-rådet 2017-11-08.
- Spinraza är avsett för behandling av spinal muskelatrofi av typ 5q.
- Spinala muskelatrofier (SMA) är en grupp ärftliga sjukdomar, där motoriska nervceller i mellanhjärnan, förlängda märgen och ryggmärgen bryts ned. Nedbrytningen leder till muskelsvaghet och muskelförtvining (atrofi).
- Patienter med SMA har brist på ett protein som kallas överlevnadsmotorneuron-protein (SMN-protein, 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* och *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.
- Spinraza är en sjukdomsmodifierande behandling och innehåller den aktiva substansen nusinersen som gör att *SMN2*-genen kan producera funktionellt fullängdsprotein. Detta ersätter det saknade proteinet, vilket gör att symtomen på sjukdomen lindras.
- TLV bedömer att Evrysdi och Zolgensma är kliniskt relevanta behandlingsalternativ, de används idag för behandling av patienter med SMA typ 1. Evrysdi används även för patienter med SMA typ 2 och tidigt debuterande SMA typ 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 Evrysdi eller Zolgensma. Företagen som tillhandahåller Spinraza, Evrysdi och Zolgensma har avtal med regionerna. TLV har inte kännedom om de avtalade priserna.
- För patientgruppen barn med SMA typ 1 visar uppföljningsstudien SHINE att behandlingseffekten är ihållande vid en längre tids behandling i upp till fem år. De nya okontrollerade studierna bekräftar det som setts i SHINE.
- För patientgruppen barn med SMA typ 2 visar den kliniska studien CHERISH att behandlingseffekten avseende motorisk funktion är tydlig. Metaanalysen av Coratti et al., 2021 och ytterligare okontrollerade studier som inkluderas i företagets underlag bekräftar resultaten utifrån den kontrollerade studien av behandling med nusinersen hos pediatrika patienter med SMA typ 2 och typ 3 utifrån motoriska effektmått. En jämförelse med naturalförloppsdata visar en kliniskt relevant effektskillnad avseende effektmåttet HFMSE.
- För vuxna patienter med SMA typ 2 och 3 innehåller underlaget okontrollerade studier och studier där data för nusinersen jämförs med en obehandlad historisk kontrollgrupp. TLV bedömer att befintligt kliniskt underlag tyder på en kliniskt relevant effekt avseende relevanta motoriska effektmått när data för behandling med nusinersen jämförs med den dokumenterade minskningen i en motsvarande obehandlad kontrollgrupp.
- Företaget har inkommit med tre hälsoekonomiska analyser avseende behandling med Spinraza som inkluderar följande patientgrupper med SMA:
  - En kostnadsnyttoanalys avseende patienter med SMA typ 1
  - En kostnadsnyttoanalys avseende pediatrika patienter med SMA typ 2 jämfört med
  - En kostnadsnyttoanalys avseende vuxna patienter med SMA typ 2 och 3
- I samtliga analyser jämförs behandling med Spinraza mot inget tillägg till bästa understödjande vård.
- Företagets analyser av patienter med SMA typ 1 samt pediatrika patienter med SMA typ 2 baseras på företagets tidigare inskickade modeller, dnr 3345/2016.
- TLV har identifierat ett flertal osäkerheter i den uppdaterade analysen av patienter med SMA typ 1 samt i analysen av pediatrika patienter med SMA typ 2.

- Osäkerheterna kopplas först och främst till företagets modellering av överlevnad, antaganden avseende utveckling i patienters motoriska förmågor över tid, samt vilka livskvalitetsvikter som tillämpas i analyserna.
- Baserat på TLV:s scenarioanalyser anser TLV att den rimligaste skattningen av kostnaden per vunnet QALY sannolikt ligger mellan cirka 4,1 och 7,3 miljoner kronor för pediatrika patienter med SMA typ 1.
- Baserat på TLV:s scenarioanalyser anser TLV att den rimligaste skattningen av kostnaden per vunnet QALY sannolikt ligger mellan cirka 4,8 och 7,7 miljoner kronor för pediatrika patienter med SMA typ 2.
- Företaget har valt att inte utveckla en separat hälsoekonomisk modell för vuxna patienter med SMA typ 2 och 3. I stället utgår företaget från modellen av pediatrika patienter med SMA typ 2, men har ersatt ett antal modellparametrar med justerade antaganden och data från studier av vuxna patienter med SMA typ 2 och 3.
- TLV bedömer att den hälsoekonomiska modellen inte är lämplig för att utvärdera kostnaden för Spinraza i förhållande till nyttan för vuxna patienter med SMA typ 2 och 3. Detta eftersom modellens struktur och parametrar i stort sett utgår från en annan patientpopulation än den som utvärderas. Analysen leder till ett utfall som inte går att tolka på ett trovärdigt sätt.
- Mot bakgrund av detta presenterar TLV inga egna analyser av vuxna patienter med SMA typ 2 och 3, utan redovisar enbart företagets resultat.
- Företaget har även i ett sent skede inkommit med två separata analyser av vuxna patienter: en analys avseende vuxna patienter med SMA typ 2 och den andra avseende vuxna patienter med SMA typ 3.
- Eftersom företaget i ett sent skede inkommit med uppdaterade analyser har TLV inte inom ramen för ärendet utrett dessa i detalj. TLV diskuterar dock validiteten av resultaten i företagets kompletterande analyser samt redovisar alternativa scenarier.

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

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag Spinraza .....</b>	<b>1</b>
2.1	Spinal muskelatrofi.....	1
2.2	Läkemedlet.....	3
2.3	Behandling .....	4
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	8
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi Spinraza .....</b>	<b>22</b>
3.1	SMA typ 1: Analys .....	24
3.2	SMA typ 1: Resultat .....	34
3.3	SMA typ 2, pediatrika patienter: Analys .....	37
3.4	SMA typ 2, pediatrika patienter: Resultat.....	43
3.5	SMA typ 2 och 3, vuxna patienter: Analys .....	46
3.6	SMA typ 2 och 3, vuxna patienter: Resultat .....	49
<b>4</b>	<b>Utvärdering från myndigheter i andra länder .....</b>	<b>54</b>
<b>5</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>57</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>59</b>
5.1	Bilaga 1 – Detaljerad beskrivning av utfallsmått .....	59
5.2	Bilaga 2 – Alternativa livskvalitetsvikter .....	61
5.3	Bilaga 3 – Överlevnad och utveckling mellan hälsostadier: SMA typ 1 .....	62
5.4	Bilaga 4 – Alternativa scenarier: Vuxna patienter SMA typ 2 och 3 .....	63
5.5	Bilaga 5 – Utveckling mellan hälsostadier: Vuxna patienter SMA typ 3 .....	68

# 1 Bakgrund

---

NT-rådet har beställt en uppdaterad hälsoekonomisk bedömning av TLV avseende Spinraza. Företaget har kommit in med ett underlag som inkluderar nya kliniska data och hälsoekonomiska kompletteringar avseende tre patientgrupper med spinal muskelatrofi; pediatrika patienter med SMA typ 1, pediatrika patienter med SMA typ 2 och vuxna patienter med SMA typ 2 och 3. TLV har i detta underlag utvärderat det som företaget kommit in med.

För all övrig klinisk och hälsoekonomisk information och bedömning hänvisas till det tidigare publicerade underlaget (dnr 3345/2016, expedierad 2017-11-08).

Delar av texten i det medicinska underlaget om spinal muskelatrofi är hämtad från produktresumé [1] och Socialstyrelsens kunskapsdatabas om ovanliga diagnoser [2].

## 2 Medicinskt underlag Spinraza

---

### 2.1 Spinal muskelatrofi

Spinala muskelatrofier (SMA) är en grupp ärftliga sjukdomar, där motoriska nervceller i mellanjärnan, 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 patienter 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 båda genkopiorna av *SMN1* är muterade (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 mellanjärnan, 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. 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 delat in SMA baserat på patientens ålder vid symtomdebut och på den högsta motoriska nivå 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 vanligaste formen av SMA med tidig symtomdebut, 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 prenatal form som debuterar före födseln (ofta kallad SMA typ 0) och en lindrigare form där symtomen visar sig 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.

## Symtom

Spinal muskelatrofi kännetecknas av liksidig (symmetrisk) muskelsvaghet och tilltagande muskelförtvining, mest uttalad i den muskulatur som finns närmast bålen (proximal), till exempel muskler i 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 understödande vård, inkluderar inte läkemedelsbehandling med till exempel 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 efter födseln. Hos en tredjedel av barnen 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. Bröstkorgsmuskulaturen är också svag och blir förtvinad, vilket gör att barnen andas med mellangärdets muskulatur. Det leder till att bröstkorgen blir indragen och barnets skrik blir svagt. Små snabba muskelryckningar (fascikulationer) i tungans förtunnade muskulatur är karaktäristiskt för SMA typ 1. Barnen har normal psykisk utveckling och ler och tar ögonkontakt som andra barn. Risken för infektioner, framför allt lunginflammation, är stor. Infektionerna tillsammans med tilltagande svaghet gör att flertalet barn med SMA typ 1 avlider i andningssvikt före tre års ålder, oftast redan under det första levnadsåret.

**SMA typ 2** ger symtom något senare än SMA typ 1 (vid 6 till 18 månaders ålder). Barn med SMA typ 2 lär sig sitta, men ofta senare än andra barn. En del kan lära sig stå, men de flesta behöver stöd när de ska gå. Vanligtvis är muskelsvagheten mer uttalad i benen än i armarna, vilket gör att grovmotoriken påverkas mer än finmotoriken. Skakningar (tremor) i fingrar och händer är vanligt. Den intellektuella utvecklingen är normal. Andningsfunktionen kan vara nedsatt. Ibland har barnen nedsatt 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 till vuxen ålder.

**SMA typ 3** ger symtom 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 förekommande. 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 men liknar i övrigt SMA typ 3.

## 2.2 Läkemedlet

Spinraza innehåller den aktiva substansen nusinersen och godkändes av EMA i den centrala proceduren i maj 2017. Spinraza är klassat som ett sär läkemedel, det vill säga ett läkemedel som är avsett för behandling av livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande sjukdomar som drabbar högst fem av 10 000 personer i EU. Sär läkemedel kan även vara läkemedel som av ekonomiska skäl inte sannolikt skulle kunna utvecklas utan detta incitament.

### 2.2.1 Indikation

Spinraza är avsett för behandling av spinal muskelatrofi av typ 5q, det vill säga av den typ av SMA som karaktäriseras av mutationer i *SMA1*-genen på den långa armen av kromosom 5.

### 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 protein från *SMN1*-genen. *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.

Nusinersen är ett läkemedel som binder till en del av intron 7 i *SMN2*-genen. 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

Spinraza ges genom intratekal injektion<sup>1</sup> och den rekommenderade dosen är 12 mg (5 ml) per administrering.

Behandling med Spinraza ska sättas in så snart som möjligt efter diagnos med fyra laddningsdoser på dag 0, 14, 28 och 63. En underhållsdos ska därefter administreras en gång var 4:e månad.

## 2.3 Behandling

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående behandlingsriktlinjer är hämtade i sin helhet från Nätverket för spinal muskelatrofi (NSMA) [3], från Socialstyrelsens riktlinjer [2], samt från NT-rådets yttrande till regionerna gällande Evrysdi, Spinraza och Zolgensma vid spinal muskelatrofi [4].

#### 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.

Sedan den 30 augusti 2023 så kommer screening för SMA att genomföras som en del av det så kallade PKU-provet som tas på alla nyfödda barn i Sverige och där nu sammanlagt 26 sjukdomar med allvarliga och omfattande konsekvenser kan upptäckas<sup>2</sup>. En av TLV:s kliniska experter uppger att i och med att vi infört screening så kommer vi upptäcka 95 procent av alla barn med SMA typ 1 och nästan lika stor andel av barn med SMA typ 2. Vi kan då behandla dessa patienter i mycket tidigt stadium. Det är rimligt att anta en dramatisk bättre prognos för dessa patienter jämfört med patienter där behandling inleds senare.

#### Läkemedelsbehandling

Förutom Spinraza finns det idag två godkända sjukdomsmodifierande läkemedel, Evrysdi och Zolgensma. Spinraza och Zolgensma har utvärderats av TLV inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget. Företaget som marknadsför Evrysdi har tidigare ansökt om att inkluderas i läkemedelsförmånerna. TLV bedömde att kostnaderna för användning av Evrysdi inte är rimliga och avslog ansökan. För alla tre läkemedlen finns utarbetade behandlingsrekommendationer från NT-rådet till regionerna.

Utifrån rekommendationerna från NT-rådet bör Zolgensma erbjudas patienter som väger <13,5 kg med klinisk bild som vid SMA typ 1 och genetiskt verifierad biallelisk mutation i SMN1-genen och upp till 3 kopior av SMN2-genen. Vidare bör behandling med Zolgensma erbjudas patienter med homozygot deletion i SMN1-genen och 1–3 SMN2-kopior som identifierats via nyföddhetscreening. I första hand bör Evrysdi och i andra hand Spinraza användas vid SMA för barn under 18 år som inte är aktuella för behandling med Zolgensma, i de fall fastställda kriterier uppfylls. Rekommendationerna anger att läkemedlen inte ska kombineras och att inte behandla med Evrysdi eller Spinraza efter att patienten behandlats med Zolgensma. Vidare ska behandlingen initieras och utvärderas av behandlande läkare tillsammans med det nationella behandlingsråd för SMA som utsetts av NT-rådet och behandlingen följas i det nationella kvalitetsregistret för neuromuskulära sjukdomar, NMiS<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Intratekal injektion sker med lumbalpunktion, det vill säga injektion mellan några av de nedersta kotutskotten i ryggradskanalen.

<sup>2</sup> <https://www.socialstyrelsen.se/aktuellt/nu-infors-screening-for-sjukdomen-sma>

<sup>3</sup> <https://neuroreg.se/neuromuskulara-sjukdomar-nmis/>

## **Patienter som kan övervägas för behandling med Evrysdi eller Spinraza**

### **SMA typ 1**

För att inleda behandling av patienter med SMA typ 1 ska patienten inte 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 nutritionsstatus 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 måste vara under 18 år och ha 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**

Baserat på verkningsmekanismen för Spinraza och Evrysdi finns det skäl att anta att effekten ökar med antalet SMN2-kopior och att behandlingen har störst effekt om den startas tidigt i sjukdomsförloppet. Den kliniska bilden hos barn med SMA typ 2 och tidigt debuterande SMA typ 3 kan vara överlappande. Därför 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.

## **Patienter som kan övervägas för behandling med Zolgensma**

För att inleda behandling av patienter med Zolgensma ska SMA-diagnosen vara genetiskt verifierad och uppgift om vilka mutationer i SMN 1-genen patienten har samt från vilken förälder respektive mutation härrör ska registreras. Antal SMN 2-kopior ska bestämmas. Patienten ska väga <13,5 kg och ha klinisk bild som vid SMA typ 1 och genetiskt verifierad biallelisk mutation i SMN1-genen och upp till 3 kopior av SMN2-genen.

### **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. Barn som har problem med slem i svalget kan 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 närings-tillförsel genom en sond via näsan eller perkutant. I andra fall räcker det med näringsstillskott 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. TLV:s kliniska experter anger att patienter med SMA typ 3 har en förväntad överlevnad som motsvarar den för normalbefolkningen. Under hela vuxna livet från cirka 30 års ålder behöver de flesta rullstol och har ett livslångt handikapp.

### Jämförelsealternativ

Företaget anger att NT-rådet och Sverige har som enda land i Europa, valt att ej inkludera senaste vetenskapliga evidensen och kliniska data som har genererats och publicerats i perioden från EMA godkännandet av Spinraza (nusinersen) 2017 och fram till 2022. Detta gäller både för den patientpopulation som idag har tillgång till läkemedel i Sverige, patienter under 18 år. Men även de evidens som finns för nusinersens effekt vid behandling av patienter från 18 år och uppåt. Vidare anger företaget att Sverige är det enda landet i Europa där Evrysdi är rekommenderat före Spinraza.

I sitt underlag beskriver företaget att den kliniska effekten av nusinersen är bestående över längre tid oberoende av SMA typ och ålder vid behandlingsstart (uppföljning upp till 7,6 år). För SMA typ 1 anger företaget att nusinersen har en tydlig effekt på överlevnaden. Dessutom uppger företaget att en stor mängd kliniska data visar på effekten av nusinersen hos patienter med SMA typ 3 och för patienter där behandlingen startats i vuxen ålder (18 år och äldre). För Evrysdi (risdiplam) anger företaget att det finns mycket begränsad mängd data som visar på effekt över längre tid och att effekten inte finns visad över längre tid för olika åldersgrupper. Företaget har därför valt att endast uppdatera och komplettera sina analyser av nusinersen jämfört med bästa understödjande vård.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att Evrysdi är ett kliniskt relevant behandlingsalternativ, det används idag för behandling av patienter med SMA typ 1–3. TLV bedömer att Zolgensma är ett kliniskt relevant behandlingsalternativ för de patienter med SMA som är aktuell för gen-terapi. 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 Evrysdi, Spinraza eller Zolgensma.

TLV har tidigare utvärderat Spinraza och Zolgensma inom klinikläkemedelsuppdraget och Evrysdi i en förmånsansökan. Samtliga produkter har tidigare jämförts mot inget tillägg till bästa understödjande vård.

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

Sedan TLV utvärderade Spinraza inom klinikläkemedelsuppdraget 2017 har fler än 14 000 patienter behandlats<sup>4</sup> och ett stort antal studier rörande behandlingseffekten publicerats. I det uppdaterade kliniska underlaget hänvisas till uppföljningsstudier från det kliniska programmet och publicerade okontrollerade studier (RWE).

När det gäller jämförelsen av befintliga kliniska data och evidens mellan nusinersen (Spinraza) och risdiplam (Evrysdi) så har företaget inte kommit in med någon direkt eller indirekt jämförande studie. Företaget hänvisar till en nyligen publicerad sammanställning av befintliga kliniska data och en behandlingsvägledning publicerad av danska Medicinrådet rörande läkemedel för behandling av SMA [5]. Företaget anger att de tre läkemedlen har mycket olika administreringsformer och även mycket olika biverkningsprofiler, vilket kan ha klinisk betydelse för valet mellan läkemedlen för vissa patienter. I tabellen nedan sammanfattas de möjliga praktiska fördelarna och nackdelarna med de tre läkemedlen enligt det danska Medicinska behandlingsrådet.

**Tabell 2 Möjliga praktiska fördelar och nackdelar med läkemedlen.**

	<b>Spinraza</b>	<b>Zolgensma</b>	<b>Evrysdi</b>
Fördelar	Möjlighet att avbryta behandling eller byta till oral behandling med Evrysdi	Engångsbehandling	Oral behandling Möjlighet att avbryta behandling eller byta till Spinraza
Nackdelar	Intratekal administrering på sjukhus Risk för komplikationer i samband med lumbalpunktion eller anestesi	Större ovisshet om långtidseffekt och biverkningar Går ej att avbryta behandling Ovisst huruvida behandling påverkar fertilitet	Systemisk påverkan Läkemedlet behöver vara kylt Risk för lägre följsamhet Avråds under graviditet och amning

Företaget hänvisar även till uppdateringar som skett av produktresumén avseende vuxna patienter. Ur den uppdaterade produktresumén framkommer att observationer vid klinisk användning stöder nusinersens effektivitet att stabilisera eller förbättra den motoriska funktionen hos vissa vuxna patienter med SMA typ 2 och 3.

Risdiplam (Evrysdi) är en oral beredning som ska administreras varje dag. Företaget anger att den orala administreringen ger upphov till en systemisk påverkan och för doser över 5 mg har det konstaterats att en risk för toxisk systemisk påverkan föreligger. Till skillnad från nusinersen doseras risdiplam baserat på kroppsvikt och att exponeringen för risdiplam minskar med ökande kroppsvikt. TLV:s kliniska expert anger att teoretiskt kan det finnas skillnader mellan Spinraza och Evrysdi på grund av beredningsform, men inget vi sett i klinik.

När TLV utvärderade Spinraza 2017 saknades studier på vuxna patienter. Den pivotala studien CHERISH inkluderade mestadels barn med SMA typ 2 och endast öppna okontrollerade studier fanns tillgängliga för patienter med SMA typ 3 (upp till 17 år).

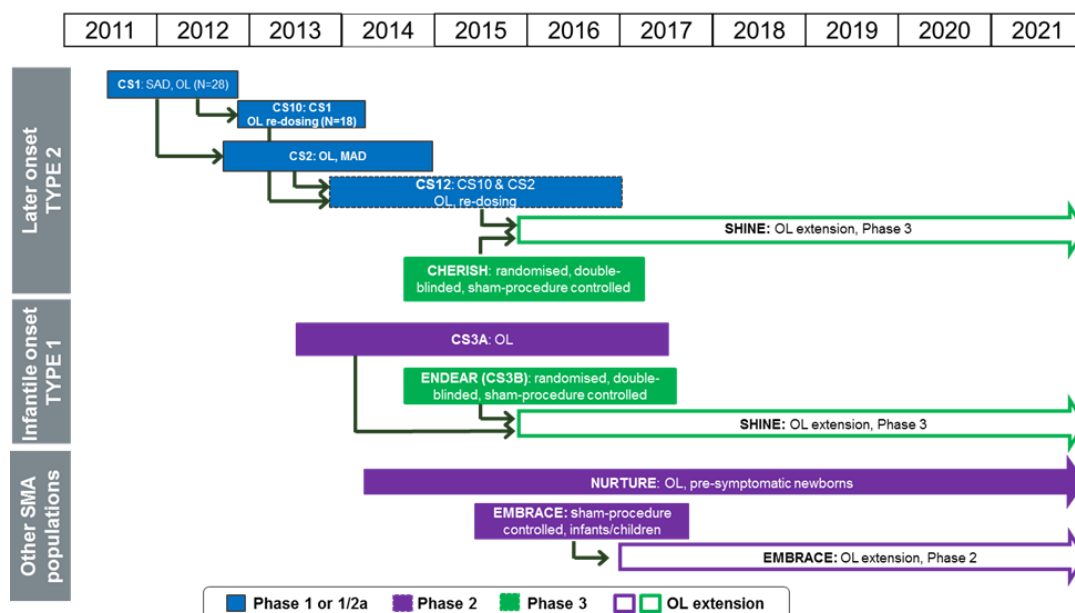
Företaget har inkommit med tre hälsoekonomiska analyser avseende tre patientpopulationer. I detta underlag fokuserar TLV på det kliniska underlag som företaget hänvisar till som tillkommit efter 2017 avseende dessa tre patientpopulationer.

- Pediatriska patienter med SMA typ 1
- Pediatriska patienter med SMA typ 2
- Vuxna patienter med SMA typ 2 eller typ 3

<sup>4</sup> Enligt uppgifter från företaget.

## 2.4.1 Kliniska studier

ENDEAR [6] och CHERISH [7] är två randomiserade och simuleringskontrollerade fas 3-studier som har avslutats i förtid på grund av gynnsam effekt av nusinersen. De patienter som fullföljt de två fas 3-studierna ENDEAR och CHERISH har inkluderats i uppföljningsstudien SHINE. EMBRACE är en fas 2-studie som är randomiserad och simuleringskontrollerad. I denna studie inkluderades patienter som inte uppfyllde inklusionskriterierna för ENDEAR eller CHERISH. NURTURE är en öppen fas 2-studie på presymtomatiska spädbarn. Figur 1 visar en översiktsbild av det kliniska studieprogrammet.



Figur 1 Kliniskt prövningsprogram för Spinraza.

De effektmått som används i de olika studierna mäter motorisk funktion, bland annat uppfyllandet av motoriska milstolpar. De är utvecklade och validerade för olika populationer. En kort sammanfattning finns i tabell 3 nedan.

Tabell 3 Kortfattad beskrivning av de utfallsmått som används i studierna.

Förkortning	Utfallsmått	Population
HINE	Hammersmith Functional Motor Scale	Presymtomatisk och infantil symtomdebut
CHOP-INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders	Presymtomatisk och senare symtomdebut
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale Expanded	Senare symtomdebut (SMA typ 2 och typ 3)
RULM	Revised Upper Limb Module	Senare symtomdebut (SMA typ 2 och typ 3, endast icke-gående patienter)
6MWT	6-Minute Walk Test	Senare symtomdebut (SMA typ 2 och typ 3, endast gående patienter)

## 2.4.2 Kliniska kompletteringar (SMA typ 1)

Den pivotala fas 3-studien ENDEAR (CS3B) [6] var en randomiserad, dubbelblindad, simuleringskontrollerad studie som inkluderade 121 symtomatiska spädbarn som var  $\leq 7$  månader vid behandlingsstart med symtomdebut före sex månaders ålder. Patienterna randomiserades 2:1 och de fick antingen nusinersen enligt godkänd dosering eller simuleringskontroll med en behandlingslängd upp till 394 dagar.

80 patienter från ENDEAR inkluderades i den okontrollerade uppföljningsstudien SHINE [8]. Resultat från interimdata (19 augusti 2021) redovisas för tre subgrupper som indelats baserat

på ålder för behandlingsstart (<6 månader, ≥6 till <10 månader och ≥10 till <23 månader). Patienterna har behandlats med nusinersen i upp till fem år. Resultat visar en ihållande effekt avseende CHOP-INTEND för alla tre subgrupper. För effektmåten RULM och HFMSE sågs en ihållande effekt för de två yngsta grupperna och en ökning av poäng för de patienter som behandlats innan 6 månaders ålder (se figur 2 nedan).

### Efficacy

Figure 2. Mean CHOP INTEND Scores Continued to Improve With Nusinersen Across All Age Groups at First Dose

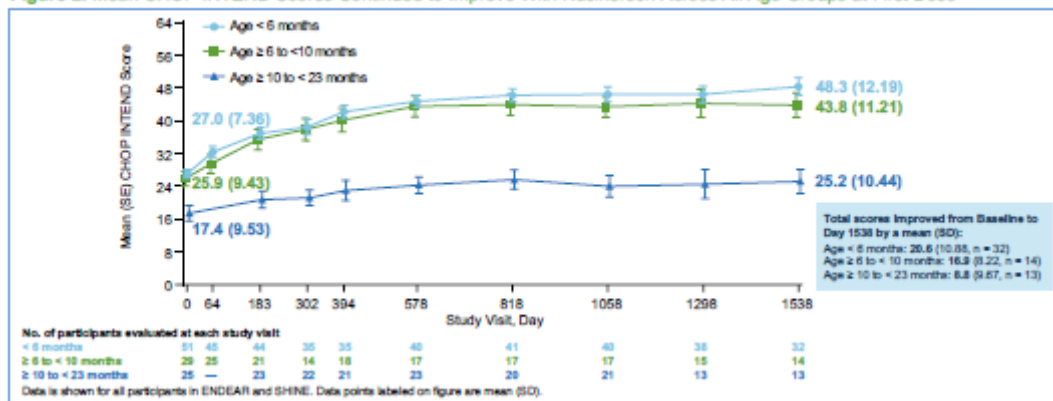
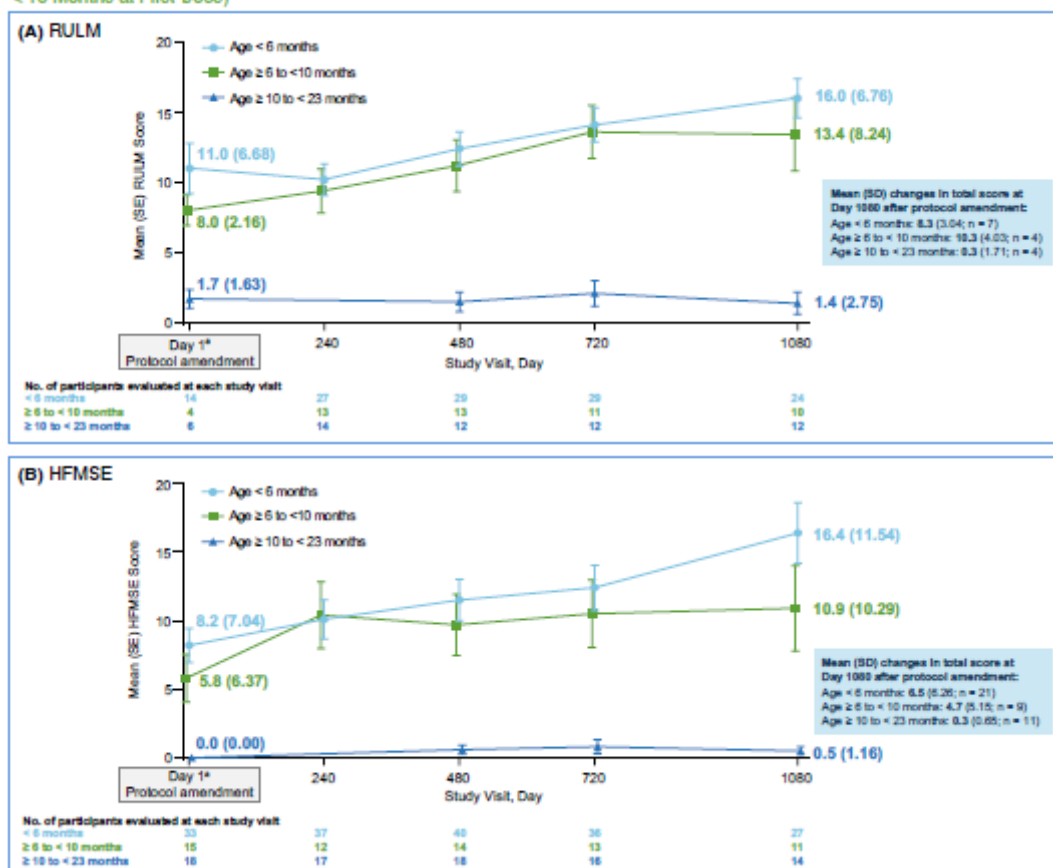


Figure 3. RULM (A) and HFMSE (B) Scores Continued to Improve in the Two Youngest Age Groups (Participants Aged < 10 Months at First Dose)



Figur 2 Resultat från uppföljningsstudien SHINE avseende patienter med SMA typ 1 från ENDEAR.

Ett kombinerat utfallsmått som innefattar överlevnad utan permanent behov av andningshjälp har använts<sup>5</sup>. 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.

<sup>5</sup> Permanent behov av andningshjälp definieras som ≥ 16 timmars ventilation/dag kontinuerligt under >21 dagar utan en akut reversibel händelse eller trakeostomi (öppning i halsen).



Vid slutet av studieperioden från ENDEAR beräknades en hazardkvot på överlevnad utan permanent behov av andningshjälp till 0,37 (95% KI: 0,18–0,77). Företaget har i sitt underlag även hänvisat till en registerstudie av svenska patienter med SMA [9]. I studien identifierades patienter med ICD10 koderna G12.0–9 och urvalet gjordes med patienter som var upp till 24 månader gamla vid diagnos. Behandling med nusinersen identifierades med åtgärdskoderna TAB00 (lumbalpunktion) och DT012 (intratekal läkemedelstillförsel). Studien uppskattar en hazardkvot för överlevnad på 0,05 (95% KI: 0,01–0,37) baserat på 40 patienter. I en scenarioanalys där patienter var <12 månader vid diagnos uppskattades hazardkvoten till 0,07 (95% KI: 0,01–0,59).

Ytterligare fem okontrollerade studier inkluderas i företagets underlag utifrån Medicinrådets sammanställning. Se tabell 4 nedan.

**Tabell 4 Översikt av nya okontrollerade studier för barn med SMA typ 1.**

Studie	Behandling	Effektåtgärd	Utfall
<b>De Holanda Mendonca 2021</b> ; n=21; Uppföljningstid: 6–24 mån (Brasilien) [10]	Nusinersen	CHOP-INTEND, motoriska milstolpar (HINE-2)	2/21 patienter kan sitta självständigt. 3 patienter har uppföljningstid på 24 mån
<b>De Lucia 2020</b> ; okontrollerad; n=23; Uppföljningstid: 18 mån (Italien) [11]	Nusinersen	Överlevnad, motoriska milstolpar	Samtliga i liv utan behov av permanent ventilering. 48 % i behov av icke permanent ventilering. 43 % kan sitta utan stöd. Ingen kan gå.
<b>Lavie 2021 och 2022</b> ; n=20; Uppföljningstid: 2–3 år (Israel) [12, 13]	Nusinersen	Överlevnad	10/12 patienter i permanent ventilering var i liv efter 2 år. 17/20 patienter vid liv efter 3 år.
<b>Modrzejewska 2021</b> ; n=26; Uppföljningstid: 18–26 mån (Polen) [14]	Nusinersen	CHOP-INTEND	Förändring från baslinjen i CHOP-INTEND 7,38 poäng (19,11 till 26,50)
<b>Pane 2021</b> ; n=68; Uppföljningstid: 24 mån (Italien) [15]	Nusinersen	CHOP-INTEND, motoriska milstolpar	Förändring från baslinjen i CHOP-INTEND 8,66 poäng (18,09 till 26,75) 21/68 kan sitta utan stöd, samtliga som startade beh. <210 dagar, 55% mellan 210 dagar och 2 år, 17,6% 2-4 år.

### **Presymtomatiska patienter**

Företaget har även inkluderat ett kliniskt underlag avseende patienter som behandlats med nusinersen innan symtom har påvisats. Den kliniska studien NURTURE är en pågående öppen fas 2-studie av 25 presymtomatiska barn (två SMN2-kopior, n = 15; tre SMN2-kopior, n = 10) med den genetiska diagnosen SMA som fick sin första dos nusinersen före 6 veckors ålder [16]. Studien utvärderar den långsiktiga effekten och säkerheten av nusinersen upp till 8 års ålder för att ytterligare förstå effekten av tidig behandling. I juli 2023 publicerades interimdata för totalt 5 års uppföljning (data från 15 februari 2021). Denna studie ingår inte i den hälsoekonomiska analysen.

Det primära effektåtgärden utgjordes av tid till död eller andningsstöd (≥6 timmar/dag kontinuerligt i ≥7 dagar eller trakeostomi). Resultat från studien visat att alla barn är vid liv, ingen kräver permanent behov av andningshjälp och 23 av 25 barn har uppnått förmågan att gå självständigt. Medianåldern för barnen var 4,9 (3,8–5,5) år vid senaste besöket. Vidare visar studieresultaten att barn med tre SMN2-kopior (n=10) uppnådde alla världshälsoorganisationens (WHO) motoriska milstolpar inom åldersanpassade tidslinjer, med undantag för ett barn som missade fönstret för att gå med hjälp men uppnådde milstolpen att gå själv i tid. Hos barn med två SMN2-kopior (n=15) kunde alla sitta utan stöd och stå med stöd, 14 kunde gå med stöd och 13 uppnådde milstolparna att stå självständigt och gå självständigt. Totalt har 22 barn uppnått den maximala poängen för CHOP-INTEND i studien (12 med två SMN2-kopior och tio med tre SMN2-kopior).

## Biverkningar enligt produktresumén

De vanligaste biverkningarna i samband med administrering av Spinraza var huvudvärk, kräkningar och ryggsmärta. Majoriteten av dessa rapporterades inom 72 timmar efter proceduren. Förekomsten och svårighetsgraden för dessa händelser stämde överens med händelser som förväntas inträffa vid lumbalpunktion. Inga allvarliga komplikationer till lumbalpunktion, såsom allvarliga infektioner, har observerats i kliniska prövningar med Spinraza. Vissa biverkningar som vanligen förknippas med lumbalpunktion (t.ex. huvudvärk och ryggsmärta) kan inte bedömas hos den spädbarnspopulation som exponeras för Spinraza till följd av begränsade möjligheter att kommunicera med åldersgruppen.

## TLV:s diskussion

TLV:s kliniska experter anger att resultaten från Berglund et al. visar det tidigare naturalförloppet avseende överlevnad för patienter med SMA typ 1, 2 och några 3 samt ett okänt andra 5q SMA-liknande sjukdomar efter en mycket skiftande uppföljningstid, vars median är drygt ett år. Hos dessa patienter påvisas en tydlig behandlingseffekt som visar att behandlingen förefaller fungera lika bra vid ett center i Sverige på en svensk population, som i fas 3-studien. Företaget medger att det i studien finns en viss osäkerhet i diagnosen för SMA typ 1 men att författarna vidtagit ett antal steg för att försöka säkerställa att enbart SMA typ 1 inkluderas i studiens analyser. Företaget har tillfrågat författarna av studien som anger att uppföljningstiden är något kort, vilket skapar osäkerhet. Författarna framhåller dock att ett möjligt scenario är att överlevnaden kan vara ännu högre på sikt än vad som visats.

Resultat avseende motoriska effektmått från SHINE visar ihållande effekt avseende CHOP-INTEND för alla tre åldersgrupper i upp till fem år. Även för effektmåtten RULM och HFMSE sågs en ihållande effekt för de två grupperna som behandlats innan 6 och 10 månaders ålder.

De resultat som visats för NURTURE som avsåg att studera behandling av presymtomatiska barn visar, efter fem års uppföljning, att alla barn är vid liv, ingen kräver permanent behov av andningshjälp och 23 av 25 barn har uppnått förmågan att gå självständigt. Resultaten visar en tydlig behandlingsvinst vid tidig behandling innan nedbrytning av nervceller (motor neuroner) sker i större utsträckning.

**TLV:s bedömning:** För patientgruppen barn med SMA typ 1 visar uppföljningsstudien SHINE att behandlingseffekten är ihållande vid en längre tids behandling i upp till fem år. Längre uppföljningstid visar att fler barn med SMA typ 1 uppnår förmågan att sitta själv, men väldigt få kommer att bli gående. De nya okontrollerade studierna bekräftar det som setts i SHINE. Okontrollerade studier är förknippade med större osäkerheter och har lägre bevisvärde än kontrollerade studier. Det kliniska underlaget visar på vikten av tidig behandling, då patienter som behandlas innan tio månaders ålder har en tydligare behandlingseffekt avseende motoriska effektmått än de patienter som påbörjar behandling senare. Detta styrks även utifrån resultaten av studien NURTURE på presymtomatiska barn där en majoritet av barnen uppnått maximal poäng på CHOP-INTEND.

Avseende naturalförloppsdata av Berglund et al. bedömer TLV att dessa är förknippade med osäkerheter då uppföljningstiden är kort, det är få patienter som inkluderats och att det inte går att utesluta att patienturvalet även innefattar barn med SMA typ 2 och typ 3.

### 2.4.3 Kliniska kompletteringar (SMA typ 2)

Den pivotala fas 3-studien CHERISH (CS4) [7] var en randomiserad, dubbelblindad, simuleringskontrollerad studie som inkluderade 126 symtomatiska patienter med symtomdebut efter sex månaders ålder. Patienterna randomiserades 2:1 och fick antingen nusinersen 12 mg med tre laddningsdoser (dag 1, 29 och 85) följt av underhållsdoser var 6:e månad eller simuleringskontroll och behandlingens längden varade mellan 170–470 dagar. Det bör noteras att dessa doseringar är lägre än den godkända doseringen. Vid screening var medianåldern tre år och vid

debut av kliniska tecken och symtom på SMA var medelåldern 11 månader. Andelen patienter som hade 3 *SMN2*-kopior var 88 procent, åtta procent hade 2 *SMN2*-kopior, två procent hade 4 *SMN2*-kopior och två procent hade okänt antal *SMN2*-kopior. Vid baslinjen hade samtliga patienter uppnått den motoriska milstolpen att sitta självständigt, 27 procent att gå med stöd men inga patienter hade lärt sig att gå självständigt utan stöd. Det primära effektmåttet var förändring från baslinjen i HFMSE efter 15 månader. Förändring i RULM var ett sekundärt effektmått. Se figur 3 nedan förändringen i HFMSE och RULM över tid.



Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighet och sekretesslagen (2009:400)

**Figur 3** Resultat från CHERISH avseende HFMSE och RULM. Patienter behandlade med nusinersen i hel blå linje och kontrollgruppen i streckad grå linje.

Studien visar på vikten av tidig behandling då en större förändring i motoriska effektmått ses för patienter som behandlas tidigare efter symtomdebut (se tabell 5 nedan utifrån Medicinrådets behandlingsvägledning baserat på Mercuri et al., 2018).

**Tabell 5** Resultat från det primära effektmåttet förändring från baslinjen av HFMSE uppdelat på varaktighet av sjukdom.

Varaktighet av sjukdom	0,7–7,8 år		≤4 år		>4 år	
	Nusinersen (n=66)	Kontroll (n=34)	Nusinersen (n=48)	Kontroll (n=28)	Nusinersen (n=18)	Kontroll (n=6)
<b>HFMSE</b>	3,9	-0,8	5,5	-0,6	-0,3	-1,4
<b>Skillnad</b>	4,7		6,2		1,1	

Företaget hänvisar till en metaanalys av Coratti et al., 2021 [17]. Analysen inkluderade 19 studier avseende behandlingseffekten av nusinersen och 11 studier där naturalförloppet studerats.

Både barn upp till 17 år och vuxna med SMA typ 2 och typ 3 ingår i analysen. Utvärdering av motorisk effekt avseende HFMSE, RULM och 6MWT är uppdelat baserat på barn eller vuxna, SMA typ och om patienter är gående (ambulanta). Resultat från metaanalysen har sammanställts i Medicinrådets rapport (se tabell 6 nedan). Medicinrådet värderar att analysen är av hög kvalitet.

Tabell 6 Resultat från metaanalysen av Coratti et al., 2021.

	Ubehandlade (blandet population af børn og voksne)	Alle	Børn	Voksne	SMA type 2	SMA type 3	Ambulant	Non-ambulant
HFMSE 3 point	-1,00 (-1,33; -0,67)	2,27 (1,41; 3,13)	2,98 (0,97; 4,99)	1,87 (1,05; 2,68)	2,54 (1,00; 4,09)	2,26 (1,06; 3,47)	1,99 (0,24; 3,74)	2,39 (0,99; 3,79)
		I2 90 %	I2 97 %	I2 68 %				
RULM 2 point	0,47 (-0,79; 1,74)	1,11 (0,53; 1,69)	2,31 (0,49; 4,14)	0,64 (0,27; 1,01)	2,05 (0,88; 3,22)	0,55 (0,12; 0,98)	1,16 (0,32; 2,01)	0,55 (0,12; 0,98)
		I2 81 %	I2 92 %	I2 43 %				
6MWT 30 meter	-8,29 (-19,10; 2,52)	19,80 (6,70; 32,89)	19,20 (- 3,20; 41,59)	20,28 (1,17; 39,40)	-	-	-	-
	I2 89 %	I2 68 %	I2 67 %	I2 71 %				

I<sup>2</sup>: Test for heterogenitet mellem studierne.

Skillnaden i HFMSE för alla patienter jämfört med naturalförloppsdata överstiger 3 poäng (3,27) och EMA:s gräns för klinisk relevans. I generella termer är det en större skillnad för barn jämfört med vuxna. Det finns en osäkerhet i naturalförloppsdata då denna grupp inte är uppdelad på barn och vuxna.

Ytterligare studier inkluderas i företagets underlag där resultaten av behandling med nusinersen hos pediatrika patienter med SMA typ 2 och typ 3 utifrån motoriska effektmått jämförs med naturalförloppsdata, ur Medicinrådets sammanställning. Se tabell 7 nedan.

Tabell 7 Översikt av nya studier för pediatrika patienter med SMA typ 2 och typ 3.

Studie	Behandling	Effektmått	Utfall
<b>Coratti 2021</b> ; n=77; Uppföljningstid: 12 månader (Italien, Storbritannien, USA) [18]	Nusinersen	HFMSE, RULM	HFMSE jämfört med obehandlade: <6 år 3,6 poäng, 5–13 år 2,4 poäng, 14–17 år 0,76 poäng  RULM jämfört med obehandlade: <6 år 2,7 poäng, 5–13 år 2,1 poäng, 14–17 år 1,8 poäng
<b>Mendonca 2021</b> ; n=67; Uppföljningstid: 24 månader [19]	Nusinersen	HFMSE	Genomsnittsålder 10–11 år. HFMSE jämfört med obehandlade: SMA typ 2, 7,9 poäng, SMA typ 3, 3,6 poäng
<b>Pane 2022</b> ; n=111; Uppföljningstid: 24 månader [20]	Nusinersen	HFMSE, RULM	HFMSE <6 år: SMA typ 2, 5,1 poäng, SMA typ 3, 7,0 poäng. För 6–17 år: HFMSE och RULM ej signifikanta förändringar

## TLV:s diskussion

Det nya kliniska materialet avseende pediatrika patienter med SMA typ 2 (och typ 3) innehåller ett flertal studier varav några med en extern kontrollgrupp och en uppföljningstid mellan 12 och 24 månader. EMA anger att tre poäng eller mer på HFMSE-skalan innebär en kliniskt relevant effektskillnad. För RULM anger EMA och danska Medicinrådet att två poäng innebär

en kliniskt relevant skillnad. Studierna visar förbättringar i motoriska effektmått och i vissa fall uppnås en förbättring avseende HFMSE med minst trepoäng och RULM med minst två poäng. En av TLV:s kliniska experter anger att det kan ta längre tid att se effekter av behandling för typ 2 patienter jämfört med typ 3 och att det kan vara svårt att se förändringar. Det är lättare att mäta och fånga skillnader med HFMSE ju flera förmågor patienten har. Vidare anger experten att RULM är ett bättre mått (än exempelvis HFMSE) för patienter som inte kan gå där förändringar i till exempel handfunktionen fångas upp. Att uppnå funktion i tummarna kan spela stor roll för livskvalitet. Vidare anger experten att naturalförloppet för sjukdomen är välkänt med en kontinuerlig försämring. Att inte tappa motoriska funktioner är av stor vikt och de studier som finns talar för att en allt större andel av patienterna med tiden får en kliniskt relevant förbättring.

**TLV:s bedömning:** För patientgruppen barn med SMA typ 2 visar den kliniska studien CHRISH att behandlingseffekten avseende motorisk funktion är tydlig. Studien är väl kontrollerad och utförd, men den dosering av nusinersen som används är lägre än den godkända. Studien avbröts dock i förtid på grund av etiska skäl då nusinersen sågs ha en gynnsam effekt, och vid den tidpunkten hade mindre än hälften av patienterna ingått i studien i 15 månader. Endast barn upp till 9 års ålder ingick i studien.

Metaanalysen av Coratti et al., 2021 och ytterligare okontrollerade studier som inkluderas i företagets underlag bekräftar resultaten som observerats i den kontrollerade studien av behandling med nusinersen hos pediatrika patienter med SMA typ 2 och typ 3 utifrån motoriska effektmått. En jämförelse med naturalförloppsdata visar en kliniskt relevant effektskillnad avseende effektmåttet HFMSE. Okontrollerade studier är dock förknippade med större osäkerheter och har lägre bevisvärde än kontrollerade studier.

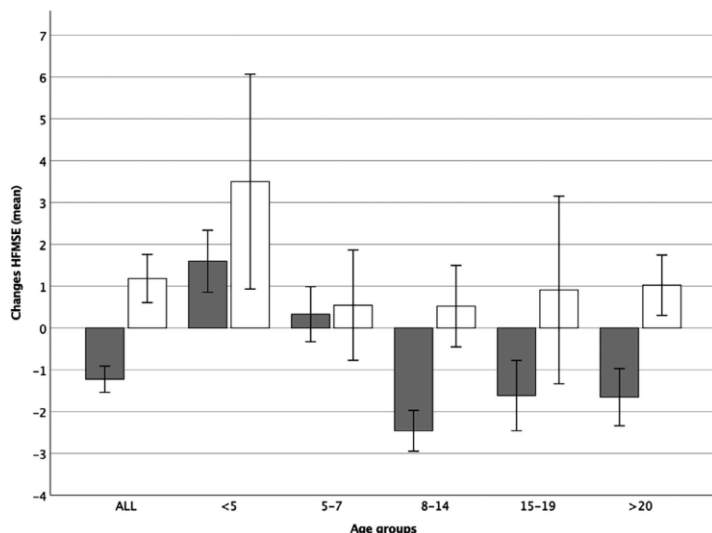
Sammantaget bedömer TLV att de nya studierna bekräftar det som setts i de pivotala studierna och visar en tydlig behandlingseffekt för pediatrika patienter med SMA typ 2 avseende motoriska effektmått.

#### 2.4.4 Kliniska kompletteringar (vuxna patienter SMA typ 2 och SMA typ 3)

För vuxna patienter med SMA typ 2 och typ 3 hänvisar företaget till 12 nya studier av nusinersen med en uppföljningstid mellan 12 och 30 månader. Två av dessa studier har jämfört effekten av behandling med nusinersen med externa naturalförloppsdata, Pera et al., 2021 [21] och Vazquez-Costa et al., 2022 [22].

##### ***Pera et al., 2021***

I studien av Pera et al., 2021 ingick både barn och vuxna med SMA typ 3 (n=144). Åldersspannet var 30 månader – 68 år (median 16 år). 45 patienter var i åldersgruppen 20 år eller äldre. Studien är en registerstudie som inkluderar patienter med genetiskt och kliniskt bekräftad SMA typ 3 från det internationella SMA-registret för patienter i USA, Italien och Storbritannien. I studien jämförs effekten av behandling med nusinersen med externa naturalförloppsdata som rapporterats i Coratti et al., 2020 [23]. Patienterna i Coratti et al., 2020 kommer från samma register men här inkluderas även patienter från Spanien och Belgien. Resultaten är uppdelade baserat på ålder och visar en statistiskt signifikant förbättring jämfört med naturalförloppsdata avseende effektmåttet HFMSE efter 12 månader i grupperna 8–14 år, 15–19 år och ≥20 år (se figur 4 nedan). För gruppen ≥20 år ingick 45 patienter i behandlingsgruppen och 49 patienter från den obehandlade gruppen. Genomsnittlig ålder vid baslinjen var högre för nusinersen 38,2 (12,5) år jämfört med obehandlade 24,0 (2,7) år (standardavvikelse inom parentes).



**Figur 4** Resultat från Pera et al., förändring från baslinjen i HFMSE efter 12 månader uppdelade efter ålder (nusinersen vita staplar, naturalförloppsdata gråa staplar).

### **Vazquez-Costa et al., 2022**

I studien av Vazquez-Costa et al 2022 inkluderades vuxna med både SMA typ 2 och 3 (n=79). Även här jämfördes behandling med nusinersen med en obehandlad patientgrupp. Patienterna var 15 år eller äldre, genomsnittlig ålder var 33,3 (13,3) år i behandlingsgruppen (n=39) och 30,3 (14,0) år i den obehandlade gruppen (n=40). En större andel SMA typ 3 patienter återfanns i den behandlade gruppen jämfört med den obehandlade (74% vs 42%). I den obehandlade gruppen fanns fler patienter som inte kunde sitta utan stöd (50% vs 26%). Den genomsnittliga uppföljningstiden var 16 månader. Resultat från relevanta effektmått såsom HFMSE och RULM redovisas för samtliga patienter efter sex månaders uppföljning. Behandling med nusinersen visade en statistiskt signifikant förbättring avseende RULM ( $2 \pm 0,06$  poäng,  $p < 0,001$ ) men inte avseende andra studerade effektmått. Efter 16 månader sågs även en statistiskt signifikant skillnad i HFMSE avseende 50 patienter som erhållit nusinersen. Studien resonerar även kring parametrar som är av betydelse för att visa effekt av behandling. De patienter som inte hade förmågan att kunna sitta utan stöd hade ett mindre behandlingsvar jämfört med de som kunde gå. Tiden patienter stod på behandling sågs också vara av betydelse då längre tid var förknippat med bättre behandlingsvar.

### **Hagenacker et al., 2020**

Resultat utifrån behandling med nusinersen hämtade från studien av Hagenacker et al., 2020 används i företagets inskickade hälsoekonomiska modell över vuxna patienter [24]. Studien utfördes i Tyskland och inkluderade vuxna patienter mellan 16 och 65 år med både SMA typ 2 och typ 3 som erhöll behandling med nusinersen i minst 6 månader. Studien har ingen kontrollgrupp. Uppföljningstiden var upp till 14 månader. Det primära effektmåttet var förändring från baslinjen av HFMSE vid 6, 10 och 14 månaders uppföljning. Även effektmåtten RULM och 6MWT studerades. Efter 14 månader redovisas resultat från 57 patienter varav 20 patienter med SMA typ 2 (35%) och 37 patienter med SMA typ 3 (65%). Genomsnittsåldern för dessa patienter var 33 år. För HFMSE sågs för alla patienter en genomsnittlig förbättring på 3,12 poäng, för RULM på 1,1 poäng och för 6MWT på 16,0 m. Subgruppsanalyser avseende bland annat SMA typ och gångförmåga redovisas (se figur 5 nedan). Patienter med SMA typ 3 visade en större förbättring avseende HFMSE (4,2 poäng) jämfört med patienter med SMA typ 2 (1,1 poäng). För RULM finns det en liten skillnad där patienter med SMA typ 2 i genomsnitt visar 1,6 poängs förbättring gentemot patienter med SMA typ 3 som visar 0,7 poängs förbättring.



	6-month analysis			10-month analysis			14-month analysis		
	n	Mean difference versus baseline*	p value†	n	Mean difference versus baseline*	p value†	n	Mean difference versus baseline*	p value†
<b>HFMSE score</b>									
Spinal muscular atrophy type									
2	45	0.6 (1.4; 0.2 to 1.1)	0.0010	30	0.8 (1.5; 0.2 to 1.4)	0.0054	20	1.1 (1.4; 0.4 to 1.7)	0.0059
3	77	2.4 (4.6; 1.4 to 3.5)	<0.0001	60	3.4 (4.4; 2.2 to 4.5)	<0.0001	37	4.2 (4.5; 2.7 to 5.7)	<0.0001
Ambulant									
Yes	46	3.0 (4.7)	<0.0001	35	4.3 (3.7)	<0.0001	23	4.6 (4.4)	<0.0001
No	78	1.0 (3.0)	0.0006	57	1.5 (3.0)	<0.0001	34	2.1 (3.4)	<0.0001
Baseline HFMSE score									
≥35	39	2.4 (4.5)	0.0002	33	3.6 (4.1)	<0.0001	22	4.6 (4.2)	<0.0001
<35	85	1.4 (3.5)	<0.0001	59	2.0 (3.7)	<0.0001	35	2.2 (3.7)	<0.0001
Spondylodiosis									
Yes	28	0.8 (1.1)	0.0024	18	1.2 (1.6)	0.0059	14	1.4 (1.3)	0.0078
No	96	2.0 (4.3)	<0.0001	74	2.9 (4.3)	<0.0001	43	3.7 (4.4)	<0.0001
<b>RULM score</b>									
Spinal muscular atrophy type									
2	43	1.1 (2.4; 0.3 to 1.8)	0.0005	30	1.1 (1.7; 0.5 to 1.7)	0.0010	20	1.6 (2.0; 0.7 to 2.5)	0.0049
3	74	0.4 (2.1; -0.1 to 0.9)	0.1371	58	0.4 (2.0 (-0.1 to 0.9)	0.0702	38	0.7 (1.7; 0.2 to 1.3)	0.0100

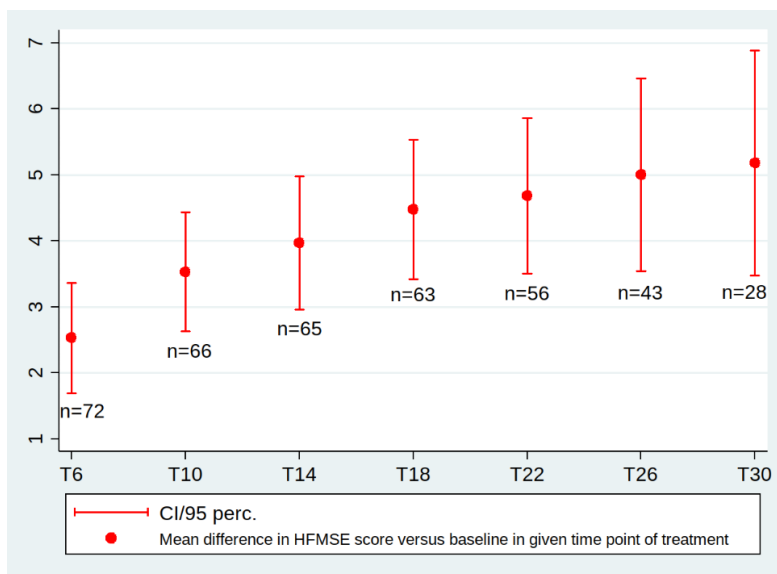
HFMSE=Hammersmith Functional Motor Scale Expanded. RULM=Revised Upper Limb Module. \*Data are mean difference (SD; 95% CI) or mean difference (SD). †For 6-month, 10-month, or 14-month values versus baseline.

**Table 4:** Exploratory subgroup analysis of changes in HFMSE and RULM scores versus baseline

**Figur 5** Resultat från Hagenacker et al. Förändring från baslinjen i HFMSE och RULM efter 6, 10 och 14 månader uppdelade i olika subgrupper.

### **Łusakowska et al., 2023**

Företaget hänvisar likaså till en nyligen publicerad studie av Łusakowska et al., 2023 med motiveringen att denna studie har en längre uppföljningstid på upp till 30 månader med behandling [25]. Studien utfördes i Polen mellan 2019 och 2022. Patienterna behandlades i upp till 30 månader. Av de 130 inkluderade patienterna ingick 120 i analysen, varav 105 (88%) var vuxna patienter med SMA. Majoriteten av patienterna hade en diagnos av SMA typ 3 (n=89, 74%) men studien inkluderade även mindre andelar av SMA typ 2 (n=19, 16%) och SMA typ 1 (n=12, 10%). De effektmått som studerades var HFMSE, CHOP-INTEND, RULM och 6MWT. För patientgruppen med SMA typ 2 var genomsnittsåldern vid behandlingsstart 24 år (5–41) med en genomsnittlig sjukdomsduration på 23 år, för SMA typ 3 var genomsnittlig ålder vid behandlingsstart 34 år (6–66) med en genomsnittlig sjukdomsduration på 27 år. För HFMSE visades en kliniskt meningsfull förbättring av HFMSE (≥ 3 poäng) hos 71 procent (20 av 28 patienter) vid 30 månaders behandling jämfört med baslinjen, förändringen var statistiskt signifikant (p < 0,001) (se figur 6 nedan). Majoriteten av patienterna uppvisade en förbättring i RULM och en majoritet av de patienter som kunde gå visade en förbättring i 6MWT. Resultat avseende effektmåttet CHOP-INTEND redovisas inte här då det är en skala avsedd för spädbarn.



**Figur 6** Resultat från Łusakowska et al., 2023, förändring från baslinjen i HFMSE efter 6–30 månader. Vid T0 inkluderades 6 patienter med SMA typ 2 och 67 patienter med SMA typ 3 (varav 48 kunde gå).

Företaget hänvisar även till ytterligare okontrollerade studier som sammanfattas i tabell 8 nedan.

**Tabell 8** Översikt av nya studier för vuxna patienter med SMA typ 2 och typ 3.

Studie	Behandling	Effektmått	Utfall
<b>Coratti 2021</b> ; n=77; Uppföljningstid: 12 månader (Italien, USA, Storbritannien) [18]	Nusinersen	HFMSE, RULM	HFMSE jämfört med obehandlade: <6 år 3,6 poäng, 5–13 år 2,4 poäng, 14–17 år 0,76 poäng  RULM jämfört med obehandlade: <6 år 2,7 poäng, 5–13 år 2,1 poäng, 14–17 år 1,8 poäng
<b>Maggi 2020</b> ; n=116; (typ 2 n=13, typ 3 n=103), Uppföljningstid: 14 månader (Italien) [26]	Nusinersen	HFMSE, RULM, 6MWT	SMA typ 2: ingen förändring avseende effektmåten.  SMA typ 3 utan gångfunktion: HFMSE 3,5 poäng, RULM 1,5 poäng.  SMA typ 3 med gångfunktion: HFMSE 2,4 poäng, RULM ingen förändring, 6MWT 23 meter.

### Naturalförloppsdata

Företaget hänvisar bland annat till en studie av naturalförloppet av SMA typ 3 av Coratti et al., 2020 [23]. Data från denna studie ingår även i studien av Pera et al., 2021 som redovisats ovan.

I Coratti et al., 2020 ingick 199 patienter med SMA typ 3 från USA, Italien, Storbritannien, Spanien och Belgien. Endast patienter upp till 30 år ingick i studien. Syftet med studien var att fastställa sjukdomens försämringstakt och progressionsmönster enligt ett antal variabler, såsom debutålder, ålder vid klinisk bedömning, antal SMN2-kopior och funktionsstatus. Effektmåttet som användes var HFMSE och uppföljningstiden 12 månader.

Tabellen nedan, som är hämtad från Medicinrådets rapport, visar på den årliga förändringen i HFMSE för obehandlade patienter med SMA typ 2 och 3 vid olika åldrar. Patienterna är även indelade i tidigt debuterande SMA typ 3a och senare debuterande SMA typ 3b, beroende på om symtomen på sjukdomen uppträder före eller efter tre års ålder.



Tabell 9 Årlig förändring i HFMSE för naturalförloppet för vuxna patienter med SMA typ 2 och typ 3.

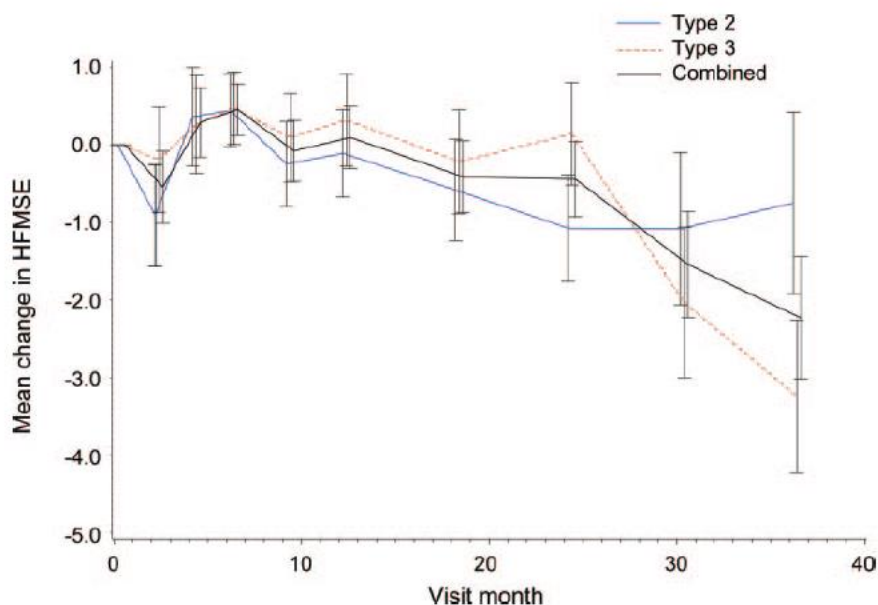
	Non-ambulant (Coratti 2021)	Non-ambulant (sidder) (Coratti 2020)		Ambulant (går) (Coratti 2020)	
	2	3a	3b	3a	3b
< 5 år	0,40 (-0,20; 1,00)	-0,40 (-3,38; 2,58)	NA	<b>1,86 (0,70; 3,02)*</b>	NA
5-7 år	<b>-1,39 (-1,71; -1,07)*</b>	-1,67 (-7,44; 4,10)	NA	0,50 (-0,46; 1,46)	0,00 (NA)#
8-14 år (5-13 år)		<b>-3,77 (-5,21; -2,33)*</b>	NA	<b>-2,58 (-3,60; -1,56)*</b>	-0,40 (-1,31; 0,51)
15-19 år	<b>-0,26 (-0,51; -0,01)*</b>	-0,30 (-2,27; 1,67)	NA	-0,71 (-2,69; 1,27)	<b>-2,50 (-4,43; -0,57)*</b>
> 20 år	NA	<b>-1,74 (-3,11; -0,37)</b>	-1,67 (-4,02; 0,68)	-3,25 (-7,34; 0,84)	-0,20 (-2,01; 1,61)

NA. Ikke angivet, da der ingen patienter var i denne kategori. #kun 1 patient i denne kategori. Fed\*. Ændring er statistisk signifikant ift. baseline. 95 % er beregnet af Medicinrådets biostatistikere ud fra oplysningerne om patientantal og SD i artiklerne.

För gruppen patienter mellan 5–7 år med typ 3a och gångfunktion ses en ökning i HFMSE på 0,5 poäng. I alla andra subgrupper ses en minskning i HFMSE som är mest uttalad för gruppen med typ 3a och i åldersgruppen 8–14 år. TLV:s kliniska experter anger att det finns platåer i den motoriska utvecklingen (eller till och med en försämring) till exempel vid puberteten där kropp, armar och ben växer. Hur stor andel nervceller (motorneuroner) som överlevt har också betydelse för hur stor förbättring som kan uppnås. Även graden av skador på cellnivå och hur länge patienten har haft symtom har betydelse för sjukdomens progression.

Företaget har i sitt underlag även hänvisat till naturalförloppsdata publicerade av Kaufmann et al., 2012 [27]. Totalt ingick 79 patienter med SMA typ 2 (n=41) och typ 3 (n=38) i studien som utfördes mellan 2005 och 2009 på tre kliniker i USA. Genomsnittsåldern var 11 år (9 år för typ 2 och 14 år för typ 3). Poäng avseende HFMSE var vid baslinjen 10,7 (10,1) för SMA typ 2 och 44,8 (15,4) för typ 3. Uppföljningstiden var i genomsnitt 25 månader. Den genomsnittliga förändringen i HFMSE över tid visas i figur 7 nedan.

TLV:s kliniska experter anger att studien av Kaufmann et al. avspeglar svenska förhållanden relativt väl. Patienterna i studien av Kaufmann et al. är betydligt yngre jämfört med Hagenacker et al. som studerade behandlingseffekt. Detta skulle kunna tala för att en eventuell behandlingseffekt som jämförs med naturalförloppet underskattas då man jämför relativt friskare unga patienter med patienter som har ett längre sjukdomsförlopp. Möjligen visar sig en försämring av typ 2 patienter tydligare i den ålderspopulationen (innan de har hunnit tappa så mycket funktion). Vidare konkluderar experten att denna studie stämmer väl överens med andra studier avseende utveckling av HFMSE.



Figur 7 Resultat från Kaufmann et al., 2012, förändring i HFMSE avseende obehandlade patienter.

### TLV:s diskussion

För vuxna patienter med SMA typ 2 och 3 finns det idag ett flertal nya studier (varav två med extern kontrollgrupp) som studerat effekten av nusinersen med en uppföljningstid på 12–30 månader. I den ena studien var skillnaden i HFMSE efter 12 månader hos vuxna med SMA typ 3 signifikant jämfört med en obehandlad kontrollgrupp [21], men skillnaden uppnådde inte gränsen för klinisk relevans (> 3 poäng). I den andra studien, som inkluderade vuxna med både SMA typ 2 och 3, var skillnaden i HFMSE och RULM efter 16 månader också signifikant jämfört med en obehandlad kontrollgrupp [22], men skillnaden uppnådde inte gränsen för klinisk relevans. I de okontrollerade studierna avseende vuxna patienter sågs inga statistiskt signifikanta förändringar jämfört med baslinjen i den totala studiepopulationen efter 12–30 månaders behandling med nusinersen. I vissa studier ses dock signifikanta och kliniskt relevanta förbättringar hos patienter med SMA typ 3 [24] med eller utan gångfunktion [26].

Enligt TLV:s kliniska experter är de effektmått som använts i de olika studierna (HFMSE, RULM och 6MWT) relevanta för att utvärdera behandlingens effekt på vuxna patienter med SMA typ 2 och typ 3 i svenska förhållanden. Experterna betonar att det finns vissa skillnader mellan måtten.

För vuxna patienter med SMA typ 2 menar experterna att det i regel tar längre tid att se effekter av behandling jämfört med SMA typ 3 och det därför kan vara svårt att se förändringar. För patienter med SMA typ 2 som saknar gångförmåga är RULM ett bättre mått än t ex HFMSE då förändringar i till exempel handfunktionen kan fångas upp. Att uppnå funktion i tummarna kan ha stor betydelse för patientens livskvalitet. En av experterna uppger vidare att i vissa fall kan patienter med SMA typ 2 som behandlats tidigt uppnå motoriska förmågor som motsvarar SMA typ 3 men att det finns en stor variation inom gruppen med SMA typ 2.

För vuxna patienter med SMA typ 3 resonerar experterna vidare att utfallsmått som mäter funktionella mått som muskelfunktion och styrka är mer relevanta, t ex HFMSE. Det är lättare att mäta skillnader med HFMSE ju flera motoriska förmågor patienten har. Experten anger vidare att trots att patienter har börjat förlora tidigare uppnådda motoriska förmågor skulle behandlingen kunna bromsa och eventuellt även leda till förbättringar. Med behandling är det även troligt med mindre infektioner.

Vidare anger experterna att ju lägre motorisk funktion en patient har desto mindre relevant blir HFMSE (som mäter allmän grovmotorik) jämfört med RULM (som mäter armar/hand), men även RULM når en "golvnivå" när förändringar på skalan blir små. Patienter med svårare sjukdom får ett lägre poäng på testerna och har mindre chans att förbättra sig. Dock poängteras att även en frånvaro av försämring kan vara kliniskt relevant vid fortskridande sjukdomar som SMA.

I studien Pera et al. sågs efter 12 månader en genomsnittlig förbättring avseende HFMSE på 0,79 poäng för patienter >20 år som erhöll behandling jämfört med baslinjen. Jämfört med kontrollgruppen så var skillnaden mellan 2 och 3 poäng. TLV:s kliniska experter anger att genetik och tid till diagnos (före screeninginförande) och därmed motorisk funktion bör överensstämma mellan Sverige och de länder där studien genomfördes. Uppföljningstiden med behandling var kort (12 månader).

I studien av Hagenacker et al. som företaget använder i sin modellering sågs efter 14 månader en genomsnittlig förbättring i HFMSE från baslinjen på 1,1 för patienter med SMA typ 2 och 4,2 för SMA typ 3. TLV:s kliniska expert uppger att inkluderade patienter i denna studie motsvarar de patienter som kan komma att bli aktuella för behandling med Spinraza i Sverige. I studien hävdas att en kliniskt relevant effektskillnad är 3 poängs förbättring. TLV:s kliniska expert anger att detta är rimligt på ett generellt plan, men om en patient med SMA typ 2 kan börja röra tummen igen, är det mer värt än en tydligt förbättrad gångsträcka för en gående patient med SMA typ 3. Vidare resonerar experten att naturalförloppet är en successiv försämring för varje år och stoppas den när man efter några år en relevant relativ effektskillnad för en ganska stor andel patienter. Expertens summerar att denna och andra studier talar för att en allt större andel av patienterna med tiden får en kliniskt relevant förbättring.

I EMA:s uppdatering av produktresumén hänvisas till resultat utifrån tillkomna studier. Produktresumén anger att observationer vid klinisk användning stöder nusinersens effektivitet att stabilisera eller förbättra den motoriska funktionen hos vissa vuxna patienter med SMA typ 2 och typ 3. Vidare anges att efter 14 månaders behandling med nusinersen var antalet patienter med kliniskt meningsfull förbättring från baslinje av HFMSE ( $\geq 3$  poäng) 53 av 129 patienter, RULM ( $\geq 2$  poäng) 28 av 70 patienter och 6MWT ( $\geq 30$  meter) 25 av 49 patienter bland de patienter som kan gå. Säkerhetsdata för den vuxna populationen överensstämmer med nusinersens kända säkerhetsprofil och med komorbiditeter förknippade med den underliggande SMA-sjukdomen.

**TLV:s bedömning:** Underlaget innehåller okontrollerade studier och studier där data för nusinersen jämförs med en obehandlad historisk kontrollgrupp. Okontrollerade studier är förknippade med större osäkerheter och har lägre bevisvärde än kontrollerade studier. För denna patientgrupp av vuxna patienter med SMA typ 2 och typ 3 kan man inte förvänta sig att det kommer några nya randomiserade studier. TLV bedömer att befintligt kliniskt underlag tyder på en kliniskt relevant effekt avseende relevanta motoriska effektmått när data för behandling med nusinersen jämförs med den dokumenterade minskningen i en motsvarande obehandlad kontrollgrupp.

Överlag är patientpopulationerna och behandlingseffekten ojämnt beskrivna i de olika studierna, men resultaten pekar generellt i samma riktning. Naturalförloppet är en successiv försämring för varje år och sammantaget ses med behandling en stabilisering av sjukdomen och därmed en relevant relativ effektskillnad för en stor andel patienter. Sammantaget bedömer TLV att det kliniska underlaget talar för att vuxna patienter med SMA typ 2 och typ 3 får en sjukdomsstabiliserande effekt av behandling med nusinersen och därmed en kliniskt relevant förbättring.

### 3 Hälsoekonomi Spinraza

Företaget har inkommit med tre hälsoekonomiska analyser avseende behandling med Spinraza som inkluderar följande patientgrupper med spinal muskeltrofi (SMA).

1. En kostnadsnyttoanalys avseende patienter med SMA typ 1
2. En kostnadsnyttoanalys avseende pediatrika patienter med SMA typ 2
3. En kostnadsnyttoanalys avseende vuxna patienter med SMA typ 2 och 3<sup>6</sup>

I samtliga analyser jämförs behandling med Spinraza mot inget tillägg till bästa understödande vård.

Företagets analyser av patienter med SMA typ 1 samt pediatrika patienter med SMA typ 2 baseras på samma hälsoekonomiska modell som företaget skickade in vid TLV:s tidigare hälsoekonomiska bedömning av Spinraza, dnr 3345/2016. Företagets uppdaterade analyser utgår dessutom i stort sett från de scenarionalyser TLV presenterade i den tidigare hälsoekonomiska bedömningen.

Avseende analysen av vuxna patienter med SMA typ 2 och 3 har företaget valt att inte utveckla en separat modell. Detta motiverar företaget med att hävda att inget annat land har krävt en kostnadsnyttoanalys för att öppna för möjligheten till behandling med Spinraza för vuxna patienter. I stället utgår företaget i denna analys från modellen av pediatrika patienter med SMA typ 2, men ersätter ett antal modellparametrar med justerade antaganden och data från studier av vuxna patienter med SMA typ 2 och 3.

En översikt av de uppdateringar företaget har gjort gentemot TLV:s tidigare scenarionalyser, dnr 3345/2016, redovisas i tabell 10 nedan. Observera att för analysen av vuxna patienter med SMA typ 2 och 3 redovisas enbart vilka justeringar som företaget har gjort i analysen av pediatrika patienter med SMA typ 2 (andra kolumnen i tabellen). Detta eftersom företaget har utgått från denna modell i sin analys av vuxna patienter med SMA typ 2 och 3.

**Tabell 10 Översikt av parametrar som företaget justerat gentemot TLV:s tidigare analyser (dnr 3345/2016).**

SMA typ 1	SMA typ 2, pediatrika	SMA typ 2 och 3, vuxna patienter*
Analysen utgår från en ny datakälla avseende naturalförlopp av patienter med SMA typ 1	Uppdaterad förändring i total Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HF MSE) per cykel i båda behandlingsarmar	Medelålder vid modellstart har justerats
Förväntad överlevnad för patienter som uppnår motoriska förmågor motsvarande SMA typ 2 har justerats	Parametrisk fördelning av modellerad överlevnad efter en initial studieperiod har justerats	Förväntad överlevnad för patienter som antas uppnå motoriska förmågor motsvarande SMA typ 3 har justerats
En längre initial studieperiod tillämpas i analysen	Livskvalitetsvikter har justerats	Uppdaterad förändring i total HF MSE per cykel i båda behandlingsarmar
Parametrisk fördelning av överlevnad under den initiala studieperioden har justerats	Sjukvårdskostnader har inflationsjusterats	Två separata analyser presenteras; en med och en utan antagande om att patienter uppnår behandlingsplå
Livskvalitetsvikter har justerats		
Sjukvårdskostnader har inflationsjusterats		

\*Justeringar som listas i denna kolumn har gjorts gentemot företagets analys av SMA typ 2 för pediatrika patienter.

<sup>6</sup> Företaget har även i ett sent skede inkommit med två separata analyser av vuxna patienter med respektive SMA typ, det vill säga en analys av vuxna patienter med SMA typ 2 och en annan av vuxna patienter med SMA typ 3. TLV presenterar företagets resultat från dessa analyser i avsnitt 3.6.

**TLV:s diskussion**

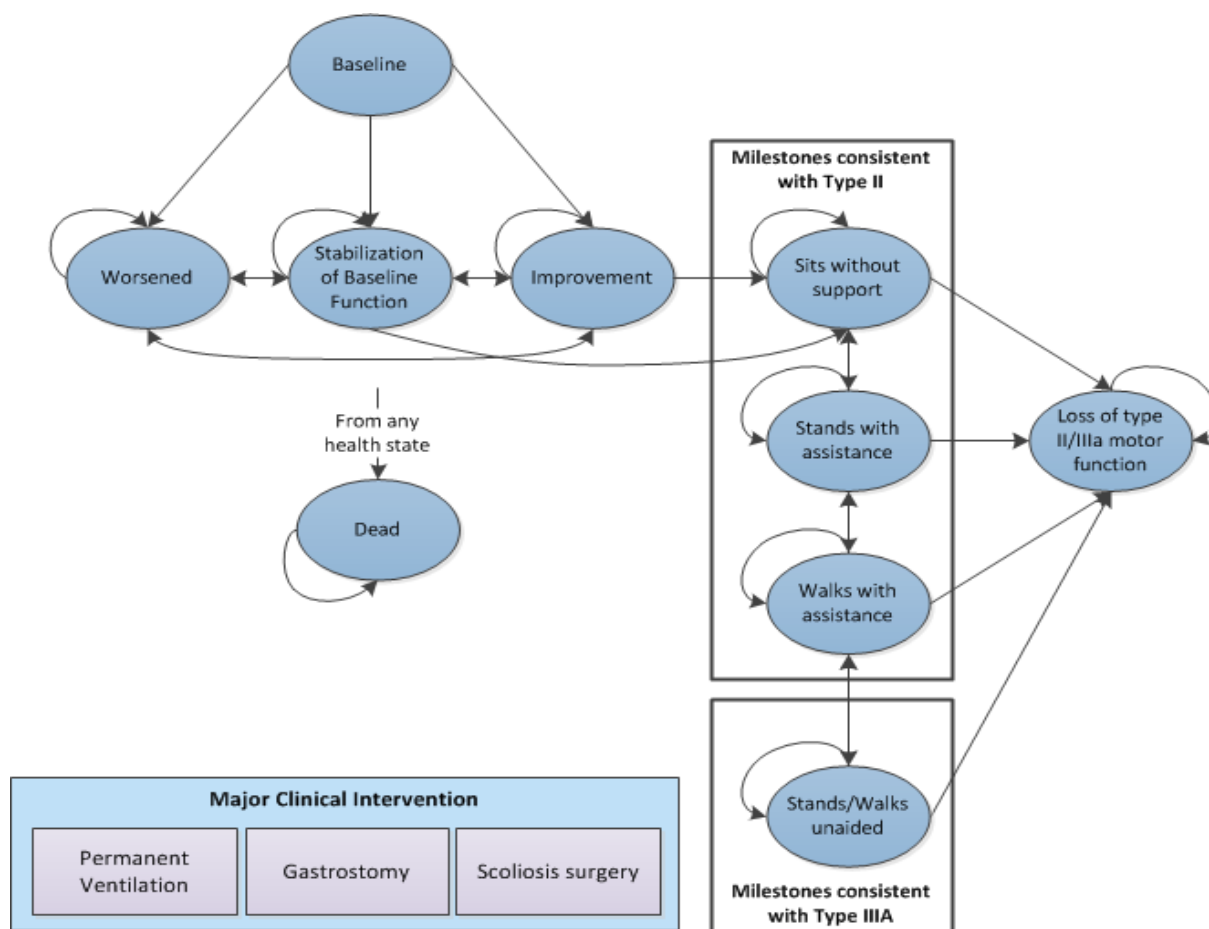
I samtliga av företagets analyser jämförs Spinraza mot inget tillägg till bästa understödjande vård. Som TLV noterar i avsnitt 2.3.2 anses även Evrysdi och Zolgensma utgöra kliniskt relevanta jämförelsealternativ för en andel patienter med SMA typ 1–3. Samtliga tre produkter har tidigare jämförts mot inget tillägg till bästa understödjande vård. TLV har även tidigare utvärderat Spinraza och Zolgensma inom klinikläkemedelsuppdraget och Evrysdi i en förmånsansökan. Mot bakgrund av detta utreder TLV de inkomna analyserna där Spinraza jämförs mot inget tillägg till bästa understödjande vård.

Företaget har baserat sina analyser av Spinraza på tidigare inskickade modeller, dnr 3345/2016. Kommande avsnitt fokuserar därför på de uppdateringar och justeringar företaget har gjort gentemot tidigare analyser. För en mer detaljerad beskrivning av företagets underlag samt TLV:s tidigare bedömningar hänvisas till dnr 3345/2016.

### 3.1 SMA typ 1: Analys

#### Modellstruktur

Företagets modellstruktur av SMA typ 1 redovisas i figur 8 nedan:



Figur 8 Hälsostadier i analysen av SMA typ 1.

Modellen inkluderar följande hälsostadier som beskrivs genom utvecklingen av patienters motoriska förmåga:

- Försämrad (från baslinje)
- Stabilisering av funktion vid baslinje
- Förbättring från baslinje
- Sitter utan stöd (motorisk milstolpe förknippad med SMA typ 2)
- Står med stöd (motorisk milstolpe förknippad med SMA typ 2)
- Går med stöd (motorisk milstolpe förknippad med SMA typ 2)
- Står/går utan stöd (motorisk milstolpe förknippad med SMA typ 3a)
- Förlorad typ 2/3a funktion
- Död

Patienters ålder är i genomsnitt cirka sex månader vid baslinjen i analysen och företaget tillämpar en tidshorisont på 40 år. Mer information om modellstrukturen återfinns i TLV:s tidigare hälsoekonomiska bedömning, dnr 3345/2016.

#### Uppdateringar från tidigare analys

Sammanfattning av de uppdateringar företaget har gjort gentemot TLV:s tidigare analyser av patienter med SMA typ 1 redovisas i tabell 11 nedan.

**Tabell 11 Parametrar som företaget har justerat gentemot TLV:s tidigare analys av SMA typ 1.**

Parameter		TLV:s tidigare analys (dnr 3345/2016)	Företagets uppdaterade analys (dnr 3752/2022)
Klinisk effekt och överlevnad	Naturalförlopp i båda behandlingsarmar	Data från Gregoretti et al., 2013 [28]	Svenska registerdata från Berglund et al., 2022 [9]
	Initial studieperiod i analysen innan externa data tillämpas	13 månader	24 månader
	Parametrisk fördelning av naturalförlopp under studieperioden	Flexible spline-based Weibull (2 knots)	Gompertz
	Justeringsfaktor av förväntad överlevnad för patienter som uppnår milstolpar motsvarande SMA typ 2/3a*	Justeringsfaktor = 0,5	Justeringsfaktor = 0,9
Livskvalitetsvikter		Två separata analyser genomfördes Undre spann: CHERISH Övre spann: Jones et al. [29]	Livskvalitetsvikter från NICE utvärdering av Spinraza 2019
Sjukvårdskostnader		-	Sjukvårdskostnader har inflationsjusterats med [---]%

\*Skala från 0 till 1 där en justeringsfaktor på 0 innebär överlevnad i enlighet med SMA typ 1 och en justeringsfaktor på 1 innebär överlevnad i enlighet med SMA typ 2/3a

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att den inkomna hälsoekonomiska modellen är lämplig för att utvärdera kostnaden för Spinraza i förhållande till nyttan av patienter med SMA typ 1.

### 3.1.1 Klinisk effekt

I den hälsoekonomiska analysen av SMA typ 1 tillämpas data från den kliniska studien ENDEAR [6]. Det kliniska effektmåttet CHOP-INTEND användes i denna studie och tillämpas i företagets analys för att estimerar förändringar i patienters motoriska förmåga över tid. Den månatliga förändringen i CHOP-INTEND, se tabell 12, utgör sedan övergångssannolikheter mellan hälsostadier. Företaget har inte uppdaterat månatliga förändringar i CHOP-INTEND som tillämpas i analysen från den tidigare analysen, dnr 3345/2016.

**Tabell 12 Månatlig förändring i motorisk förmåga, SMA typ 1.**

Behandlingsarm	Månatlig förändring i CHOP-INTEND	Källa
Spinraza	+1,09 poäng	ENDEAR, Biogen
Jämförelsearm	-1,58 poäng	ENDEAR, Biogen

Företaget antar att behandlingseffekten inte avtar över tid så länge behandling med Spinraza pågår. Detta innebär att patienter som fortsätter behandling med Spinraza efter studieperioden fortsätter att förbättras i samma utsträckning som under studieperioden. De patienter som avbryter behandling förväntas följa naturalförloppet och följer därför jämförelsearmens utveckling. Patienter i jämförelsearmen antas följa naturalförloppet av sjukdomen och rör sig därför endast till sämre hälsostadier.

### TLV:s diskussion

Företaget antar att behandlingseffekten kvarstår så länge patienter står på behandling, det vill säga att patienter fortsätter att förbättras i samma utsträckning som under studieperioden så länge behandlingen pågår. TLV bedömer i enlighet med tidigare bedömningar att detta antagande är förknippat med osäkerhet eftersom det inte går utifrån befintligt underlag att säga om behandlingseffekten fortsätter, avstannar (det vill säga en behandlingsplåtå uppnås) eller till och med avtar över tid. Andra HTA-myndigheter har noterat samma osäkerhet i sina utvärderingar av Spinraza<sup>7</sup>.

<sup>7</sup> Exempelvis NICE i Storbritannien (TA588), CADTH i Kanada, PBA.



TLV:s kliniska expert noterar att CHOP-INTEND är en skala avsedd för spädbarn och att ett fullt friskt barn vanligtvis uppnår maxpoäng på skalan vid cirka fyra månaders ålder. Det är därför inte säkert att effekten som mätts upp på CHOP-INTEND fångar den relevanta utvecklingen i motoriska förmågor på lång sikt. Det kan även finnas skäl att anta behandlingsplatåer i utvecklingen över tid, exempelvis under puberteten där kropp, armar och ben växer.

Företaget antar i sin uppdaterade analys en längre överlevnadsvinst jämfört med i tidigare analyser av SMA typ 1, se avsnitt 3.1.2 nedan för mer information. En längre överlevnad i kombination med antagandet om kontinuerlig förbättring i CHOP-INTEND leder till att en ännu större andel patienter i Spinraza-armen antas uppnå högfunktionella motoriska förmågor på sikt, såsom att kunna stå eller gå utan stöd, vilket i sin tur leder till en betydligt större kvalitetsjusterad livskvalitetsvinst (QALY-vinst<sup>8</sup>) i analysen jämfört med tidigare. Mot bakgrund av detta överskattas sannolikt behandlingseffekten genom företagets antagande om en kontinuerlig förbättring utan avstannande effekt.

I enlighet med tidigare underlag noterar TLV att patienter i modellen rör sig till hälsostadiet *död* från alla hälsostadier, i grunden med samma sannolikhet. Detta innebär att patienter inte försämras i sitt tillstånd innan de avlider, vilket bidrar med osäkerheter i modellen. Om patienter skulle försämras innan dessa avlider, skulle det ha påverkan på både livskvalitet och kostnader, men det är osäkert hur och i vilken utsträckning det skulle påverka resultaten.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att företagets antagande om en kontinuerlig förbättring i motoriska förmågor över tid i kombination med företagets justerade modellering av överlevnad är osäkert och kan leda till en överskattning av livskvalitetsvinst samt en underskattning av sjukvårdskostnader. Företagets modell möjliggör även för alternativa antaganden om avstannad behandlingseffekt efter en tidsperiod för en andel patienter. TLV varierar därför antagandet om en kontinuerlig förbättring utan avstannande eller avtagande effekt i scenarioanalyser i syfte att undersöka påverkan på de hälsoekonomiska resultaten.

Slutligen noterar TLV, i enlighet med det som noteras i avsnitt 2.3.1, att det i Sverige har införts screening för SMA som antas fånga cirka 95 procent av patienter med SMA typ 1. Detta innebär att patienter bör kunna behandlas i ett mycket tidigt stadium. TLV:s kliniska expert anger att det är rimligt att anta en betydligt bättre prognos för dessa patienter jämfört med om behandling inleds i senare skede eftersom behandlingen påverkar framför allt nervceller som fortfarande lever.

### 3.1.2 Överlevnad

Överlevnaden i företagets analys beräknas i två delar:

- *Från baslinje till månad 24:* En parametrisk kurva anpassas till Kaplan-Meier (KM) data (överlevnadskurvor) från ENDEAR-studien.
- *Efter månad 24:* Parametriska kurvor anpassas till externa data för att modellera långtidsöverlevnad.

Företagets modellering av överlevnad illustreras i figur 9 nedan:

---

<sup>8</sup> QALY: Kvalitetsjusterade levnadsår.



Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighet och sekretesslagen (2009:400)

**Figur 9 Företagets uppdaterade modellering av överlevnad för SMA typ 1. Under de första 24 månaderna tillämpas KM-data från ENDEAR i båda behandlingsarmar. Efter månad 24 extrapoleras naturalförloppsdata från Berglund et al. [9] i jämförelsearmen. I Spinraza-armen extrapoleras data från en studie av Berglund et al. inklusive en hasardkvot på 0,37 samt data från en studie av Zerres et al. [30] för en andel patienter som uppnår motoriska förmågor motsvarande SMA typ 2 och typ 3.**

#### *Överlevnad från baslinje till månad 24*

Företaget har i den uppdaterade analysen justerat den ursprungliga studieperiodens längd från 13 till 24 månader. Detta eftersom det idag finns uppföljningar från ENDEAR-studien som stöder detta. Företaget har dock inte uppdaterat KM-datapunkterna som ligger till grund för den parametriska kurvan med 24-månaders data, utan förlänger enbart studieperiodens längd från 13 till 24 månader. I praktiken innebär detta en extrapolering av den initiala parametriska kurvan som är anpassad till 13-månaders KM-data över 24 månader.

Ytterligare har företaget justerat vilken parametrisk fördelning som används under den initiala studieperioden på 24 månader. Vid den tidigare analysen tillämpade företaget en så kallad *Flexible Spline-based Weibull function with 2 knots*, men har nu uppdaterat till en *Gompertz-fördelning*. Denna justering av den parametriska kurvan under 24-månaders studieperioden har dock en obetydlig påverkan på resultaten.

#### *Överlevnad efter månad 24*

För överlevnad bortom studietiden har företaget gjort uppdateringar i den naturalförloppsdata som tillämpas jämfört med tidigare analys. I företagets uppdaterade analys används data från Berglund et al., 2022 [9] i stället för data från Gregoretti., 2013 [28].

I jämförelsearmen extrapoleras data från Berglund et al. över en 40-årig tidshorisont, men i Spinraza-armen tillämpas dessa data i kombination med en hasardkvot från ENDEAR-studien på 0,37. Uppdateringen i data som ligger till grund för naturalförloppet leder till en betydligt högre överlevnads- och QALY-vinst jämfört med TLV:s tidigare analys. Företaget menar att utfallet i analyserna har diskuterats med två av författarna till studien av Berglund et al. Företaget har även noterat att en ännu lägre hasardkvot på 0,05 identifierades i studien av Berglund.

Företaget har inte uppdaterat val av parametrisk kurva för att extrapolera data från Berglund över ett livstidsperspektiv, utan tillämpar en *log-normal* funktion i enlighet med tidigare analys. Företaget har anpassat funktionen [-----].

I enlighet med tidigare analyser modellerar företaget även överlevnadsvinster i Spinraza-armen genom att anta att patienter som uppnår hälsostadier typiska för patienter med SMA typ 2 och SMA typ 3a har en annan förväntad överlevnad. Företaget har därför inkluderat en justeringsfaktor där 0 innebär överlevnad i enlighet med SMA typ 1 baserat på studien av Berglund et al. inklusive hasardkvoten på 0,37, och justeringsfaktor på 1 innebär överlevnad i enlighet med SMA typ 2 och 3a baserat på en studie av Zerres et al. [30]. I tidigare analys antogs en justeringsfaktor på 0,5. I den uppdaterade analysen antar företaget dock en justeringsfaktor på 0,9, vilket medför att en större andel patienter som uppnår motoriska förmågor i enlighet med SMA typ 2 och 3a antas ha en överlevnad motsvarande SMA typ 2 och SMA typ 3a.

### **TLV:s diskussion**

#### *Överlevnad från baslinje till månad 24*

Företaget har justerat den initiala studieperioden från 13 till 24 månader och även uppdaterat val av parametrisk fördelning som tillämpas under denna period. TLV bedömer att eftersom företaget varken anpassat den parametriska kurvan till 24 månaders KM-data eller genomfört statistiska tester<sup>9</sup> för att identifiera en lämplig parametrisk fördelning under dessa 24 månader är det rimligt att justera studieperioden tillbaka till 13 månader.

#### *Överlevnad efter månad 24 i jämförelsearmen*

Företaget utgår i den uppdaterade analysen från en studie av Berglund et al. för modellering av naturalförloppet. I analysen antas cirka 25 procent av patienter i jämförelsearmen fortfarande vara vid liv efter år tio i analysen. En andel av dessa patienter antas dessutom överleva under en relativt lång tidsperiod, se figur 9 ovan. Enligt TLV:s expert innebär detta sannolikt en överskattning av överlevnad i jämförelsearmen. Dessutom noterar TLV att i studien av Berglund är uppföljningstiden kort och studien inkluderade eventuellt ett fåtal patienter med andra typer av SMA som generellt har en längre förväntad överlevnad jämfört med SMA typ 1, se avsnitt 2.4.2. Även detta kan innebära en överskattning av den modellerade överlevnaden i jämförelsearmen.

Företaget har inkommit med ett alternativ till modellering av naturalförloppet baserat på en sekundär analys från studien av Berglund et al. Enligt en av TLV:s kliniska experter ligger företagets extrapolering av denna analys mer i linje med det som kan förväntas i klinisk praxis avseende naturalförloppet av SMA typ 1. I figur 10 nedan illustreras extrapoleringen baserat på den sekundära analysen samt den primära analysen (som tillämpas i företagets grundscenario).

---

<sup>9</sup> Exempelvis Akaike information criterion (AIC), Bayesian information criterion (BIC), visuell passform och klinisk rimlighet.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighet och sekretesslagen (2009:400)

**Figur 10 Företagets extrapolering av den sekundära analysen samt den primära analysen (företagets grundscenario) från Berglund et al. avseende naturalförloppet som tillämpas från månad 24 i analysen.**

#### *Överlevnad efter månad 24 i Spinraza-armen*

TLV noterar att företagets uppdatering av studiedata som ligger till grund för naturalförloppet i interaktion med ett flertal andra parametrar och antaganden har en stor påverkan på den förväntade överlevnadsvinsten i Spinraza-armen jämfört med tidigare analys. Analyserad överlevnad i Spinraza-armen baseras i stor utsträckning på följande parametrar och antaganden:

1. Patienter i Spinraza-armen som *inte* antas uppnå motoriska förmågor motsvarande SMA typ 2 och 3a följer naturalförloppsdata från Berglund et al. inklusive en hasardkvot på 0,37 baserat på ENDEAR-studien.
2. En andel patienter som har uppnått motoriska förmågor motsvarande SMA typ 2 och 3a antas överleva i enlighet med naturalförloppet av SMA typ 2 baserat på studien av Zerres et al. Den exakta andelen patienter styrs av en justeringsfaktor som varierar mellan 0 och 1 enligt nedan:
  - i. En justeringsfaktor på 1 innebär att samtliga patienter som uppnått motoriska förmågor motsvarande SMA typ 2 och 3a följer överlevnadskurvan i enlighet med Zerres et al.
  - ii. En justeringsfaktor på 0 innebär att samtliga patienter som uppnått motoriska förmågor motsvarande SMA typ 2 och 3a följer överlevnad i enlighet med Berglund et al. inklusive hasardkvoten på 0,37.

Företaget har uppdaterat justeringsfaktorn från tidigare analys, dnr 3345/2016, från 0,5 till 0,9, vilket innebär att en större andel patienter som uppnått motoriska förmågor motsvarande SMA typ 2 och 3a följer överlevnadskurvan av Zerres et al. Denna justering har inte motiverats av företaget.

3. Företagets antaganden avseende om och i vilken utsträckning patienter eventuellt uppnår en behandlingsplåtå i utveckling av motoriska förmågor påverkar överlevnadsvinster genom justeringsfaktorn som beskrivs ovan. Detta eftersom företagets antagande om kontinuerlig förbättring innebär att en stor andel patienter i Spinraza-armen antas uppnå milstolpar motsvarande SMA typ 2 och 3a över tid som i sin tur leder till att de följer överlevnadskurvan från Zerres et al.

TLV anser sammanfattningsvis att överlevnaden i Spinraza-armen i företagens analys (se figur 9 ovan) kan vara något underskattad, särskilt under de första åren i analysen. Även TLV:s expert har noterat att överlevnad i Spinraza-armen kan ha underskattats i analysen utifrån de resultat som observerats i kliniska studier och praxis. I studien av Berglund et al. upptäcktes exempelvis en hasardkvot på 0,05 jämfört med hasardkvoten på 0,37 som tillämpas i företagens analys. Tillämpande av denna hasardkvot skulle leda till större överlevnadsvinster i Spinraza-armen än i företagens analys.

TLV har tagit fram ett antal överlevnadskurvor som redovisas i figur 11 nedan. Det faktiska utfallet i analysen baseras på en interaktion mellan dessa kurvor, som i sin tur styrs av vilket naturalförlopp och hasardkvot som tillämpas i analysen samt vilka antaganden kring justeringsfaktor och förbättring i motorisk förmåga över tid (andel patienter som i slutändan följer Zerres et al.) som tillämpas. Utfallet i företagens analys baseras exempelvis på en interaktion mellan extrapoleringen av primära analysen från Berglund et al. inklusive en hasardkvot på 0,37 och antaganden avseende den andel patienter som följer kurvan av Zerres et al.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighet och sekretesslagen (2009:400)

**Figur 11 Extrapolering av olika överlevnadskurvor för Spinraza-armen från månad 24. Utfallet i företagens grundscenario baseras på en interaktion mellan extrapoleringen av primära analysen från Berglund et al. inklusive en hasardkvot på 0,37 och kurvan av Zerres et al.**

Vilken parametrisk fördelning som anpassas till överlevnadsdata från studien av Berglund et al. och extrapoleras över en livstidshorisont påverkar resultaten. Företaget har kommit in med motiveringar avseende valet av en *log-normal* funktion. TLV noterar dock att genom att tillämpa en längre tidshorisont än 40 år leder extrapoleringen i analysen till en orimligt lång överlevnad i båda behandlingsarmar.

Slutligen noterar TLV att det finns ytterligare parametrar som kan påverka överlevnad i analysen över tid, exempelvis risk för samsjuklighet kopplad till sjukdomen. Patienter antas i företagens analys uppnå en relativt hög ålder vid behandling av Spinraza. Det är oklart i vilken utsträckning mortalitet orsakad av samsjuklighet kopplad till SMA typ 1 skulle påverka resultaten. Dessutom kan frekvens av behandlingsavbrott på sikt påverka den förväntade överlevnaden. TLV ser att det finns vissa osäkerheter avseende dessa parametrar.

### Sammanfattning

TLV bedömer att företagets modellering av överlevnad innebär ett flertal osäkerheter. Eftersom överlevnad modelleras genom ett flertal interagerande parametrar och antaganden som extrapoleras över en lång tidshorisont skulle företagets tillvägagångssätt behöva motiveras i betydligt mer detalj och resultaten även valideras av kliniska experter.

TLV noterar dessutom att överlevnadsvinsten i Spinraza-armen i kombination med företagets antagande om ingen behandlingsplåtå i utveckling av motoriska förmågor sannolikt leder till en överskattning av QALY-vinster i analysen samt en underskattning av sjukvårdskostnader. Detta eftersom en stor andel patienter i Spinraza-armen antas uppnå stadier förknippade med hög livskvalitet och relativt lägre resursförbrukning över tid. TLV bedömer därför att justeringar i de parametrar och antaganden som lyfts i detta avsnitt kan leda till mer kliniskt rimliga utfall jämfört med den analys som företaget inkommit med.

Trots att företagets uppdaterade analys inkluderar ett flertal osäkerheter anser TLV att det finns ett behov av att ta fram nya analyser av SMA typ 1 än de som presenterades i TLV:s tidigare hälsoekonomiska bedömning, dnr 3345/2016. Detta bland annat mot bakgrund av nya data och publikationer avseende den kliniska effekten av Spinraza för patienter med SMA typ 1 samt Sveriges inledande av screening för nyfödda, se avsnitt 2.4.2 för mer information. Sammanfattningsvis bedömer TLV dock att det inte är rimligt att ta fram ett grundscenario, utan TLV undersöker i stället påverkan av olika antaganden kopplade till överlevnad och behandlingseffekt i scenarioanalyser. TLV bedömer att resultaten i dessa analyser bör tolkas med försiktighet.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det finns ett behov av uppdaterade analyser av patienter med SMA typ 1 mot bakgrund av nya data och publikationer avseende den kliniska effekten av Spinraza. Samtidigt bedömer TLV att företagets uppdaterade analys är förknippad med flera osäkerheter som gör att resultaten är svårvaliderade. Mot bakgrund av detta presenterar TLV inget grundscenario utan tar fram och illustrerar ett antal scenarioanalyser med varierade antaganden avseende överlevnad och klinisk effekt över tid.

### 3.1.3 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget har uppdaterat de livskvalitetsvikter som tillämpas i analysen. I den tidigare analysen, dnr 3345/2016, presenterade TLV två separata analyser i ett spann: i den ena inkluderades livskvalitetsvikter som uppmättes i den kliniska studien CHERISH för patienter med SMA typ 2 [7], och i den andra tillämpades livskvalitetsvikter från en studie av Jones et al. [29] som baserades på patienter med Amyotrofisk lateralskleros, se dnr 3345/2016 för mer information.

I den uppdaterade analysen tillämpar företaget livskvalitetsvikter från NICE utvärdering av Spinraza som publicerades år 2019<sup>10</sup>. Företaget motiverar uppdateringen genom att hävda att dessa vikter inte hade publicerats vid den tidpunkt då det tidigare underlaget skickades in till TLV. Vidare noterar företaget att liknande vikter tillämpades i analysen av Evrysdi för SMA typ 2 och 3<sup>11</sup>.

Livskvalitetsvikterna som tillämpades i TLV:s tidigare analys samt företagets uppdaterade analys presenteras i tabell 13 nedan:

<sup>10</sup> NICE utvärdering med referensnummer TA588.

<sup>11</sup> Vikterna inkluderades dock inte i företagets analys av patienter med SMA typ 1 (dnr 682/2021).

Tabell 13 Livskvalitetsvikter i analysen av SMA typ 1.

Hälsostadie	Livskvalitet		
	CHERISH (undre spann 3345/2016)	Jones et al., 2014 (övre spann 3345/2016)	NICE utredning Spinraza (uppdaterad analys)
Försämrad (från baslinje)	0,730	0,27	0,20
Stabilisering av funktion vid baslinje	0,734	0,27	0,25
Förbättring (från baslinje)	0,734	0,41	0,35
Sitter utan stöd	0,764	0,41	0,60
Står med stöd	0,806	0,53	0,65
Går med stöd	0,806	0,65	0,75
Står/går utan stöd	0,878	0,65	0,85
Förlorad typ 2/3a funktion	0,774	0,27	0,20

Livskvalitetsvikten för hälsostadiet död är per definition 0

### TLV:s diskussion

Val av livskvalitetsvikter som tillämpas i analysen har en stor påverkan på resultaten. Detta på grund av den stora överlevnadsvinsten i företagets uppdaterade analys samt eftersom betydligt flera patienter i Spinraza-armen antas uppnå motoriska förmågor motsvarande SMA typ 2 och 3a, se avsnitt 3.1.1.

TLV kvarstår vid bedömningen att livskvalitetsvikterna från CHERISH generellt kan anses vara orimligt höga, samt att vikterna har ett oförväntat snävt spann mellan hälsostadier. Vikterna från NICE-utredningen är mer i enlighet med vikterna från Jones et al. [29], och TLV noterar att vikterna kan utgöra ett ytterligare alternativ av livskvalitetsvikter i analysen.

Livskvalitetsvikten för stadiet *står/går utan stöd* på 0,85 i den uppdaterade analysen anses dock av TLV vara orimligt hög eftersom vikten ligger över det som skattats för den generella befolkningen [31]. Livskvalitetsvikten som tillämpas i detta stadie har en relativt stor påverkan på de hälsoekonomiska resultaten i företagets analys eftersom en stor andel i Spinraza-armen i företagets uppdaterade analys antas uppnå stadiet *står/går utan stöd* över tid. Mot bakgrund av detta bedömer TLV det mer rimligt att utgå från en livskvalitetsvikt som ligger mellan stadierna *går med stöd* och *står/går utan stöd*.

TLV har även identifierat livskvalitetsvikter som nyligen publicerades i en studie av Belter et al. [32]. I studien uppskattades livskvalitetsvikter kopplade till olika motoriska förmågor med hjälp av Health Utilities Index Mark 3 (HUI3). Vikterna för respektive hälsostadie och SMA typ från studien av Belter et al. återfinns i bilaga 2.

Slutligen noterar TLV, i enlighet med tidigare bedömning, att det är ett välkänt problem att uppskatta livskvalitet hos svårt sjuka barn. Samtliga skattningar av livskvalitet för SMA-patienter ger därför utfall som förknippas med osäkerheter.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att livskvalitetsvikterna för vissa hälsostadier i analysen är orimligt höga eftersom dessa ligger över det som skattats för den generella befolkningen. TLV kvarstår även vid den tidigare bedömningen att det är en utmaning att uppskatta livskvalitet hos barn med SMA. Mot bakgrund av detta varierar TLV val av livskvalitetsvikter i scenarioanalyser.

#### 3.1.4 Övriga mått (skoliosoperation, avbrottsfrekvens och biverkningar)

Modellen inkluderar skoliosoperation, behandlingsavbrott och biverkningar. Företaget har dock inte genomfört några uppdateringar avseende modelleringen av skoliosoperation, avbrottsfrekvens och biverkningar. För mer information om hur företaget tidigare modellerat övriga mått se dnr 3345/2016.

### 3.1.5 Kostnader för Spinraza

Företaget har inte justerat kostnaden för Spinraza i sina analyser. Kostnaden för en injektionsflaska innehållande 12 mg nusinersen, vilket motsvarar en dos, är 800 757 kronor. Dosen är densamma för både laddnings- och underhållsdos. Spinraza ges i fyra laddningsdoser dag 1, 15, 30 och 60 i analysen. Därefter ges en underhållsdos var fjärde månad<sup>12</sup>. Detta resulterar i sex doser det första året och tre doser efterföljande år. Kostnaden för läkemedlet är därför cirka 4,8 miljoner kronor per patient det första året och 2,4 miljoner kronor per patient efterföljande år. Spinraza ges intratekalt genom lumbalpunktion och de administreringskostnader som är förenade med ingreppet är också inkluderade i modellen.

### 3.1.6 Sjukvårdskostnader och resursutnyttjande

Företaget har inte uppdaterat resursutnyttjande i analysen eller tillämpat uppdaterade källor för uppskattning av sjukvårdskostnader. I stället har företaget inflationsjusterat samtliga sjukvårdskostnader med [----] procent enligt KPIF<sup>13</sup>.

#### TLV:s diskussion

Företaget och regionerna har tecknat ett avtal som gör att kostnaden för Spinraza minskar. Avtalet som har tecknats upphör att gälla den 30 november 2023. Eftersom TLV inte har kännedom om det upphandlade priset redovisas resultaten baserat på det listpris som har presenterats i detta avsnitt. TLV undersöker dock påverkan av olika kostnader av Spinraza på de hälsoekonomiska resultaten.

TLV noterar att företaget sannolikt överskattat sjukvårdskostnader i analysen genom att tillämpa en inflationsjustering på [----] procent enligt KPIF. Sedan företagets tidigare analys har generell inflation överstigit inflationen inom hälso- och sjukvården. Mot bakgrund av detta tillämpar TLV en inflationsfaktor på 9,3 procent i stället för [----] procent för sjukvårdskostnader i sina analyser<sup>14</sup>. TLV noterar dock att ett lämpligare tillvägagångssätt hade varit att identifiera uppdaterade källor för beräkning av de kostnadsposter som tillämpas i analysen.

---

<sup>12</sup> Enligt produktresumén ska laddningsdoser ges på dag 0, 14, 28 och 63, därefter underhållsdoser var 4:e månad.

<sup>13</sup> Statistikmyndigheten SCB: Konsumentprisindex med fast ränta (KPIF).

<sup>14</sup> Statistikmyndigheten SCB: Konsumentprisindex efter varu-/tjänstegrupp: *Hälso- och sjukvård*.

## 3.2 SMA typ 1: Resultat

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där behandlingens effekt på både livslängd och livskvalitet fångas. Nyttan mäts med vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALY). I analyserna jämförs Spinraza som tillägg till bästa understödjande vård mot enbart bästa understödjande vård.

Företagets viktigaste antaganden redovisas i stycke 3.2.1 och företagets grundscenario redovisas i stycke 3.2.2. Företaget har inte kommit in med några känslighetsanalyser.

TLV bedömer att flera av företagets parametrar och antaganden är förknippade med så pass många osäkerheter att det inte går att redovisa ett grundscenario med det mest sannolika utfallet. I stället redovisar TLV ett flertal scenarioanalyser där dessa parametrar och antaganden varieras. Baserat på dessa scenarioanalyser anser TLV att den rimligaste skattningen av kostnaden per vunnet QALY sannolikt ligger mellan cirka 4,1 och 7,3 miljoner kronor för patienter med SMA typ 1. TLV:s scenarioanalyser redovisas i stycke 3.2.4.

### 3.2.1 Viktiga antaganden i företagets grundscenario

I företagets uppdaterade grundscenario av SMA typ 1 görs följande antaganden:

- Behandlingseffekten avtar inte över tid. Detta innebär att patienter som fortsätter behandling med Spinraza efter studieperioden fortsätter att förbättras i samma utsträckning som under studieperioden.
- Överlevnad efter en initial studieperiod på 24 månader hämtas från en studie av Berglund et al. från 2022.
  - En hasardkvot för överlevnad på 0,37 tillämpas för patienter som behandlas med Spinraza över hela modellens tidshorisont.
- För patienter som når hälsostadier representativa för SMA typ 2 och 3a appliceras en justeringsfaktor för överlevnad om 0,9, där justeringsfaktorn 1 innebär att samtliga patienter som uppnår dessa hälsostadier följer förväntad överlevnad motsvarande SMA typ 2 och justeringsfaktorn 0 innebär att ingen följer den överlevnaden.
- Hälsostadiet död nås med samma sannolikhet från alla övriga hälsostadier.
- Livskvalitetsvikter hämtas från NICE-utvärdering av Spinraza.
- Samtliga sjukvårdskostnader har inflationsjusterats med [----] procent jämfört med företagets tidigare analys av SMA typ 1.

### 3.2.2 Företagets grundscenario

Resultat i företagets uppdaterade grundscenario redovisas i tabell 14 nedan:

Tabell 14 Resultat i företagets grundscenario - SMA typ 1.

Kostnad	Spinraza	Bästa understödjande vård	Ökning/ minskning
Läkemedel	37 677 738 kr	0 kr	37 677 738 kr
Administreringskostnader	188 134 kr	0 kr	188 134 kr
Sjukvårdskostnader	9 022 219 kr	10 098 397 kr	-1 016 178
Kostnader, totalt	46 888 091 kr	10 098 397 kr	36 849 694 kr
Levnadsår (LY)	15,18	5,62	9,56
QALYs patienter	11,51	1,15	10,36
Kostnad per vunnet levnadsår			3 855 485 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Spinraza</b>			<b>3 558 108 kr</b>



### 3.2.3 Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser

TLV har tagit fram ett flertal scenarioanalyser av SMA typ 1. I scenarioanalyserna utgår TLV från följande antaganden som skiljer sig från företagets analys:

- TLV antar en initial studieperiod på 13 månader i stället för 24 månader.
- Efter den initiala studieperioden tillämpar TLV den sekundära analysen från Berglund et al. inklusive en hasardkvot på 0,05 för att extrapolera överlevnad.
- För patienter som uppnår hälsostadier representativa för SMA typ 2 appliceras en justeringsfaktor för överlevnad om 0,5.
- TLV antar att en andel patienter uppnår en behandlingsplatå i utveckling av motoriska förmågor.
- TLV tillämpar livskvalitetsvikter från NICE utredning av Spinraza och justerar livskvalitetsvikten som tillämpas för stadiet *står/går utan stöd*.
- TLV inflationsjusterar sjukvårdskostnader med 9,3 procent.

TLV utgår från denna analys i resultaten och redovisar även ett flertal scenarioanalyser där en eller flera parametrar justeras i taget. Eftersom ett flertal antaganden i företagets analys är förknippade med osäkerheter betonar TLV att resultaten bör tolkas med försiktighet.

### 3.2.4 TLV:s scenarioanalyser

Resultat från TLV:s scenarioanalyser redovisas i tabell 15 nedan:

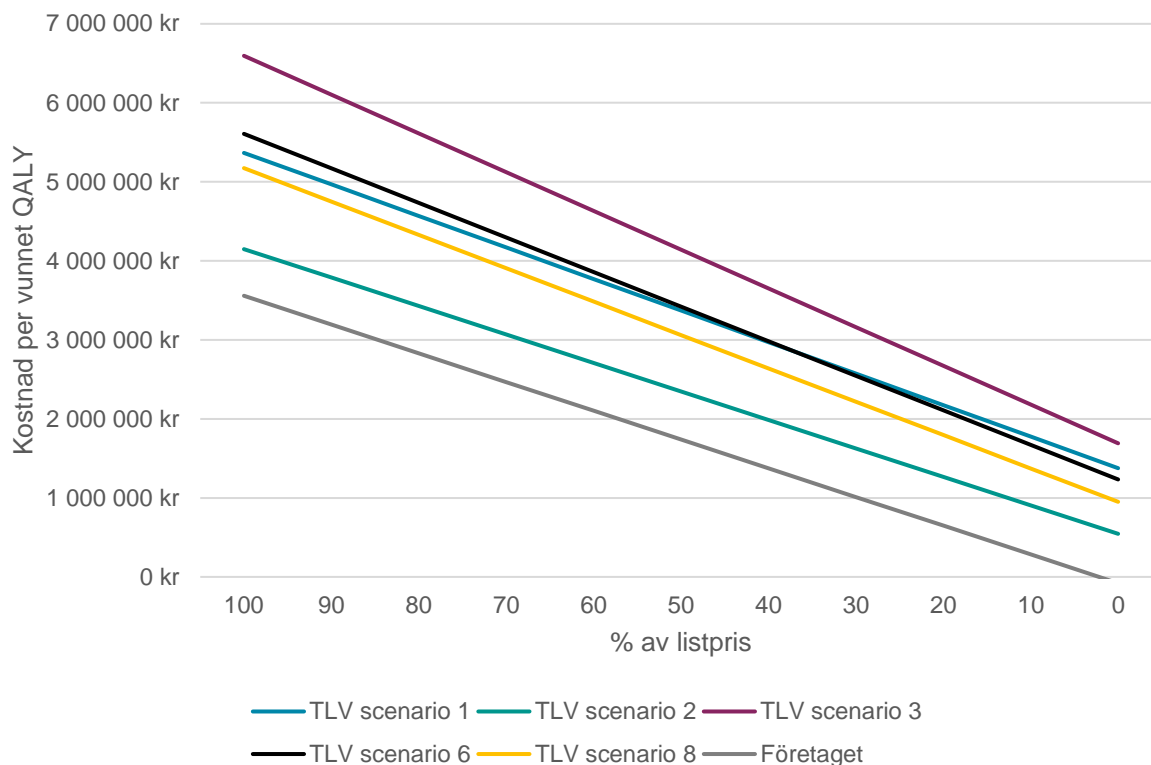
Tabell 15 Resultat i TLV:s scenarioanalyser – SMA typ 1.

Scenarioanalys	Beskrivning	Inkrementella kostnader	Inkrementella QALYs	Kostnad per vunnet QALY
1	Scenarioanalys som TLV utgår från	52 009 357 kr	9,69	5 366 163 kr
2	Ingen behandlingsplatå uppnås	44 576 109 kr	10,75	4 148 056 kr
3	Livskvalitetsvikter från Jones et al.	52 009 357 kr	7,89	6 595 211 kr
4	Ojusterade livskvalitetsvikter från NICE	52 009 357 kr	9,88	5 264 053 kr
5	Livskvalitetsvikter från CHERISH	52 009 357 kr	11,23	4 631 331 kr
6	Hasardkvot i Spinraza-arm = 0,37	27 141 191 kr	4,84	5 607 552 kr
7	Naturalförlopp baseras på primär analys från Berglund et al. Hasardkvot i Spinraza-arm = 0,37	40 173 971 kr	7,78	5 162 516 kr
8	Naturalförlopp baseras på primär analys från Berglund et al. Hasardkvot i Spinraza-arm = 0,05	51 137 270 kr	9,88	5 173 580 kr
9	Naturalförlopp baseras på Gregoretti et al. Hasardkvot i Spinraza-arm = 0,37	10 957 616 kr	1,49	7 333 408 kr
10	Tidshorisont 20 år	36 216 873 kr	6,49	5 584 114 kr
11	Tidshorisont 50 år	55 636 427 kr	10,42	5 339 401 kr

I bilaga 3 redovisar TLV överlevnadskurvor samt patienters utveckling mellan hälsostadier i respektive behandlingsarm över tid. Figurerna som presenteras i bilaga 3 utgår från resultaten i scenarioanalys 1 ovan.

### 3.2.5 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer i TLV:s scenarioanalyser

TLV har tagit fram en figur som illustrerar hur kostnaden per vunnet QALY ändras vid olika prisnivåer av Spinraza. Kurvorna presenteras i figur 12 nedan och baseras på några av TLV:s scenarioanalyser samt resultaten i företagets analys.



Figur 12 Kostnad per vunnet QALY vid olika priser av Spinraza i analyserna av SMA typ 1.

### 3.2.6 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att företagets modellering av SMA typ 1 innebär ett flertal osäkerheter. Eftersom överlevnad och utveckling i motoriska förmågor modelleras genom ett flertal interagerande parametrar och antaganden som extrapoleras över en lång tidshorisont skulle företagets tillvägagångssätt behöva motiveras och valideras i högre utsträckning. Företagets inkomna modell har tidigare bedömts vara komplicerad och svårvaliderad. TLV finner inte anledning att frångå denna bedömning.

Dessutom noterar TLV, i enlighet med tidigare bedömning, att det är ett välkänt problem att uppskatta livskvalitet hos svårt sjuka barn. Samtliga skattningar av livskvalitet för patienter med SMA typ 1 ger därför utfall som förknippas med osäkerheter.

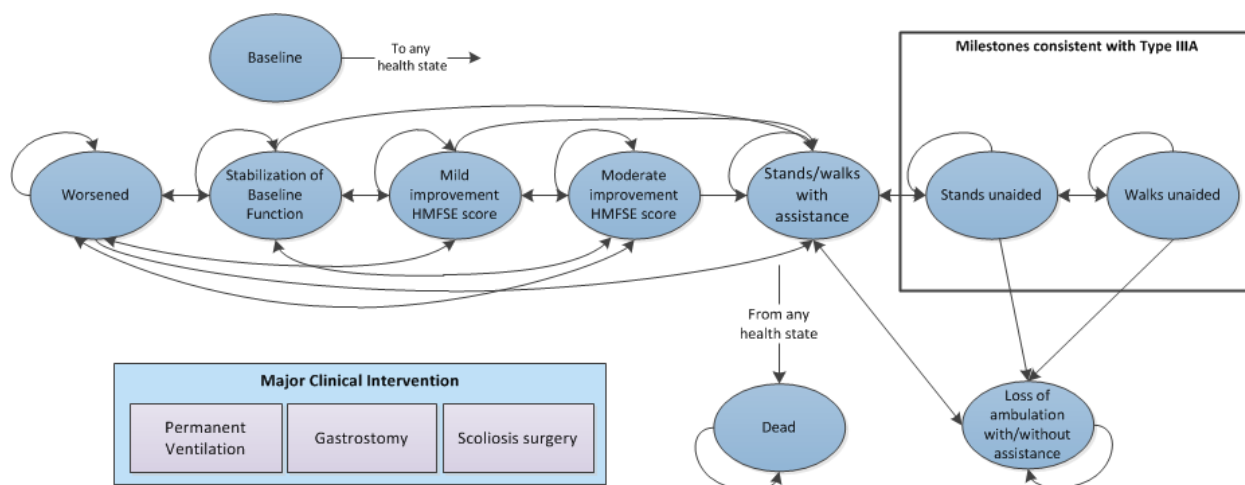
Trots att företagets uppdaterade analys inkluderar ett flertal osäkerheter anser TLV att det finns ett behov av att ta fram nya analyser av SMA typ 1 än de som presenterades i TLV:s tidigare hälsoekonomiska bedömning, dnr 3345/2016. Detta mot bakgrund av att nya data avseende den kliniska effekten av Spinraza för patienter med SMA typ 1 har tillkommit. Dessutom har Sverige infört screening av SMA för nyfödda som kan innebära en betydligt bättre prognos för patienter som initierar behandling i tidigt skede, se avsnitt 2.4.2 för mer information. Scenarioanalyser som exkluderar eller begränsar antaganden om eventuella behandlingsplatåer kan därför anses vara mer relevanta för de patienter som fångas i screeningen och initierar behandling i tidigt skede.

Sammanfattningsvis anser TLV dock att ett flertal parametrar och antaganden samt interaktionen mellan dessa i företagets modell förknippas med osäkerheter. TLV har därför presenterat ett flertal scenarioanalyser med varierade antaganden i stället för ett grundscenario.

### 3.3 SMA typ 2, pediatrika patienter: Analys

#### Modellstruktur

Företagets modellstruktur av SMA typ 2, pediatrika patienter, redovisas i figur 13 nedan:



Figur 13 Hälsostadier i analysen av pediatrika patienter med SMA typ 2.

Modellen inkluderar följande hälsostadier som beskrivs genom utvecklingen av patienters motoriska förmåga:

- Försämrad (från baslinje)
- Stabilisering av funktion vid baslinje
- Liten ökning av HFMSE-poäng
- Moderat ökning av HFMSE-poäng
- Står/går med stöd
- Står utan stöd (motorisk milstolpe förknippad med SMA 3)
- Går utan stöd (motorisk milstolpe förknippad med SMA 3)
- Förlorad typ 3a funktion
- Död

Patienters ålder är i genomsnitt cirka 3,6 år vid baslinjen i analysen och företaget tillämpar en tidshorisont på 80 år. Mer information om modellstrukturen återfinns i TLV:s tidigare hälsoekonomiska bedömning, dnr 3345/2016.

#### Uppdateringar från tidigare analys

Sammanfattning av de uppdateringar företaget har gjort gentemot TLV:s tidigare analys av pediatrika patienter med SMA typ 2 redovisas i tabell 16 nedan.

Tabell 16 Parametrar som företaget har justerat gentemot TLV:s tidigare analyser av SMA typ 2.

Parameter		TLV:s tidigare analys (dnr 3345/2016)	Företagets uppdaterade analys (dnr 3752/2022)
Klinisk effekt	Förändring i total HFMSE* förbättring/försämring per cykel	Spinraza-arm: 0,27 förbättring Naturalförlopp: 0,13 försämring	Spinraza-arm: [----] förbättring Naturalförlopp: [----] försämring
	Parametrisk fördelning av naturalförlopp efter studieperiod	Flexible spline-based Weibull (2 knots)	Gompertz
Livskvalitetsvikter		Två separata analyser genomfördes Undre spann: CHERISH Övre spann: Jones et al. [29]	Livskvalitetsvikter från NICE utvärdering av Spinraza 2019
Sjukvårdskostnader		-	Sjukvårdskostnader har inflationsjusterats med [----]%

\*Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modell är lämplig för att utvärdera kostnaden för Spinraza i förhållande till nyttan för pediatrika patienter med SMA typ 2.

### 3.3.1 Klinisk effekt

I den hälsoekonomiska analysen av pediatrika patienter med SMA typ 2 tillämpas data från den kliniska studien CHERISH [7]. Det kliniska effektmåttet Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE) användes i denna studie och tillämpas i företagets analys för att estimerar förändringar i patienters motoriska förmåga över tid. Den månatliga förändringen i HFMSE, se tabell 17, utgör övergångssannolikheter mellan hälsostadier som tillämpas i analysen. Företaget har uppdaterat de månatliga förändringarna i HFMSE som tillämpas i analysen från det tidigare underlaget. Enligt företaget baseras denna justering på senare uppföljningar från CHERISH-studien än de som tillämpades i den tidigare analysen.

**Tabell 17 Månatlig förändring i motorisk förmåga, pediatrika patienter med SMA typ 2.**

Behandlingsarm	Månatlig förändring i HFMSE (dnr 3345/2016)	Månatlig förändring i HFMSE (uppdaterat)	Källa
Spinraza	+0,27 poäng	[----] poäng	CHERISH, Biogen
Jämförelsearm	-0,13 poäng	[----] poäng	CHERISH, Biogen

Företaget antar att behandlingseffekten inte avtar över tid så länge behandling med Spinraza pågår. Detta innebär att patienter som fortsätter behandling med Spinraza efter studieperioden fortsätter att förbättras i samma utsträckning som under studieperioden. De patienter som avbryter behandling förväntas följa naturalförloppet och följer därför jämförelsearmens utveckling.

### TLV:s diskussion

Företaget har uppdaterat månatliga förändringar i HFMSE som tillämpas i analysen från det tidigare underlaget. Uppdateringarna leder ungefär till samma förbättringstakt i Spinraza-armen men en långsammare försämringstakt i jämförelsearmen, se tabell 17 ovan. Detta innebär därför en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, eftersom patienter i jämförelsearmen inte försämras i samma utsträckning som i den tidigare analysen.

TLV noterar att den kliniska studien CHERISH inte enbart inkluderade patienter med SMA typ 2 utan även patienter med SMA typ 3, se avsnitt 2.4.3. Eftersom patienter med SMA typ 3 generellt uppnår flera motoriska förmågor jämfört med SMA typ 2 skulle detta kunna leda till en överskattning av den månatliga förbättringen i HFMSE i analysen. Majoriteten av patienterna i CHERISH-studien var dock patienter med SMA typ 2, totalt cirka 88 procent.

Företaget har även uppmärksammat TLV om att andra studier har publicerats under de senaste åren som visat på andra månatliga förändringar i HFMSE med eller utan behandling med Spinraza. Exempelvis observerade Pera et al., 2021 [21] en månatlig förbättringstakt på 0,10 HFMSE-poäng för patienter som behandlas med Spinraza, och Coratti et al., 2020 [23] observerade en månatlig försämring på 0,10 HFMSE-poäng för naturalförloppet. Även en äldre studie av Kaufmann et al., 2012 [27] visar en månatlig försämring på 0,05 HFMSE-poäng för naturalförloppet.

Företaget antar att patienter fortsätter att förbättras i sin utveckling av motoriska förmågor så länge de behandlas med Spinraza. I enlighet med tidigare bedömningar bedömer TLV detta som ett osäkert antagande. Enligt en av TLV:s kliniska experter kan det vara en utmaning att estimerar kliniskt relevanta förbättringar i HFMSE, se avsnitt 2.4.3. Det tar exempelvis längre tid att se effekter av behandling för SMA typ 2 patienter jämfört med typ 3 och det kan vara svårt att upptäcka förändringar. Hur mycket nervceller (motor-neuron) som överlevt har också betydelse för hur stor förbättring som kan uppnås. Mot bakgrund av detta kan det även vara rimligt att anta att en andel patienter eventuellt uppnår behandlingsplatåer i sin behandling med Spinraza.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, i enlighet med tidigare hälsoekonomisk bedömning, att företagets antagande om kontinuerlig förbättring i motoriska förmågor är förknippat med osäkerheter. Mot bakgrund av osäkerheter kopplade till kliniskt relevanta förändringar i motorisk funktion tar TLV inte fram ett grundscenario utan redovisar ett antal scenarioanalyser.

### 3.3.2 Överlevnad

Inga dödsfall observerades i CHERISH under studieperioden. Mot bakgrund av detta antar företaget inga överlevnadsvinster för Spinraza-armen under en initial studieperiod på 15 månader, vilket är i enlighet med tidigare analys, dnr 3345/2016.

För att uppskatta långtidsöverlevnad har parametriska kurvor anpassats till externa data över naturalförloppet för sjukdomen från en studie av Zerres et al., 1997 [30]. Även valet av studie är i enlighet med företagets tidigare analys. Företaget har dock i den uppdaterade analysen justerat vilken parametrisk fördelning som används för att uppskatta långtidsöverlevnad. Vid den tidigare analysen tillämpade företaget en så kallad *Flexible Spline-based Weibull function with 2 knots*, men har nu uppdaterat till en *Gompertz-fördelning*. Företaget hänvisar till underlaget för Evrysdi, dnr 682/2021, där modelleringen av långtidsöverlevnad baserades på poolade data från ett flertal studier. Denna justering av parametrisk kurva har en relativt låg påverkan på de hälsoekonomiska resultaten.

I enlighet med tidigare analyser modellerar företaget överlevnadsvinster i Spinraza-armen enbart genom att anta att patienter som uppnår hälsostadier typiska för SMA typ 3 har en förbättrad överlevnad. Företaget har därför inkluderat en justeringsfaktor i modellen där 1 innebär att samtliga patienter som uppnår dessa hälsostadier har samma överlevnad som patienter med SMA typ 3, vilket i praktiken innebär samma överlevnad som den generella befolkningen [33, 34], och där 0 innebär att de har samma överlevnad som patienter med SMA 2, det vill säga överlevnad från studien av Zerres et al. I sitt grundscenario antar företaget en justeringsfaktor på 0,5, vilket är i enlighet med tidigare analyser, dnr 3345/2016.

Företagets uppdaterade modellering av överlevnad för patienter med SMA typ 2 illustreras i figur 14 nedan.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighet och sekretesslagen (2009:400)

**Figur 14 Företagets uppdaterade modellering av överlevnad för SMA typ 2. Under en initial studieperiod på 15 månader antas samtliga patienter överleva enligt studien CHERISH. Efter månad 15 extrapoleras naturalförloppsdata från Zerres et al. [30] i båda behandlingsarmar. Överlevnadsvinsterna i Spinraza-armen beror enbart på att en större andel patienter antas uppnå motoriska förmågor motsvarande SMA typ 3, vilket i sin tur innebär att en större andel patienter antas följa överlevnad i enlighet med den generella befolkningen.**

### **TLV:s diskussion**

TLV noterar att studien av Zerres et al. som ligger till grund för långtidsöverlevnad i analysen av SMA typ 2 publicerades år 1997 och kan därför anses vara inaktuell. Det finns anledning att tro att bästa understödjande vård för patienter med SMA typ 2 har förbättrats under de senaste årtionden, vilket i sin tur skulle leda till längre förväntad överlevnad för SMA typ 2. TLV bedömer att det är osäkert i vilken grad mer aktuella data skulle påverka resultaten. Samtidigt noterar TLV att studien av Zerres et al. inte enbart tillämpas i jämförelsearmen utan i båda behandlingsarmar, vilket kan innebära en mindre påverkan på resultaten.

TLV bedömer att företaget inte i tillräcklig utsträckning motiverat justeringen av den parametriska extrapoleringen över tid till en *Gompertz-fördelning*. I den tidigare analysen genomförde företaget ett antal tester<sup>15</sup> för att identifiera vilken parametrisk fördelning som hade den bästa passformen till data från Zerres et al. Mot bakgrund av detta justerar TLV den parametriska fördelningen tillbaka till *Flexible Spline-based Weibull function with 2 knots*. Som tidigare noterat har detta dock en begränsad påverkan på resultaten.

TLV har tidigare bedömt att det är rimligt att anta en justeringsfaktor på 0,5 för överlevnad för SMA typ 2 som uppnår motoriska milstolpar i enlighet med SMA typ 3. TLV har även tidigare bedömt med stöd av klinisk expert att den modellerade överlevnaden för SMA typ 2 kan anses vara rimlig för denna patientgrupp. TLV finner inte anledning att frångå denna bedömning. Samtidigt noterar TLV att företaget inte inkommit med data som redovisar att behandling med Spinraza leder till överlevnadsvinster för SMA typ 2. Överlevnadsvinsten i analysen baseras i stället på antaganden avseende patienters utveckling i motoriska förmågor över tid. TLV bedömer att denna användning av surrogatmått för att estimerar överlevnadsvinster förknippas med osäkerheter. Enligt en av TLV:s kliniska experter vore det exempelvis lämpligare att tillämpa lungfunktion för att estimerar den eventuella påverkan på överlevnad. Sammanfattningsvis innebär företagets tillvägagångssätt att antagandet om en kontinuerlig förbättring i HFMSE utan behandlingsplatå är avgörande för överlevnads- och QALY-vinsterna i analysen.

<sup>15</sup> Exempelvis: Akaike information criterion (AIC), Bayesian information criterion (BIC), visuell passform och klinisk rimlighet.

Slutligen noterar TLV, i enlighet med tidigare underlag, att patienter i modellen rör sig till hälsostadiet *död* från alla hälsostadier, i grunden med samma sannolikhet för respektive typ av SMA. Detta innebär att patienter inte försämras i sitt tillstånd innan de avlider, vilket bidrar med osäkerheter i modellen. Om patienter skulle försämras innan dessa avlider, skulle det ha påverkan på både livskvalitet och kostnader, men det är osäkert hur och i vilken utsträckning det skulle påverka resultaten.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att den parametriska fördelningen för långsiktig överlevnad som företaget tillämpat i analysen inte är tillräckligt motiverad. TLV använder därför den fördelning som användes i den tidigare utredningen av Spinraza. Vidare bedömer TLV att företagets antagande om ingen behandlingsplåtå i Spinraza-armen samt i vilken utsträckning antagandet översätts till vunna levnadsår i analysen är förknippat med osäkerheter. TLV undersöker påverkan av andra antaganden i scenarioanalyser.

### 3.3.3 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget har även i den uppdaterade analysen av pediatrika patienter med SMA typ 2 uppdaterat de livskvalitetsvikter som tillämpas i analysen. I den tidigare analysen, dnr 3345/2016, presenterade TLV två separata analyser: i den ena inkluderades livskvalitetsvikter som mättes i den kliniska studien CHERISH för patienter med SMA typ 2 [7], och i den andra tillämpades livskvalitetsvikter från en studie av Jones et al. [29] som inkluderade patienter med Amyotrofisk lateralskleros, se dnr 3345/2016 för mer information.

I den uppdaterade analysen tillämpar företaget livskvalitetsvikter från NICE utvärdering av Spinraza som publicerades år 2019<sup>16</sup>. Företaget motiverar uppdateringen genom att hävda att vikterna inte hade publicerats vid den tidpunkt då det tidigare underlaget skickades in till TLV. Vidare noterar företaget att liknande vikter tillämpades i analysen av Evrysdi för SMA typ 2 och 3<sup>17</sup>, se dnr 682/2021.

Livskvalitetsvikterna som tillämpades i TLV:s tidigare analys samt företagets uppdaterade analys presenteras i tabell 18 nedan:

Tabell 18 Livskvalitetsvikter i analysen av SMA typ 2, pediatrika patienter.

Hälsostadie	Livskvalitet		
	Jones et al., 2014 (undre spann 3345/2016)	CHERISH (övre spann 3345/2016)	NICE utredning Spinraza (uppdaterad analys)
Försämrad (från baslinje)	0,27	0,730	0,20
Stabilisering av funktion vid baslinje			0,60
Liten ökning av HFMSE	0,27	0,734	
Moderat ökning av HFMSE	0,41	0,734	0,60
Står/går med stöd	0,41	0,764	0,60
Står utan stöd	0,53	0,806	0,75
Går utan stöd	0,65	0,806	0,85
Förlorad typ 2/3a funktion	0,65	0,878	0,85
	0,27	0,774	0,20

Livskvalitetsvikten för hälsostadiet *död* är per definition 0

### TLV:s diskussion

TLV anser att vikterna från NICE-utredningen är mer i enlighet med vikterna från Jones et al. TLV bedömer att vikterna utgör ett ytterligare alternativ av livskvalitetsvikter som kan tillämpas i analysen.

TLV noterar i enlighet med bedömningen av SMA typ 1 att livskvalitetsvikten för stadierna ”*Står/går utan stöd*” på 0,85 i den uppdaterade analysen anses vara orimligt hög eftersom den

<sup>16</sup> NICE utvärdering med referensnummer TA588. Livskvalitetsvikterna baseras på expertutlåtanden.

<sup>17</sup> Vikterna inkluderades inte i analysen av SMA typ 1 på grund av det hälsoekonomiska tillvägagångssättet (dnr 682/2021).



ligger över den livskvalitetsvikt som skattats för den generella befolkningen [31]. Mot bakgrund av detta bedömer TLV det mer rimligt att utgå från en vikt som ligger mellan stadierna: ”Står/går med stöd” och ”Står/går utan stöd” för detta stadie.

TLV har även identifierat livskvalitetsvikter som nyligen publicerades i en studie av Belter et al. [32]. I studien uppskattades livskvalitetsvikter kopplade till olika motoriska förmågor med hjälp av Health Utilities Index Mark 3 (HUI3). Vikterna för respektive hälsostadie och SMA typ från studien av Belter et al. återfinns i bilaga 2.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att livskvalitetsvikterna för vissa stadier i analysen är orimligt höga eftersom dessa ligger över det som skattats för den generella befolkningen. TLV kvarstår vid bedömning att det är en utmaning att uppskatta livskvalitet hos barn och patienter med SMA. Mot bakgrund av detta varierar TLV val av livskvalitetsvikter i scenarioanalyser.

### 3.3.4 Övriga mått (skoliosoperation, avbrottsfrekvens och biverkningar)

Modellen inkluderar skoliosoperation, behandlingsavbrott och biverkningar. Företaget har dock inte genomfört några uppdateringar avseende modelleringen av skoliosoperation, avbrottsfrekvens och biverkningar. För mer information om hur företaget tidigare modellerat detta se dnr 3345/2016.

### 3.3.5 Kostnader för Spinraza

Företaget har inte justerat kostnaden för Spinraza i sina analyser. Kostnaden för en injektionsflaska innehållande 12 mg nusinersen, vilket motsvarar en dos, är 800 757 kronor. Dosen är densamma för både laddnings- och underhållsdos och är oberoende av typ av SMA. Kostnaden för läkemedlet är cirka 4,8 miljoner kronor per patient det första året och 2,4 miljoner kronor per patient efterföljande år.

### 3.3.6 Sjukvårdskostnader och resursutnyttjande

Företaget har inte uppdaterat resursutnyttjande i analysen eller tillämpat uppdaterade källor för uppskattning av sjukvårdskostnader. I stället har företaget enbart inflationsjusterat samtliga sjukvårdskostnader med [----] procent enligt KPIF<sup>18</sup>.

### TLV:s diskussion

Företaget och regionerna har tecknat ett avtal som gör att kostnaden för Spinraza minskar. Avtalet som har tecknats upphör att gälla den 30 november 2023. Eftersom TLV inte har kännedom om det upphandlade priset redovisas resultaten baserat på det listpris som har presenterats i detta avsnitt. TLV undersöker även påverkan av olika kostnader av Spinraza på de hälsoekonomiska resultaten i scenarioanalyser.

TLV noterar att företaget sannolikt överskattat sjukvårdskostnader i analysen genom att tillämpa en inflationsjustering på [----] procent enligt KPIF. Sedan företagets tidigare analys har generell inflation överstigit inflationen inom hälso- och sjukvården. Mot bakgrund av detta tillämpar TLV en inflationsfaktor på 9,3 procent i stället för [----] procent för sjukvårdskostnader i sina analyser<sup>19</sup>. TLV noterar dock att det optimala tillvägagångssättet vore att identifiera uppdaterade källor för beräkning av de kostnadsposter som tillämpas i analyserna.

<sup>18</sup> Statistikmyndigheten SCB: Konsumentprisindex med fast ränta (KPIF).

<sup>19</sup> Statistikmyndigheten SCB: Konsumentprisindex efter varu-/tjänstegrupp: *Hälso- och sjukvård*.



### 3.4 SMA typ 2, pediatrika patienter: Resultat

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där behandlingens effekt på både livslängd och livskvalitet fångas. Nyttan mäts med vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALY). I analyserna jämförs Spinraza som tillägg till bästa understödande vård mot enbart bästa understödande vård.

Företagets viktigaste antaganden redovisas i stycke 3.4.1 och företagets grundscenario redovisas i stycke 3.4.2. Företaget har inte kommit in med några känslighetsanalyser.

TLV bedömer att flera av företagets parametrar och antaganden är förknippade med så pass många osäkerheter att det inte går att redovisa ett grundscenario med det mest sannolika utfallet. I stället redovisar TLV ett flertal scenarioanalyser där dessa parametrar och antaganden varieras. Baserat på dessa scenarioanalyser anser TLV att den rimligaste skattningen av kostnaden per vunnet QALY sannolikt ligger mellan cirka 4,8 och 7,7 miljoner kronor för patienter med SMA typ 2. TLV:s scenarioanalyser redovisas i stycke 3.4.4.

#### 3.4.1 Antaganden i företagets grundscenario

I företagets uppdaterade grundscenario av SMA typ 2 görs följande antaganden:

- Behandlingseffekten avtar inte över tid. Detta innebär att patienter som fortsätter behandling med Spinraza efter studieperioden fortsätter att förbättras i samma utsträckning som under studieperioden.
- Överlevnad efter en initial studieperiod på 15 månader hämtas från en studie av Zerres et al.
  - Företaget tillämpar den parametriska fördelningen *Gompertz* efter månad 15
- För patienter som når hälsostadier representativa för SMA typ 3 appliceras en justeringsfaktor för överlevnad om 0,5, där justeringsfaktorn 1 innebär att samtliga patienter som uppnår dessa hälsostadier följer förväntad överlevnad motsvarande den generella befolkningen, och justeringsfaktorn 0 innebär att ingen följer överlevnad motsvarande den generella befolkningen.
- Hälsostadiet död nås med samma sannolikhet från alla övriga hälsostadier.
- Livskvalitetsvikter hämtas från NICE utvärdering av Spinraza.
- Samtliga sjukvårdskostnader har inflationsjusterats med [----] procent jämfört med företagets tidigare analys av SMA typ 1.

#### 3.4.2 Företagets grundscenario

Resultat i företagets uppdaterade grundscenario redovisas i tabell 19 nedan:

Tabell 19 Resultat i företagets grundscenario - SMA typ 2, pediatrika patienter.

Kostnad	Spinraza	Bästa understödande vård	Ökning/ minskning
Läkemedel	47 486 227 kr	0 kr	47 486 227 kr
Administreringskostnader	234 423 kr	0 kr	234 423 kr
Sjukvårdskostnader	19 166 774 kr	30 173 077 kr	-11 006 303 kr
Kostnader, totalt	66 887 423 kr	30 173 077 kr	36 714 347 kr
Levnadsår (LY)	23,01	21,34	1,67
QALYs patienter	15,15	7,54	7,62
Kostnad per vunnet levnadsår			21 975 977 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Spinraza</b>			<b>4 820 228 kr</b>

### 3.4.3 Antaganden i TLV:s scenarioanalyser

TLV har tagit fram ett flertal scenarioanalyser av SMA typ 2. I scenarioanalyserna utgår TLV från följande antaganden som skiljer sig från företagets analys:

- TLV tillämpar den parametriska fördelningen *Flexible Spline-based Weibull function with 2 knots* efter månad 15 i analysen
- TLV tillämpar livskvalitetsvikter från NICE utredning av Spinraza och justerar livskvalitetsvikten som tillämpas för stadierna *står/går utan stöd*
- TLV inflationsjusterar sjukvårdskostnader med 9,3 procent

### 3.4.4 TLV:s scenarioanalyser

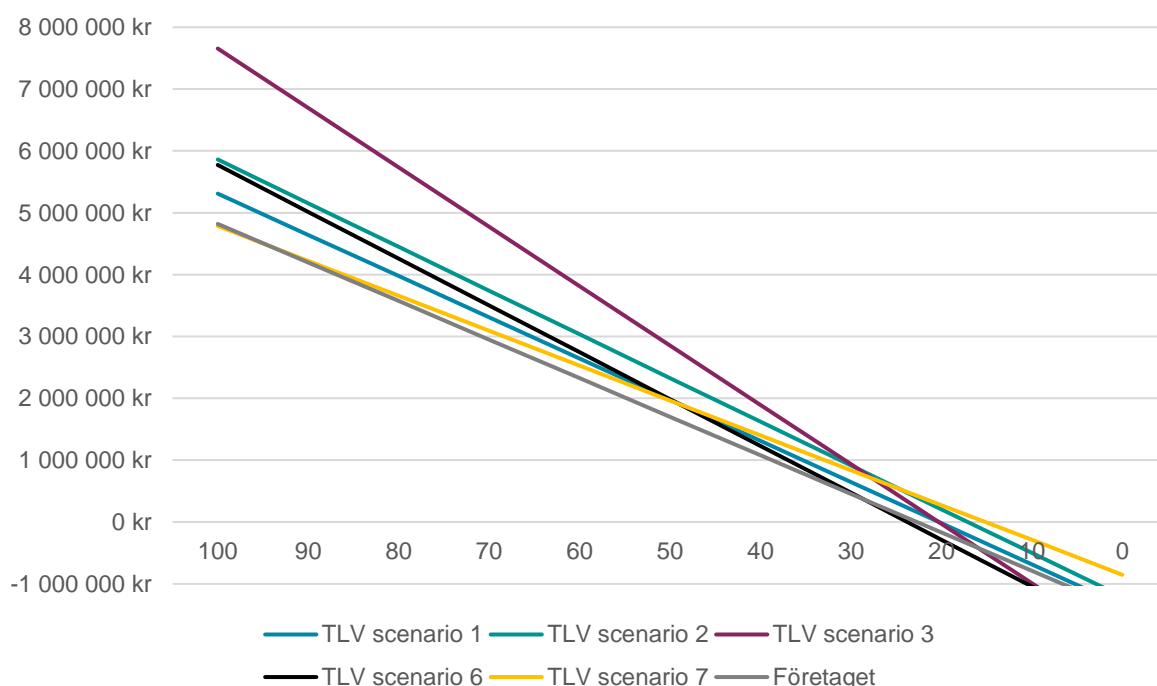
Resultat från TLV:s scenarioanalyser redovisas i tabell 20 nedan:

Tabell 20 Resultat i TLV:s scenarioanalyser – SMA typ 2, pediatrika patienter.

Scenarioanalys	Beskrivning	Inkrementella kostnader	Inkrementella QALYs	Kostnad per vunnet QALY
1	Scenarioanalys som TLV utgår från	38 095 228 kr	7,17	5 309 894 kr
2	Behandlingsplatå uppnås	38 930 191 kr	6,64	5 862 206 kr
3	Livskvalitetsvikter från Jones et al.	38 095 228 kr	4,98	7 655 950 kr
4	Ojusterade livskvalitetsvikter från NICE	38 095 228 kr	8,13	4 688 514 kr
5	Livskvalitetsvikter från CHERISH	38 095 228 kr	2,92	13 058 777 kr
6	Justeringsfaktor för SMA typ 3 överlevnad = 0	32 830 488 kr	5,69	5 773 569 kr
7	Justeringsfaktor för SMA typ 3 överlevnad = 1	48 315 520 kr	10,09	4 787 345 kr
8	Gompertz-fördelning för överlevnad	37 633 788 kr	7,07	5 322 250 kr
9	Tidshorisont 20 år	33 986 854 kr	5,85	5 811 786 kr
10	Tidshorisont 40 år	25 451 097 kr	3,22	7 916 314 kr

### 3.4.5 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer i TLV:s scenarioanalyser

TLV har tagit fram en figur som illustrerar hur kostnaden per vunnet QALY ändras vid olika prisnivåer av Spinraza. Kurvorna presenteras i figur 15 nedan och baseras på TLV:s scenarioanalyser samt resultaten i företagets analys.



Figur 15 Kostnad per vunnet QALY vid olika priser av Spinraza i analyserna av pediatrika patienter med SMA typ 2.

### 3.4.6 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att företagets modellering av SMA typ 2 innebär ett flertal osäkerheter. Eftersom överlevnad och utveckling i motoriska förmågor modelleras genom ett flertal interagerande parametrar och antaganden som extrapoleras över en lång tidshorisont skulle företagets tillvägagångssätt behöva motiveras och valideras i högre utsträckning. Företagets inkomna modell har tidigare bedömts vara komplicerad och svårvaliderad. TLV finner inte anledning att frånga denna bedömning. Mot bakgrund av osäkerheter i analysen har TLV presenterat ett flertal scenarioanalyser med varierade antaganden i stället för ett grundscenario.

Resultaten är känsliga för företagets antaganden om överlevnadsvinster, en eventuell behandlingsplåtå och även försämringar i motoriska förmågor över tid. I enlighet med det som presenteras i avsnitt 2.4.3 tyder resultaten på att ju tidigare behandling sätts in desto bättre är prognosen. Kostnaden per vunnet QALY beror därför på den initiala förmågan vid behandlingsstart i kombination med utvecklingen i motorisk förmåga över tid. Exempelvis har barn som nyligen fått symtomdebut eller har kvar relativt högfunktionella förmågor vid behandlingsstart en större sannolikhet att befinna sig i hälsostadier med högfunktionella motoriska förmågor över tid, vilket i sin tur leder till högre QALY-vinster och lägre kostnader i Spinraza-armen. Resultat för patienter som har kommit längre i sjukdomsprogressionen vid behandlingsstart, där behandlingsmålet snarare går ut på att bromsa eller sakta ner sjukdomsförloppet, skulle innebära lägre QALY-vinster och högre kostnader i Spinraza-armen.

Sverige har även infört screening av SMA för nyfödda som kan innebära en betydligt bättre prognos för patienter som initierar behandling i tidigt skede, se avsnitt 2.4.2 för mer information. Scenarioanalyser som exkluderar eller begränsar antaganden om eventuella behandlingsplåtår kan därför anses vara mer relevanta för de patienter som fångas i screeningen och initierar behandling i tidigt skede.

Vilka livskvalitetsvikter som tillämpas i analysen har en relativt stor påverkan på resultaten. TLV noterar, i enlighet med tidigare bedömning, att det är ett välkänt problem att uppskatta livskvalitet hos barn med SMA. Samtliga skattningar av livskvalitet ger därför utfall som förknippas med osäkerheter. Dock antas en stor andel patienter i analysen överleva till vuxen ålder, vilket i sin tur minskar osäkerheten i skattningen av livskvalitetsvikter.

### 3.5 SMA typ 2 och 3, vuxna patienter: Analys

Företaget har valt att inte utveckla en separat hälsoekonomisk modell för vuxna patienter med SMA typ 2 och 3. Detta förklarar företaget genom att hävda att inget annat europeiskt land har krävt en kostnadsnyttoanalys för att öppna för möjligheten till behandlingsstart med Spinraza för vuxna patienter. I stället utgår företaget från modellen av pediatrika patienter med SMA typ 2, men har ersatt ett antal modellparametrar med justerade antaganden och data från studier av vuxna patienter med SMA typ 2 och 3. Företaget uppger att tillvägagångssättet för en sådan modellanalys inte är optimalt och att det kan innebära osäkerheter i resultatet. Företaget anser dock att tillsammans med den stora mängden kliniska data som nu finns tillgängliga för patienter som startat behandling med Spinraza i vuxen ålder, kan denna analys tillföra en viss riktning i utvärderingen av Spinraza för behandlingsstart i den vuxna SMA-populationen.

Företagets justeringar i analysen av vuxna patienter med SMA typ 2 och 3, jämfört med de antaganden som tillämpas i den uppdaterade analysen av pediatrika patienter med SMA typ 2, listas i tabell 21 nedan:

**Tabell 21 Parametrar företaget justerat gentemot företagets analys av SMA typ 2, pediatrika patienter.**

Parameter		Företagets analys av pediatrika patienter med SMA typ 2	Företagets analys av vuxna patienter med SMA typ 2/3
Klinisk effekt	Förändring i total HFMSE förbättring/försämring per cykel	Spinraza-arm: [----] förbättring Naturalförlopp: [----] försämring	Spinraza-arm: [----] förbättring Naturalförlopp: [----] försämring
	Behandlingsplatå	Ingen patient antas uppnå behandlingsplatå	Två separata analyser genomförs; en med och en utan antagande om att en behandlingsplatå uppnås
	Justeringsfaktor av förväntad överlevnad för patienter som uppnår milstolpar motsvarande SMA typ 3	Justeringsfaktor* = 0,5	Justeringsfaktor* = 1
Medelålder vid modellstart		3,6 år	36 år

\*Skala från 0 till 1 där en justeringsfaktor på 0 innebär överlevnad i enlighet med SMA typ 2 och en justeringsfaktor på 1 innebär överlevnad i enlighet med SMA typ 3

I detta avsnitt beskrivs och diskuteras enbart de justeringar företaget har gjort i analysen av vuxna patienter med SMA typ 2 och 3 jämfört med i analysen av pediatrika patienter med SMA typ 2. Övrig information om modellstruktur återfinns i avsnitt 3.3 samt i TLV:s tidigare hälsoekonomiska bedömning av Spinraza, dnr 3345/2016. I detta avsnitt beskriver och diskuterar TLV företagets inkomna analys.

Företaget har i ett sent skede kompletterat med två separata analyser av vuxna patienter: en analys av vuxna patienter med SMA typ 2 och den andra av vuxna patienter med SMA typ 3. TLV presenterar och diskuterar företagets resultat från dessa analyser i avsnitt 3.6.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att den hälsoekonomiska modellen inte är lämplig för att utvärdera kostnaden för Spinraza i förhållande till nyttan. Detta eftersom modellens struktur och parametrar i stort sett utgår från en annan patientpopulation än den som utvärderas.

#### 3.5.1 Klinisk effekt

Det kliniska effektmåttet Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE) tillämpas för att estimerar förändringar i patienters motoriska förmåga över tid. I analysen av vuxna patienter med SMA typ 2 och 3 har företaget uppdaterat analysen med data från en studie av Hagenacker et al., 2020 [24], och Kaufmann et al., 2012 [27], se mer information om dessa studier i avsnitt 2.4.4. Den månatliga förändringen i HFMSE, se tabell 22, utgör övergångssannolikheter mellan modellens hälsostadier.

**Tabell 22 Månatlig förändring i motorisk förmåga, vuxna patienter med SMA typ 2 och 3.**

Behandlingsarm	Månatlig förändring i HFMSE (vuxna patienter SMA typ 2 och 3)	Källa
Spinraza	[---] poäng	Hagenacker et al., 2020
Jämförelsearm	[---] poäng	Kaufmann et al., 2012

Företaget har i sin analys av vuxna patienter med SMA typ 2 och 3 även inkommit med två separata analyser där olika antaganden kring långsiktig behandlingseffekt tillämpas:

- I den ena analysen antar företaget att den månatliga behandlingseffekten i HFMSE inte avtar över tid så länge behandling med Spinraza pågår.
- I den andra analysen antar företaget att behandlingseffekten avstannar efter en period på [--] till [-----] för en andel patienter, se tabell 23 nedan för mer information om företagets antaganden i denna analys.

**Tabell 23 Företagets antaganden avseende tidpunkt och andel patienter som uppnår behandlingsplatå.**

Stadie	Månad när behandlingsplatå antas inträffa	Andel patienter som antas uppnå behandlingsplatå
Försämrad (från baslinje)	[---]	[---]
Stabilisering av funktion vid baslinje	[---]	[---]
Liten ökning av HFMSE	[---]	[---]
Moderat ökning av HFMSE	[---]	[---]
Står/går med stöd	[---]	[---]
Står utan stöd	[---]	[---]
Går utan stöd	[---]	[---]
Förlorad typ 2/3a funktion	[---]	[---]

### 3.5.2 Överlevnad

Under en initial studieperiod på 15 månader utgår företaget från studien CHERISH för modellering av överlevnad. Detta är oförändrat från analysen av pediatrika patienter med SMA typ 2 ochinga överlevnadsvinster antas därför under denna period.

I enlighet med det som beskrevs i avsnitt 3.2 avseende analysen av pediatrika patienter med SMA typ 2 tillämpar företaget studien av Zerres et al. för att uppskatta långtidsöverlevnad efter den initiala studieperioden. Företaget analyserar överlevnadsvinster i Spinraza-armen genom att anta att patienter som uppnår hälsostadier typiska för SMA typ 3 har en förbättrad överlevnad. Detta görs genom en justeringsfaktor där 1 innebär att samtliga patienter som uppnått dessa hälsostadier har samma överlevnad som patienter med SMA typ 3, det vill säga samma överlevnad som den generella befolkningen<sup>20</sup>, och 0 innebär samma överlevnad som för patienter med SMA 2, det vill säga överlevnad från studien av Zerres et al. Till skillnad från analysen av pediatrika patienter med SMA typ 2 har företaget ändrat justeringsfaktorn från 0,5 till 1, vilket innebär att samtliga patienter som uppnår motoriska förmågor i enlighet med SMA typ 3 antas följa överlevnad i enlighet med generella befolkningen.

### TLV:s diskussion

Företaget har angett att de inte valt att utveckla en separat modell för vuxna patienter. I stället har modellen för pediatrika patienter med SMA typ 2 tillämpats som grund för företagets inkomna analys av vuxna patienter med SMA typ 2 och 3. TLV har dock identifierat rapporter från myndigheter i andra länder som inkluderar separata analyser av vuxna patienter, se avsnitt 4 för mer information.

<sup>20</sup> Ett flertal studier har visat att patienter med SMA typ 3 har förväntad överlevnad i enlighet med den generella befolkningen, se exempelvis Arnold et al., 2015 [33] och Wang et al., 2007 [34].

Avseende den analys som TLV fått ta del av bedömer TLV att det inte är rimligt att utgå från en modell som utformats för en annan patientpopulation utan att tillämpa mer omfattande justeringar. Modellen inkluderar exempelvis inte en fördelning av patientkohorten vid baslinjen i hälsostadier som anses vara representativa för vuxna patienter med SMA typ 2 och 3. I stället utgår fördelningen av patienter i hälsostadier vid baslinjen från den kliniska studien CHERISH som mestadels inkluderade pediatrika patienter med SMA typ 2, se avsnitt 2.4.3. TLV:s kliniska expert har noterat att majoriteten av patienter med SMA typ 3 som inte får behandling är rullstolsburna vid 30 års ålder och har en livslång funktionsnedsättning.

Modellen inkluderar dessutom ingen prespecificerad fördelning mellan andel patienter som har SMA typ 2 respektive SMA typ 3. Detta innebär att överlevnadskurvan för SMA typ 2 från studien av Zerres et al. tillämpas för samtliga patienter i analysen förutom den andel patienter som uppnår motoriska förmågor motsvarande SMA typ 3. Dessa patienter följer överlevnad i enlighet med den generella befolkningen. Eftersom nästintill enbart patienter i Spinraza-armen antas uppnå motoriska förmågor motsvarande SMA typ 3 över tid medför det att en relativt stor andel patienter i Spinraza-armen följer överlevnad i enlighet med generella befolkningen, samtidigt som att majoriteten i jämförelsearmen följer förväntad överlevnad i enlighet med SMA typ 2. TLV bedömer att detta inte är ett rimligt tillvägagångssätt i en analys som enligt definitionen ska bestå av vuxna patienter som både har SMA typ 2 och SMA typ 3. Det finns därför en stor sannolikhet att överlevnadsvinsterna i företagets analys överskattas.

Slutligen noterar TLV att inga resursutnyttjanden- eller sjukvårdskostnader har anpassats till den vuxna patientpopulationen med SMA typ 2 och 3.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att utan:

- i) en motiverad och modellerad fördelning av patientkohorten i relevanta och kliniskt rimliga hälsostadier vid baslinjen representativa för vuxna patienter med SMA typ 2 och 3
- ii) en motiverad och modellerad fördelning av SMA-typ vid baslinjen som innebär att patientkohorten följer lämpliga överlevnadskurvor i enlighet med det som kan förväntas för respektive patientgrupp
- iii) en uppdatering av resursutnyttjanden och sjukvårdskostnader anpassade till den analyserade patientpopulationen,

blir samtliga resultat förknippade med mycket höga osäkerheter, vilket medför att det inte går att tolka analysutfallet på ett rimligt sätt. Mot bakgrund av detta presenterar TLV enbart resultaten från företagets analys och betonar att dessa resultat bör tolkas med försiktighet eftersom analysen i stort sett bygger på data och förväntad överlevnad för en annan patientpopulation än den som utvärderas.

Som tidigare noterat har företaget i ett sent skede inkommit med två separata analyser av vuxna patienter: en analys avseende vuxna patienter med SMA typ 2 och den andra avseende vuxna patienter med SMA typ 3. TLV presenterar och diskuterar företagets resultat från dessa analyser i avsnitt 3.6.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det inte är rimligt att utgå från en modell som utformats för en annan patientpopulation. Analysen leder till ett utfall som inte går att tolka på ett trovärdigt sätt. Mot bakgrund av detta presenterar TLV inga egna analyser, utan redovisar enbart företagets resultat.

### 3.6 SMA typ 2 och 3, vuxna patienter: Resultat

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där behandlingens effekt på både livslängd och livskvalitet fångas. Nyttan mäts med vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALY). I analyserna jämförs Spinraza som tillägg till bästa understödande vård mot enbart bästa understödande vård.

Företagets viktigaste antaganden redovisas i stycke 3.4.1 och företagets grundscenario redovisas i stycke 3.4.2. Företaget har inte kommit in med några känslighetsanalyser.

TLV bedömer att den inkomna hälsoekonomiska modellen innehåller för stora osäkerheter för att presentera egna analyser.

#### 3.6.1 Antaganden i företagets grundscenario

I företagets grundscenario av vuxna patienter med SMA typ 2 och 3 görs följande antaganden:

- Företaget utgår i sin analys från modellen av pediatrika patienter med SMA typ 2.
- Företaget redovisar två analyser, en exklusive och en inklusive ett antagande om en eventuell behandlingsplata.
- För patienter som når hälsostadier representativa för SMA typ 3 appliceras en justeringsfaktor för överlevnad om 1, vilket innebär att samtliga patienter som uppnår dessa hälsostadier följer förväntad överlevnad motsvarande den generella befolkningen.
- Hälsostadiet död nås med samma sannolikhet från alla övriga hälsostadier.
- Livskvalitetsvikter hämtas från NICE utvärdering av Spinraza.

#### 3.6.2 Företagets grundscenario

Resultatet i företagets analyser redovisas i tabeller 24 och 25 nedan:

**Tabell 24 Resultat i företagets grundscenario, vuxna patienter SMA typ 2 och 3: Inklusive behandlingsplata.**

Kostnad	Spinraza	Bästa understödande vård	Ökning/ minskning
Läkemedel	46 759 263 kr	0 kr	46 759 263 kr
Administreringskostnader	230 834 kr	0 kr	230 834 kr
Sjukvårdskostnader	21 731 016 kr	29 966 512 kr	-8 235 496 kr
Kostnader, totalt	68 721 114 kr	29 966 512 kr	38 754 601 kr
Levnadsår (LY)	22,70	21,39	1,30
QALYs patienter	14,41	8,03	6,37
<b>Kostnad per vunnet QALY för Spinraza</b>			<b>6 081 681 kr</b>

**Tabell 25 Resultat i företagets grundscenario, vuxna patienter SMA typ 2 och 3: Exklusive behandlingsplata.**

Kostnad	Spinraza	Bästa understödande vård	Ökning/ minskning
Läkemedel	47 873 674 kr	0 kr	47 873 674 kr
Administreringskostnader	236 336 kr	0 kr	236 336 kr
Sjukvårdskostnader	19 722 585 kr	29 966 512 kr	-10 243 928 kr
Kostnader, totalt	67 832 595 kr	29 966 512 kr	37 866 082 kr
Levnadsår (LY)	23,16	21,39	1,77
QALYs patienter	15,19	8,03	7,16
<b>Kostnad per vunnet QALY för Spinraza</b>			<b>5 290 195 kr</b>



### 3.6.3 Företagets kompletterande analyser av vuxna patienter med SMA typ 2 och 3

Företaget har i ett sent skede inkommit med två separata analyser av vuxna patienter. En analys avser vuxna patienter med SMA typ 2 och den andra avser vuxna patienter med SMA typ 3. Företaget inkom med analyserna i samband med TLV:s kommentarer avseende de osäkerheter som upptäckts i det inkomna underlaget. Analyserna ska enligt företaget ersätta tidigare inkomna analyser av vuxna patienter med SMA typ 2 och 3.

Företagets kompletterande analys av SMA typ 2 skiljer sig på följande sätt från analyserna som presenteras avsnitt 3.6.2 ovan:

- Företaget har justerat förändringar i HFMSE-poäng per cykel enligt följande:
  - Förbättring per cykel i Spinraza-armen: [----] poäng förbättring per cykel baserat på en subgruppsanalys i studien av Hagenacker et al. [24] i stället för [----] poäng per cykel.
  - Försämring per cykel i jämförelsearmen: [----] poäng försämring per cykel baserat på en subgruppsanalys i studien av Coratti et al. [23] i stället för [----] poäng per cykel.
- Andel patienter som avbryter behandling har justerats.
- Behandlingsplatå antas inträffa efter [----] månader i samtliga hälsostadier
- Ålder vid behandlingsstart har justerats från 36 år till 33 år baserat på Hagenacker et al.
- Andelen kvinnor i analysen har justerats från 53 till 39 procent baserat på Hagenacker et al.

Resultaten från företagets kompletterande analys av vuxna patienter med SMA typ 2 presenteras i tabellen nedan.

**Tabell 26 Resultat i företagets kompletterande analys – vuxna patienter SMA typ 2.**

Kostnad	Spinraza	Bästa understödande vård	Ökning/ minskning
Läkemedel	42 595 820 kr	0 kr	42 595 820 kr
Administreringskostnader	210 281 kr	0 kr	210 281 kr
Sjukvårdskostnader	25 124 518 kr	30 689 348 kr	-5 564 830 kr
Kostnader, totalt	67 930 619 kr	30 689 348 kr	37 241 270 kr
Levnadsår (LY)	22,15	21,25	0,90
QALYs patienter	12,96	6,06	6,90
Kostnad per vunnet levnadsår			41 417 137 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Spinraza</b>			<b>5 399 594 kr</b>

Resultaten från företagets kompletterande analys av vuxna patienter med SMA typ 3 presenteras i tabell 27 nedan. TLV beskriver inte i detalj på vilket sätt den kompletterande analysen av vuxna patienter med SMA typ 3 skiljer sig från analyserna som presenteras i avsnitt 3.6.2 ovan. Detta eftersom den kompletterande analysen är relativt omfattande och företaget inkom med analysen i ett sent skede. TLV diskuterar dock utfallet i företagets analys i ett diskussionsavsnitt som presenteras nedan.



**Tabell 27 Resultat i företagets kompletterande analys – vuxna patienter SMA typ 3.**

Kostnad	Spinraza	Bästa understödande vård	Ökning/ minskning
Läkemedel	42 364 177 kr	0 kr	42 364 177 kr
Administreringskostnader	209 137 kr	0 kr	209 137 kr
Sjukvårdskostnader	10 889 458 kr	16 633 031 kr	-5 743 573 kr
Kostnader, totalt	53 462 772 kr	16 633 031 kr	36 829 741 kr
Levnadsår (LY)	16,89	13,14	3,75
QALYs patienter	12,42	8,18	4,24
Kostnad per vunnet levnadsår			9 831 727 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Spinraza</b>			<b>8 680 524 kr</b>

**TLV:s diskussion**

Eftersom företaget i ett sent skede inkommit med uppdaterade analyser har TLV inte inom ramen för ärendet utrett dessa i detalj. Nedan diskuterar TLV validiteten av resultaten i företagets kompletterande analyser.

*Företagets kompletterande analys av SMA typ 2*

TLV anser att företagets uppdaterade tillvägagångssätt, det vill säga att inkomma med separata analyser av vuxna patienter med SMA typ 2 och SMA typ 3, kan vara mer rimligt jämfört med att analysera båda grupper tillsammans. Detta eftersom sjukdomsbilderna av SMA typ 2 respektive SMA typ 3 är relativt heterogena. Patienter med SMA typ 2 har exempelvis en kraftigt förkortad förväntad överlevnad, medan patienter med SMA typ 3 har en förväntad överlevnad i enlighet med den generella befolkningen. Dessutom uppnår patienter med SMA typ 2 inte samma motoriska förmågor som patienter med SMA typ 3. För båda patientgrupper är dock sjukdomen fortskridande och det främsta behandlingsmålet är att bromsa sjukdomsprogressionen.

Eftersom den kompletterande analysen av vuxna patienter med SMA typ 2 fortfarande baseras på modellen av pediatrika patienter med SMA typ 2 anser dock TLV att företagets fördelning i hälsostadier vid baslinjen samt modellering av överlevnad är orimlig. Nedan redovisar TLV företagets resultat gällande överlevnad. För referens har TLV även inkluderat en överlevnadskurva av naturalförloppet för patienter med SMA typ 2 i enlighet med studien av Zerres et al. (lila kurvan i figur 16).

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighet och sekretesslagen (2009:400)

**Figur 16 Utfall av överlevnad i företagets kompletterande analys av SMA typ 2. TLV har även inkluderat en kurva som motsvarar naturalförloppet av SMA typ 2 baserat på studien av Zerres et al.**

Enligt företaget har ålder vid modellstart justerats till 33 år. Trots detta antas 30 respektive 40 procent av patienterna vara vid liv vid 80 års ålder i jämförelsearmen och Spinraza-armen, se figur 16 ovan. TLV anser att detta inte är ett kliniskt rimligt utfall för patienter med SMA typ 2. Överlevnad i jämförelsearmen torde rimligtvis följa naturalförloppet av SMA typ 2.

TLV anser att det är en utmaning att estimeras hur de hälsoekonomiska resultaten eventuellt skulle påverkas ifall progression i motoriska förmågor samt överlevnad skulle modelleras på ett rimligare sätt. TLV:s kliniska expert har noterat att en andel vuxna patienter som påbörjat behandling med Spinraza inte enbart avstannat i sjukdomsprogressionen utan även visat förbättringar i motoriska förmågor. Expertens konstaterande stämmer även överens med det som upptäckts i nyare publikationer av vuxna patienter som påbörjat behandling med Spinraza, se avsnitt 2.4.4. Samtidigt är det svårt att estimeras varaktigheten av effekten samt hur rimligt det är att översätta den eventuella utvecklingen i motoriska förmågor till vunna levnadsår i framtiden. TLV har inom ramen för ärendet inte fått ta del av en analys som genererar kliniskt trovärdiga resultat.

TLV har tagit fram ett scenario där den förväntade överlevnaden i analysen har justerats till naturalförloppet för SMA typ 2. Resultat från denna analys sammanfattas i bilaga 4 och bör tolkas med stor försiktighet då ett flertal parametrar i analysen baseras på en pediatrik patientpopulation från den kliniska studien CHERISH. Dessutom har övriga parametrar och antaganden i företagets analys, exempelvis avseende den kliniska påverkan på motoriska förmågor över tid, inte undersökts.

#### *Företagets kompletterande analys av SMA typ 3*

TLV noterar som tidigare att ett flertal studier har visat att patienter med SMA typ 3 har en förväntad överlevnad i enlighet med den för generella befolkningen, se exempelvis Arnold et al., 2015 [33] och Wang et al., 2007 [34]. Trots detta har företaget modellerat en överlevnadsvinst i Spinraza-armen i sin kompletterande analys av vuxna patienter med SMA typ 3, se figur 17 nedan. TLV anser att detta är ett orimligt antagande eftersom patienter med SMA typ 3 har en förväntad överlevnad i enlighet med generella befolkningen.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighet och sekretesslagen (2009:400)

**Figur 17 Utfall av överlevnad i företags kompletterande analys av vuxna patienter med SMA typ 3. TLV har även inkluderat en kurva som motsvarar överlevnad för den generella befolkningen.**

TLV har i illustrativt syfte inkluderat en överlevnadskurva motsvarande överlevnad hos den generella befolkningen i figuren ovan vilket representeras av den lila kurvan (överst). Vid en jämförelse syns det att överlevnad i behandlingsarmarna har kraftigt underskattats i den kompletterande analysen. Eftersom patienter med SMA typ 3 har en förväntad överlevnad i enlighet med generella befolkningen torde båda behandlingsarmar följa överlevnad likt den lila kurvan. Samtliga patienter i jämförelsearmen antas exempelvis ha avlidit vid 70-års ålder, vilket inte överensstämmer med den förväntade överlevnaden för generella befolkningen.

TLV anser att en rimligare modellering av SMA typ 3 inte skulle inkludera en påverkan på överlevnad, utan snarare behandlingens påverkan på sjukdomsförloppet gällande utveckling i motoriska förmågor över tid. Förutsatt att ingen överlevnadsvinst antas i företags kompletterande analys ökar kostnaden per vunnet QALY med cirka 200 procent.

TLV anser att det inte går, baserat på företags inkomna analys, att göra en rimlig uppskattning av hur resultaten eventuellt skulle påverkas ifall progressionen i motoriska förmågor samt överlevnad skulle modelleras på ett rimligare sätt. Sammantaget anser dock TLV att kostnaden per vunnet QALY underskattas betydligt i företags kompletterande analys. Detta eftersom företaget inkluderar överlevnadsvinster i Spinraza-armen samtidigt som den totala överlevnaden i båda behandlingsarmar underskattas.

TLV har tagit fram ett scenario där den förväntade överlevnaden har justerats till den för generella befolkningen och överlevnadsvinster i Spinraza-armen har exkluderats. Resultaten från denna analys sammanfattas i bilaga 4 och bör tolkas med stor försiktighet eftersom övriga parametrar och antaganden i företags analys, exempelvis avseende den kliniska påverkan på motoriska förmågor över tid, inte har undersökts på detaljnivå.

## 4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

TLV har identifierat ett antal utredningsrapporter från HTA-myndigheter<sup>21</sup> i andra länder. Sammanfattande information från dessa rapporter beskrivs nedan.

### **NICE**<sup>22</sup> (Storbritannien):

I juli 2019 rekommenderade NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) Spinraza som ett behandlingsalternativ för presymptomatiska patienter, samt en andel patienter med SMA typ 1, 2 eller 3. Behandling med Spinraza rekommenderades inte för patienter med SMA typ 3 som hade förlorat sin gångförmåga.

I maj 2021 utökade NICE sin rekommendation för att även omfatta patienter med SMA typ 3 som har förlorat gångförmågan. NICE konstaterade i sin uppdaterade rekommendation att stabilisering av motoriska förmågor, snarare än enbart förbättringar i motoriska förmågor, är ett kliniskt relevant utfall för patienter med SMA typ 3. I sin utredning hänvisade NICE till resultaten i studien av Maggi et al., 2020 [26] som tyder på en stabilisering i sjukdomsprogression.

Den utökade rekommendationen från NICE baserades inte på en hälsoekonomisk analys utan enbart på en klinisk utvärdering. NICE presenterade därför inga hälsoekonomiska resultat i sin rapport. NICE har dock för avsikt att omvärdera Spinraza utifrån sina uppdaterade rekommendationer, både avseende kliniska och hälsoekonomiska aspekter. Mot bakgrund av detta har NICE konstaterat att företaget behöver bevisa att Spinraza är ett kliniskt- samt kostnads-effektivt behandlingsalternativ hos samtliga patientgrupper som idag rekommenderas behandling.

### **PBS**<sup>23</sup> (Australien):

I mars 2022 tog PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) emot en begäran om att utöka rekommendationen av Spinraza för att även omfatta vuxna patienter med SMA äldre än 18 år som har fått symtomdebut innan 19 års ålder. Företaget skickade därför in en hälsoekonomisk analys av vuxna SMA typ 3 patienter över 18 år. Den effektdata som tillämpades i den hälsoekonomiska analysen baserades på studien av Maggi et al., 2020 [26], och fördelning av patienter i hälsostadier vid baslinje baserades på en studie av Wadman et al., 2017 [35]. I bilaga 5 återfinns en figur av fördelning och utveckling i hälsostadier över tid som publicerades i rapporten. I analysen antogs inga överlevnadsvinster och den totala QALY-vinsten i Spinraza-armen uppskattades till cirka 1,09 vunna QALYs jämfört med enbart bästa understödjande vård.

PBAC<sup>24</sup> noterade att företagets analys inte baserades på vuxna patienter med SMA typ 2 och att det sannolikt ledde till en underskattning i kostnaden per vunnet QALY. Detta eftersom patienter med typ 2 SMA sannolikt skulle påbörja behandling i hälsostadier med lägre livskvalitet, vilket eventuellt begränsar den potentiella QALY-vinsten.

I rapporten noterar PBAC att kostnaden per vunnet QALY är högre för vuxna patienter jämfört med pediatrika patienter. Det noteras även att med tanke på den begränsade kliniska data som finns för Spinraza hos vuxna patienter är den hälsoekonomiska analysen förknippad med stora osäkerheter. PBAC ansåg därför att en betydande prissänkning skulle krävas för att hantera osäkerheten kring omfattningen och varaktigheten av den kliniska nyttan hos vuxna patienter, samt att en eventuell prissänkning bör återspegla skillnaden i den observerade behandlingsnyttan mellan vuxna och pediatrika patienter.

Trots osäkerheterna i underlaget rekommenderade PBAC Spinraza för behandling av vuxna patienter över 18 år med symptomdebut före 19 års ålder (främst SMA typ 2 och 3).

<sup>21</sup> HTA: Health Technology Assessment.

<sup>22</sup> nice.org.uk/guidance/ta588

<sup>23</sup> pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/nusinersen-psd-march-2022.pdf

<sup>24</sup> Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: En utvärderande nämnd i Australien.

Rekommendationerna är dock villkorade för att säkerställa att enbart vuxna patienter som mest sannolikt kommer att dra nytta av behandlingen får behandling. Exempelvis måste patienter ha upplevt minst två definierade symtom av SMA innan 19 års ålder. PBAC noterade även att företaget föreslog en avsevärd prissänkning hos vuxna patienter samt ett riskdelningsavtal som skulle ta hänsyn till antalet behandlade patienter samt antalet patienter som faktiskt svarar på behandling.

#### **CADTH<sup>25</sup> (Kanada):**

CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) i Kanada publicerade en uppdaterad rapport om Spinraza i augusti 2022. Syftet var att omvärdera användningen av Spinraza hos vuxna patienter med SMA typ 2 eller 3, oavsett status på gångförmåga, för att eventuellt utöka rekommendationerna till att även omfatta vuxna patienter. CADTH utvärderade därför ett kliniskt och hälsoekonomiskt underlag som företaget hade skickat in.

Avseende det kliniska underlaget noterade CADTH att inga randomiserade kliniska prövningar som utvärderar effekten eller säkerheten av Spinraza hos behandlingsnaiva vuxna patienter med SMA typ 2 eller typ 3 har utförts. Resultat från fyra observationsstudier tyder dock på att behandling med Spinraza kan förbättra eller leda till att patienter bibehåller sina motoriska förmågor. Sammanfattningsvis och mot bakgrund av studiernas begränsningar bedömde dock CADTH att det inte var möjligt att dra slutsatsen att de observerade förbättringarna eller upprätthållandet av motoriska förmågor var ett resultat av behandling med Spinraza.

CADTH bedömde att företagets hälsoekonomiska analys var förknippad med ett flertal osäkerheter. Exempelvis noterade CADTH att företagets hälsoekonomiska modell inte fångar alla aspekter av SMA hos vuxna patienter, samt att den inkomna modellen inkluderar tekniska begränsningar som genererar resultat som saknar validitet. Mot bakgrund av de identifierade osäkerheterna i det hälsoekonomiska underlaget tog CADTH inte fram egna analyser.

I rapporten noterar CADTH att det finns ett behov av behandlingar hos vuxna patienter med SMA typ 2 och typ 3 som stabiliserar sjukdomsprogressionen, förbättrar utveckling i motoriska förmågor, samt har en positiv påverkan på hälsorelaterad livskvalitet. CADTH drar dock slutsatsen att det inkomna underlaget inte visar att behandling med Spinraza skulle hjälpa patienter att uppnå dessa behandlingsmål. Sammanfattningsvis och mot bakgrund av osäkerheterna rekommenderar CADTH att patienter med SMA typ 2 och 3 äldre än 18 år inte påbörjar behandling med Spinraza, oavsett status på gångförmåga.

#### **Medicinrådet<sup>26</sup> (Danmark):**

Medicinrådet i Danmark godkände den 31 augusti 2023 en läkemedelsrekommendation för SMA som ersätter den tidigare rekommendationen av Spinraza. Medicinrådet rekommenderar nu Spinraza för patienter upp till 25 års ålder baserat på fastställda start- och stoppkriterier. De uppdaterade rekommendationerna beskrivs nedan:

##### **Barn med SMA typ 2 och 3 (6–17 år)**

- Denna patientgrupp omfattas inte av Medicinrådets tidigare rekommendationer för Spinraza. Medicinrådet bedömer nu, utifrån ny evidens och reducerat pris, att Spinraza kan rekommenderas till barn och unga med SMA typ 2 och 3.

##### **Vuxna med SMA typ 2 och 3 (18–25 år)**

- Denna patientgrupp omfattas inte av Medicinrådets tidigare rekommendationer för Spinraza. Medicinrådet bedömer, utifrån ny evidens och sänkta priser, att Spinraza kan rekommenderas för vuxna upp till 25 år som uppfyller Medicinrådets kriterier för att påbörja behandling.

<sup>25</sup> [cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0713-Spinraza-Reassessment.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0713-Spinraza-Reassessment.pdf)

<sup>26</sup> [medicinraadet.dk/media/cepmvign/medicinr%C3%A5dets-1%C3%A6gemiddelrekommendation-og-behandlingsvejledning-vedr-1%C3%A6gemidler-til-spinal-muskelatrofi-vers-1-1.pdf](https://medicinraadet.dk/media/cepmvign/medicinr%C3%A5dets-1%C3%A6gemiddelrekommendation-og-behandlingsvejledning-vedr-1%C3%A6gemidler-til-spinal-muskelatrofi-vers-1-1.pdf)

Vuxna med SMA typ 2 och 3 (över 25 år)

- Medicinrådet rekommenderar fortfarande inte att behandling kan påbörjas hos vuxna patienter över 25 år. Detta eftersom beviset för klinisk effekt hos vuxna patienter är svagt och det erbjudna priset är fortfarande mycket högt.

#### **Sykehusinnkjøp<sup>27</sup> (Norge):**

I maj 2021 utökade Sykehusinnkjøp i Norge sin rekommendation för att även omfatta vuxna patienter med SMA typ 3. Den utökade rekommendationen baserades inte på en hälsoekonomisk analys av Spinraza utan på en klinisk utvärdering. I avsaknad av en hälsoekonomisk analys av vuxna patienter hänvisade Sykehusinnkjøp till norska läkemedelsverkets utredning av Evrysdi för behandling av vuxna patienter med SMA och barn med SMA typ 3b. I utredningen av Evrysdi noterar norska läkemedelsverket att det finns stora osäkerheter kopplade till resultatet av den hälsoekonomiska analysen, bland annat eftersom det är en kort uppföljningstid och att en liten andel vuxna patienter ingår i studien som ligger bakom analysen.

Sykehusinnkjøp noterar i sin utökade rekommendation att en alternativ avtalskonstruktion, nämligen en utfallsbaserad avtalskonstruktion, ligger till grund för överenskommelsen. Detta mot bakgrund av det höga priset och osäkerheter avseende effekt och långtidseffekt av behandling med Spinraza hos vuxna patienter. Det är även en förutsättning i rekommendationen att baslinjemätningar av motorisk förmåga och andningsfunktion ska utföras hos patienter innan behandlingsstart.

#### **Palveluvalikoima<sup>28</sup> (Finland):**

I Finland rekommenderas Spinraza för behandling av pediatrika patienter med SMA typ 1 och SMA typ 2 förutsatt att sjukdomen har bekräftats av genetiska tester samt att patienter inte är i behov av permanent andningsstöd. Patienter kan även fortsätta behandling efter 18 års ålder förutsatt att ett antal kriterier för fortsatt behandling är uppfyllda.

Behandling med Spinraza rekommenderas enbart för patienter med SMA typ 3 under 18 års ålder, även detta förutsatt att ett antal kriterier är uppfyllda. Exempelvis behöver symtom ha börjat i barndomen och sjukdomen ska ha bekräftats av genetiska tester. Dessutom ska sjukdomsförloppet fortskrida snabbt genom en minskning av minst tre HFMS-poäng per år. Effektiviteten måste även utvärderas efter att patienter har stått på behandling i ett år. I rekommendationen noteras det slutligen att en mycket betydande prissänkning krävs jämfört med nuvarande pris.

---

<sup>27</sup> nyemetoder.no/Documents/Prisnotater/ID2020\_031%20Nusinerseeni\_Spinraza\_SMA%20ovoksne\_prisnotat\_offentlig\_v2\_revidert.pdf i

<sup>28</sup> palveluvalikoima.fi/documents/1237350/109057115/Nusinerseeni+suositus+hyv%C3%A4ksyty+040222\_fin+090222.pdf/bcd4a75a-955c-2d42-068e-572dc4c4b0c3/Nusinerseeni+suositus+hyv%C3%A4ksyty+040222\_fin+090222.pdf?t=1644421719696

## 5 Referenser

---

- [1] Produktresumé Spinraza, 2017 (uppdaterad 01/2022).
- [2] Socialstyrelsen, "Spinal muskelatrofi," 2022.
- [3] Nätverket för spinal muskelatrofi, "Behandling," 2018.
- [4] NT-rådet, "Evrysdi (risdiplam), Spinraza (nusinersen) och Zolgensma (onasemnogen-abeparvovek) vid 5q spinal muskelatrofi," 2023.
- [5] Medicinrådet, "Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til spinal muskelatrofi," 2022.
- [6] R. S. Finkel *et al.*, "Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy," *N Engl J Med*, vol. 377, no. 18, pp. 1723-1732, Nov 2 2017.
- [7] E. Mercuri *et al.*, "Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy," *N Engl J Med*, vol. 378, no. 7, pp. 625-635, Feb 15 2018.
- [8] M. Tulinius, Castro, D., Finkel, R. S., Farrar, M. A., Krossschell, K. J., et al. (2022). Long-term safety and efficacy of nusinersen in infantile-onset spinal muscular atrophy: 5-year interim from SHINE. Poster SMA Europe 2002.
- [9] A. Berglund, S. Berko, E. Lampa, and T. Sejersen, "Survival in patients diagnosed with SMA at less than 24 months of age in a population-based setting before, during and after introduction of nusinersen therapy. Experience from Sweden," *Eur J Paediatr Neurol*, vol. 40, pp. 57-60, Sep 2022.
- [10] R. de Holanda Mendonca, G. Jorge Polido, M. Ciro, D. Jorge Fontoura Solla, U. Conti Reed, and E. Zanoteli, "Clinical Outcomes in Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 Treated with Nusinersen," *J Neuromuscul Dis*, vol. 8, no. 2, pp. 217-224, 2021.
- [11] S. De Lucia, Phelep, A., Seferian, A., Foyer, P., Walther-Louvier, U., Durigneux, J., ... & Boespflug, O. (2020). "SMA-CLINICAL: P. 85 Evolution at 18 months of SMA type 1 patients treated with nusinersen," *Neuromuscular Disorders*, 30, S72., 2020.
- [12] M. Lavie *et al.*, "Nusinersen for spinal muscular atrophy type 1: Real-world respiratory experience," *Pediatr Pulmonol*, vol. 56, no. 1, pp. 291-298, Jan 2021.
- [13] M. Lavie *et al.*, "Nonrespiratory complications of nusinersen-treated spinal muscular atrophy type 1 patients," *Pediatr Pulmonol*, vol. 57, no. 3, pp. 686-694, Mar 2022.
- [14] S. Modrzejewska *et al.*, "Nusinersen treatment of Spinal Muscular Atrophy Type 1 - results of expanded access programme in Poland," *Neurol Neurochir Pol*, vol. 55, no. 3, pp. 289-294, 2021.
- [15] M. Pane *et al.*, "Type I SMA "new natural history": long-term data in nusinersen-treated patients," *Ann Clin Transl Neurol*, vol. 8, no. 3, pp. 548-557, Mar 2021.
- [16] T. Crawford, Ryan, M., Kirschner, J., Finkel, R., Swoboda, K., De Vivo, D., ... & Farwell, W., "SMA-THERAPY: P. 268 Nusinersen effect in infants who initiate treatment in a presymptomatic stage of SMA: NURTURE results," *Neuromuscular Disorders*, 30, S125, 2020.
- [17] G. Coratti *et al.*, "Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis," *Orphanet J Rare Dis*, vol. 16, no. 1, p. 430, Oct 13 2021.
- [18] G. Coratti *et al.*, "Age related treatment effect in type II Spinal Muscular Atrophy pediatric patients treated with nusinersen," *Neuromuscul Disord*, vol. 31, no. 7, pp. 596-602, Jul 2021.
- [19] R. H. Mendonca *et al.*, "Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience," *J Neuromuscul Dis*, vol. 8, no. 1, pp. 101-108, 2021.
- [20] M. Pane *et al.*, "Nusinersen efficacy data for 24-month in type 2 and 3 spinal muscular atrophy," *Ann Clin Transl Neurol*, vol. 9, no. 3, pp. 404-409, Mar 2022.
- [21] M. C. Pera *et al.*, "Nusinersen in pediatric and adult patients with type III spinal muscular atrophy," *Ann Clin Transl Neurol*, vol. 8, no. 8, pp. 1622-1634, Aug 2021.
- [22] J. F. Vazquez-Costa *et al.*, "Nusinersen in adult patients with 5q spinal muscular atrophy: A multicenter observational cohorts' study," *Eur J Neurol*, vol. 29, no. 11, pp. 3337-3346, Nov 2022.

- [23] G. Coratti *et al.*, "Clinical Variability in Spinal Muscular Atrophy Type III," *Ann Neurol*, vol. 88, no. 6, pp. 1109-1117, Dec 2020.
- [24] T. Hagenacker *et al.*, "Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study," *Lancet Neurol*, vol. 19, no. 4, pp. 317-325, Apr 2020.
- [25] A. Lusakowska *et al.*, "Long-term nusinersen treatment across a wide spectrum of spinal muscular atrophy severity: a real-world experience," *Orphanet J Rare Dis*, vol. 18, no. 1, p. 230, Aug 4 2023.
- [26] L. Maggi *et al.*, "Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 91, no. 11, pp. 1166-1174, Nov 2020.
- [27] P. Kaufmann *et al.*, "Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3," *Neurology*, vol. 79, no. 18, pp. 1889-97, Oct 30 2012.
- [28] C. Gregoretto *et al.*, "Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1," *Pediatrics*, vol. 131, no. 5, pp. e1509-14, May 2013.
- [29] A. R. Jones *et al.*, "Health utility decreases with increasing clinical stage in amyotrophic lateral sclerosis," *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, vol. 15, no. 3-4, pp. 285-91, Jun 2014.
- [30] K. Zerres, S. Rudnik-Schoneborn, E. Forrest, A. Lusakowska, J. Borkowska, and I. Hausmanowa-Petrusewicz, "A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients," *J Neurol Sci*, vol. 146, no. 1, pp. 67-72, Feb 27 1997.
- [31] K. Burstrom, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D," *Qual Life Res*, vol. 10, no. 7, pp. 621-35, 2001.
- [32] L. Belter, R. Cruz, and J. Jarecki, "Quality of life data for individuals affected by spinal muscular atrophy: a baseline dataset from the Cure SMA Community Update Survey," *Orphanet J Rare Dis*, vol. 15, no. 1, p. 217, Aug 24 2020.
- [33] W. D. Arnold, D. Kassar, and J. T. Kissel, "Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era," *Muscle Nerve*, vol. 51, no. 2, pp. 157-67, Feb 2015.
- [34] C. H. Wang *et al.*, "Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy," *J Child Neurol*, vol. 22, no. 8, pp. 1027-49, Aug 2007.
- [35] R. I. Wadman *et al.*, "Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 88, no. 4, pp. 365-367, Apr 2017.
- [36] K. Zerres and S. Rudnik-Schoneborn, "Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications," *Arch Neurol*, vol. 52, no. 5, pp. 518-23, May 1995.
- [37] B. S. Russman, C. R. Buncher, M. White, F. J. Samaha, and S. T. Iannaccone, "Function changes in spinal muscular atrophy II and III. The DCN/SMA Group," *Neurology*, vol. 47, no. 4, pp. 973-6, Oct 1996.
- [38] X. Ge, J. Bai, Y. Lu, Y. Qu, and F. Song, "The natural history of infant spinal muscular atrophy in China: a study of 237 patients," *J Child Neurol*, vol. 27, no. 4, pp. 471-7, Apr 2012.



## Bilagor

---

### 5.1 Bilaga 1 – Detaljerad beskrivning av utfallsmått

Nedan redovisas detaljerat de utfallsmått som används i nusinersenstudierna. Informationen är hämtad från företagets handlingar.

Endpoint	Description	Patient Population
Motor Milestones (HINE Section 2)	<ul style="list-style-type: none"><li>Measures functional ability and achievement of motor milestones.</li><li>Consists of three sections:<ul style="list-style-type: none"><li>Neurological examination (postures, cranial nerve function, reflexes, tone, and movements)</li><li><b>Development of motor function (head control, sitting, voluntary grasping, rolling, crawling, and walking)</b></li><li>State of behavior (consciousness, social orientation, and emotional state)</li></ul></li><li>The overall score ranges from 0-78.</li><li>At 9 or 12 months, the scores <math>\geq 73</math> are regarded as optimal. Healthy-term infants should have a median score <math>\geq 67</math> at 3 months and <math>\geq 70</math> at 6 months.</li></ul>	Presymptomatic and infantile onset
Motor Milestones (WHO criteria)	<ul style="list-style-type: none"><li>Evaluates windows of achievement for 6 gross motor milestones (sitting without support, standing with assistance, hands-and-knees crawling, walking with assistance, standing alone, and walking alone) that are expected to be attained by 24 months of age in healthy children.</li></ul>	Presymptomatic and later onset
CHOP INTEND	<ul style="list-style-type: none"><li>Measures motor function via 16 different items, which capture neck, trunk, proximal, and distal limb strength.</li><li>Scored from 0 (least function) to 4 (most function) for each of the 16 items.</li><li>Validated as part of a multicenter natural-history study and found to reflect measures of disease severity such as number of <i>SMN2</i> copies and respiratory support needed.</li></ul>	Presymptomatic and infantile onset

HFMSSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Expanded version of the original 20-item HFMS that incorporates 13 items from the Gross Motor Function Measure assessment.</li> <li>Consists of 33 items investigating the child's ability to perform various activities. Each activity (item) is scored on a 3-point system, with a score of 2 for "performs without modification," 1 for "performs with modification/adaptation," and 0 for "unable to perform."</li> <li>The total score can range from 0 (if all the activities failed) to 66 (if all the activities are achieved).</li> <li>A clinically meaningful change was estimated to be a 3-point change in the modified HFMS at 6 months in a multicenter phase 2 trial of L-carnitine and valproic acid in patients with SMA Type II or III.</li> </ul>	Later onset (Types II and III)
ULM	<ul style="list-style-type: none"> <li>An outcome measure specifically developed to assess upper limb functional abilities in patients with SMA, including young children and patients with severe contractures in the lower limbs, in whom the possibility to detect functional changes, such as rolling or long sitting, is limited.</li> <li>Consists of 9 upper limb performance items that are reflective of activities of daily living (e.g., raise a can to mouth as if drinking, take a coin and place it in a box, and remove the lid of a container).</li> <li>The total score ranges from 0-18, with higher scores indicating greater functional abilities. An increase of <math>\geq 2</math> in the ULM is considered to represent a clinically meaningful improvement [57].</li> <li>Quickly administered and has been evaluated in patients with SMA from 30 months to 27 years of age.</li> </ul>	Later onset (Types II and III; nonambulatory patients only)
Revise ULM	<ul style="list-style-type: none"> <li>Revised version of the ULM</li> <li>Consists of 20 upper limb performance items</li> </ul>	Later onset (Types II and III; nonambulatory patients only)
6MWT	<ul style="list-style-type: none"> <li>An objective evaluation of functional exercise capacity that measures the maximum distance a person can walk in 6 minutes over a 25-meter linear course.</li> <li>Detects physiological fatigue in ambulatory patients with SMA as demonstrated by a 17% decrease in gait velocity from the first minute to the last.</li> <li>Has been used in assessment of function and has been accepted by regulatory agencies as a clinically meaningful endpoint in other neurologic disorders.</li> <li>Has been found to be reliable in other pediatric disorders and in healthy children. Demonstrates good test-retest reliability and is sensitive to change.</li> </ul>	Later onset (Types II and III; ambulatory patients only)

6MWT = 6-Minute Walk Test; CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HFMS = Hammersmith Functional Motor Scale; HFMSSE = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination; SMA = spinal muscular atrophy; SMN = survival of motor neuron; ULM = Upper Limb Module; WHO = World Health Organization.

## 5.2 Bilaga 2 – Alternativa livskvalitetsvikter

Nedan redovisas livskvalitetsvikter från en studie av Belter et al., 2020 [32]. Observera att hälsostadierna i studien av Belter et al. inte motsvarar exakt samma hälsostadier som återfinns i företagets hälsoekonomiska analyser av Spinraza.

Tabell B2a Livskvalitetsvikter av Belter et al., 2020.

Hälsostadie	Livskvalitet		
	SMA typ 1	SMA typ 2	SMA typ 3
Sitter ej	0,06	0,12	0,14
Sittare	0,11	0,26	0,23
Går med stöd	Ej applicerbart	0,44	0,35
Går utan stöd	Ej applicerbart	0,58	0,64

### 5.3 Bilaga 3 – Överlevnad och utveckling mellan hälsostadier: SMA typ 1

TLV har tagit fram överlevnadskurvor baserat på utfallet i TLV:s scenarioanalys 1 som presenteras i avsnitt 3.2.4 av patienter med SMA typ 1. Kurvorna redovisas i figuren nedan.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighet och sekretesslagen (2009:400)

**Figur B3a Överlevnadskurvor i TLV:s scenarioanalys 1 av patienter med SMA typ 1.**

TLV har även tagit fram en figur som redovisar patienters fördelning i hälsostader över tid baserat på utfallet i TLV:s scenarioanalys 1 som presenteras i avsnitt 3.2.4 av patienter med SMA typ 1.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighet och sekretesslagen (2009:400)

**Figur B3b Utveckling mellan hälsostadier i TLV:s scenarioanalys 1 av patienter med SMA typ 1**

## 5.4 Bilaga 4 – Alternativa scenarier: Vuxna patienter SMA typ 2 och 3

Företaget inkom i sent skede med kompletterande analyser av vuxna patienter med SMA typ 2 respektive typ 3. TLV har inte granskat de kompletterande analyser på detaljnivå. TLV har däremot identifierat ett flertal osäkerheter i företagets kompletterande analys, främst avseende den modellerade överlevnaden. Nedan presenteras företagets analyser med korrigerade antaganden avseende överlevnad. TLV noterar därför att analyserna sannolikt inkluderar övriga osäkerheter som inte justerats. Exempel på osäkerheter som eventuellt kvarstår i analyserna som presenteras inkluderar:

- Fördelning i hälsostadier vid baslinjen
- Utveckling i motoriska förmågor avseende eventuella förbättringar, bromsad sjukdomsprogression, eller avtagande effekt över tid
- Definitionen av ett antal hälsostadier i modellen
- Livskvalitetsvikter
- Kostnadsposter för respektive stadie
- Avbrottsfrekvens
- Eventuella överlevnadsvinster i analysen av SMA typ 2

### *Företagets kompletterande analys av vuxna patienter med SMA typ 2 (justerad)*

TLV har justerat företagets antaganden avseende överlevnad i analysen. TLV presenterar resultaten i tabell B4a, överlevnadskurvor i analysen i figur B4a, utveckling mellan hälsostadier över tid i figur B4b, och kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer i figur B4c. TLV betonar att mot bakgrund av övriga osäkerheter, speciellt avseende den eventuella progressionen i motoriska förmågor över tid, finns det en stor sannolikhet att kostnaden per vunnet QALY har underskattats i analysen.

**Tabell B4a Resultat i företagets kompletterande analys av vuxna patienter med SMA typ 2 inklusive justerad överlevnad.**

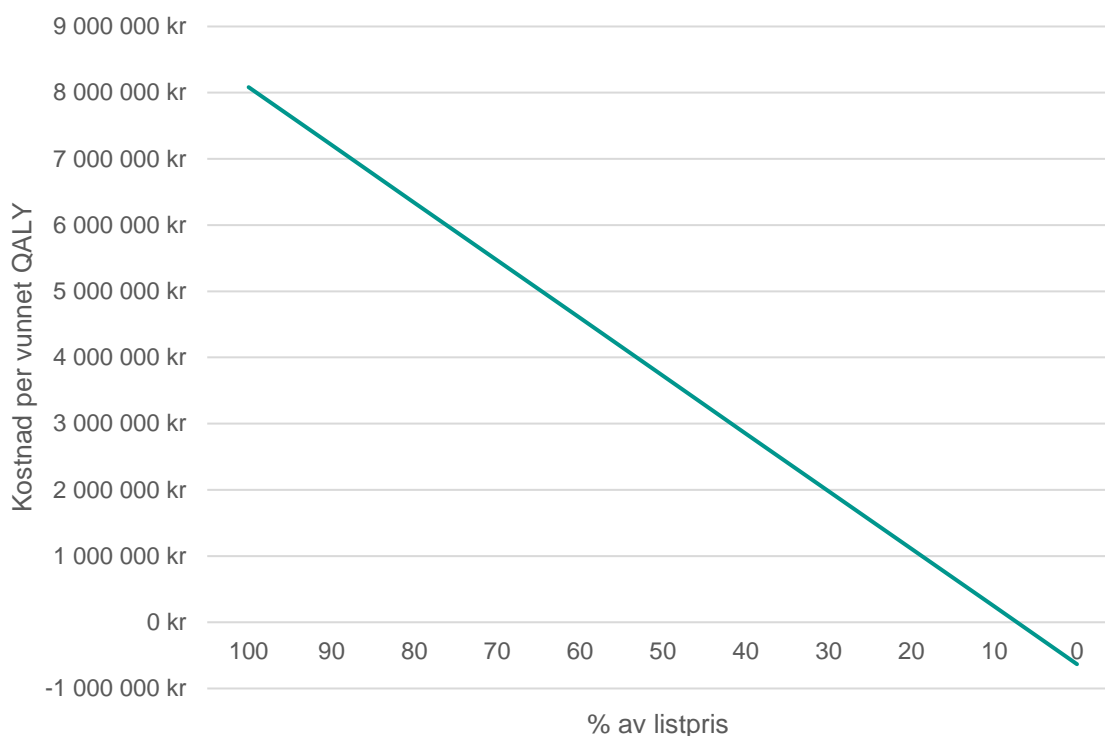
Kostnad	Spinraza	Bästa understödande vård	Ökning/ minskning
Läkemedel	23 823 016 kr	0 kr	23 823 016 kr
Administreringskostnader	107 568 kr		107 568 kr
Sjukvårdskostnader	12 737 438 kr	14 575 035 kr	-1 837 597 kr
Kostnader, totalt	36 668 021 kr	14 575 035 kr	22 092 986 kr
Levnadsår (LY)	11,62	11,22	0,40
QALYs patienter	5,89	3,16	2,73
Kostnad per vunnet levnadsår			55 833 871 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Spinraza</b>			<b>8 082 930 kr</b>

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighet och sekretesslagen (2009:400)

**Figur B4a Överlevnadskurvor i företags kompletterande analys av vuxna patienter med SMA typ 2 inklusive justerad överlevnad.**

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighet och sekretesslagen (2009:400)

**Figur B4b Utveckling mellan hälsostadier i företags kompletterande analys av vuxna patienter med SMA typ 2 inklusive justerad överlevnad.**



**Figur B4c Kostnad per vunnet QALY vid olika priser av Spinraza i företagens kompletterande analys av vuxna patienter med SMA typ 2 inklusive justerad överlevnad.**

*Företagens kompletterande analys av vuxna patienter med SMA typ 3 (justerad)*

TLV har justerat företagens antaganden avseende överlevnad i analysen. TLV presenterar resultaten i tabell B4b, överlevnadskurvor i analysen i figur B4d, utveckling mellan hälsostadier över tid i figur B4e, en figur av andel patienter med SMA typ 3 som har kvar gångförmågan över tid i figur B4f, och kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer i figur B4g. TLV betonar att mot bakgrund av övriga osäkerheter, speciellt avseende den eventuella progressionen i motoriska förmågor över tid, finns det en stor sannolikhet att kostnaden per vunnet QALY har underskattats i analysen.

**Tabell B4b Resultat i företagens kompletterande analys av vuxna patienter med SMA typ 3 inklusive justerad överlevnad**

Kostnad	Spinraza	Bästa understödjande vård	Ökning/ minskning
Läkemedel	62 866 170 kr	0 kr	62 866 170 kr
Administreringskostnader	283 859 kr		283 859 kr
Sjukvårdskostnader	20 025 365 kr	30 155 951 kr	-10 130 586 kr
Kostnader, totalt	83 175 394 kr	30 155 951 kr	53 019 443 kr
Levnadsår (LY)	25,37	25,37	0,00
QALYs patienter	17,59	15,52	2,07
Kostnad per vunnet levnadsår			Ej aktuellt
<b>Kostnad per vunnet QALY för Spinraza</b>			<b>25 663 386 kr</b>

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighet och sekretesslagen (2009:400)

**Figur B4d Överlevnadskurvor i företagets kompletterande analys av vuxna patienter med SMA typ 3 inklusive justerad överlevnad. Kurvorna överlappar eftersom inga överlevnadsvinster antas.**

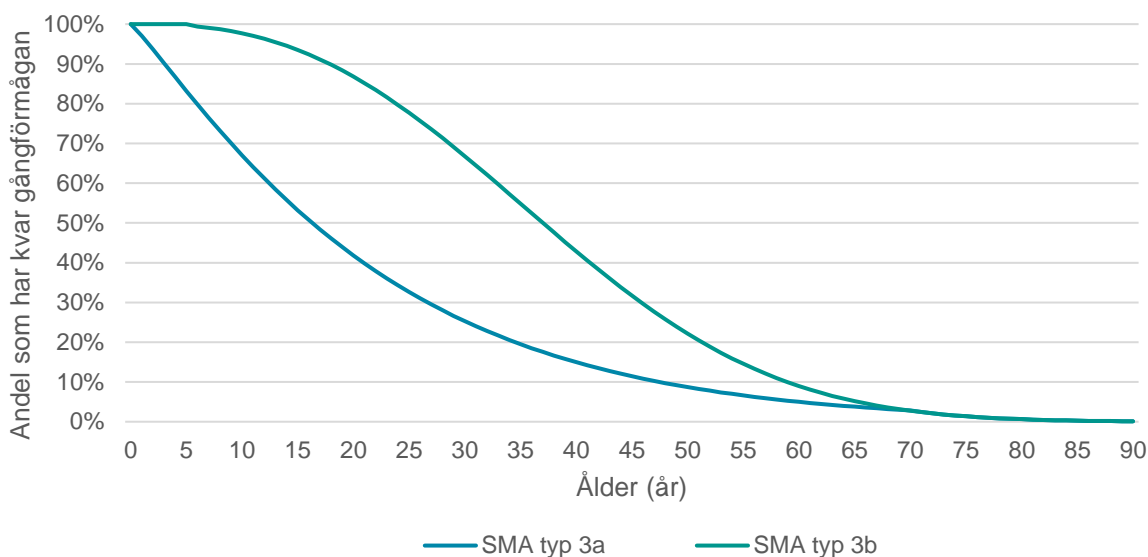
Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighet och sekretesslagen (2009:400)

**Figur B4e Utveckling mellan hälsostadier i företagets kompletterande analys av vuxna patienter med SMA typ 3 inklusive justerad överlevnad.**

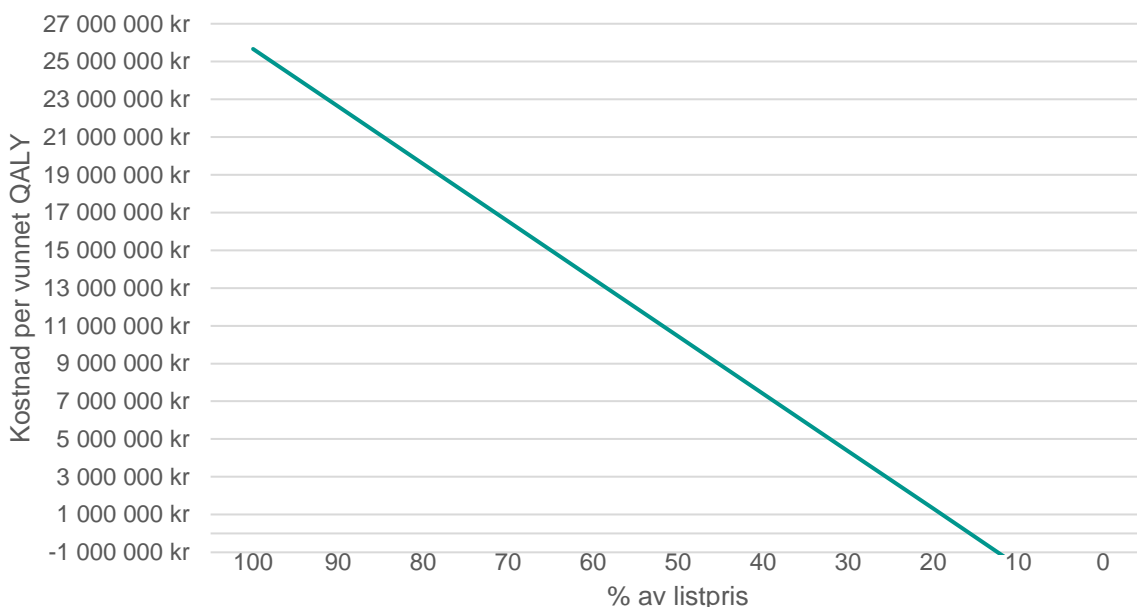
Som TLV tidigare noterat har företagets kompletterande analyser av vuxna patienter med SMA typ 2 respektive typ 3 inte granskats på detaljnivå eftersom företaget i ett sent skede inkommit med analyserna. Dock noterar TLV att andelen patienter som antas ha kvar sin gångförmåga



över tid i företagens analys (representeras av de blåa ytorna i figur B4e ovan) sannolikt underskattas. I jämförelsearmen antas exempelvis nästintill ingen patient ha kvar gångförmågan vid 40 års ålder. Resultaten stämmer inte överens med det som rapporterats i SMA-litteraturen avseende förlust av gångförmåga över tid. I figur B4f nedan redovisar TLV andel patienter med SMA typ 3a respektive SMA typ 3b som har kvar gångförmågan över tid utan tilläggsbehandling (naturalförloppet). Kurvorna som redovisas i figuren nedan baseras på en extrapolerad viktning av resultat från fyra publicerade studier [30, 36-38].



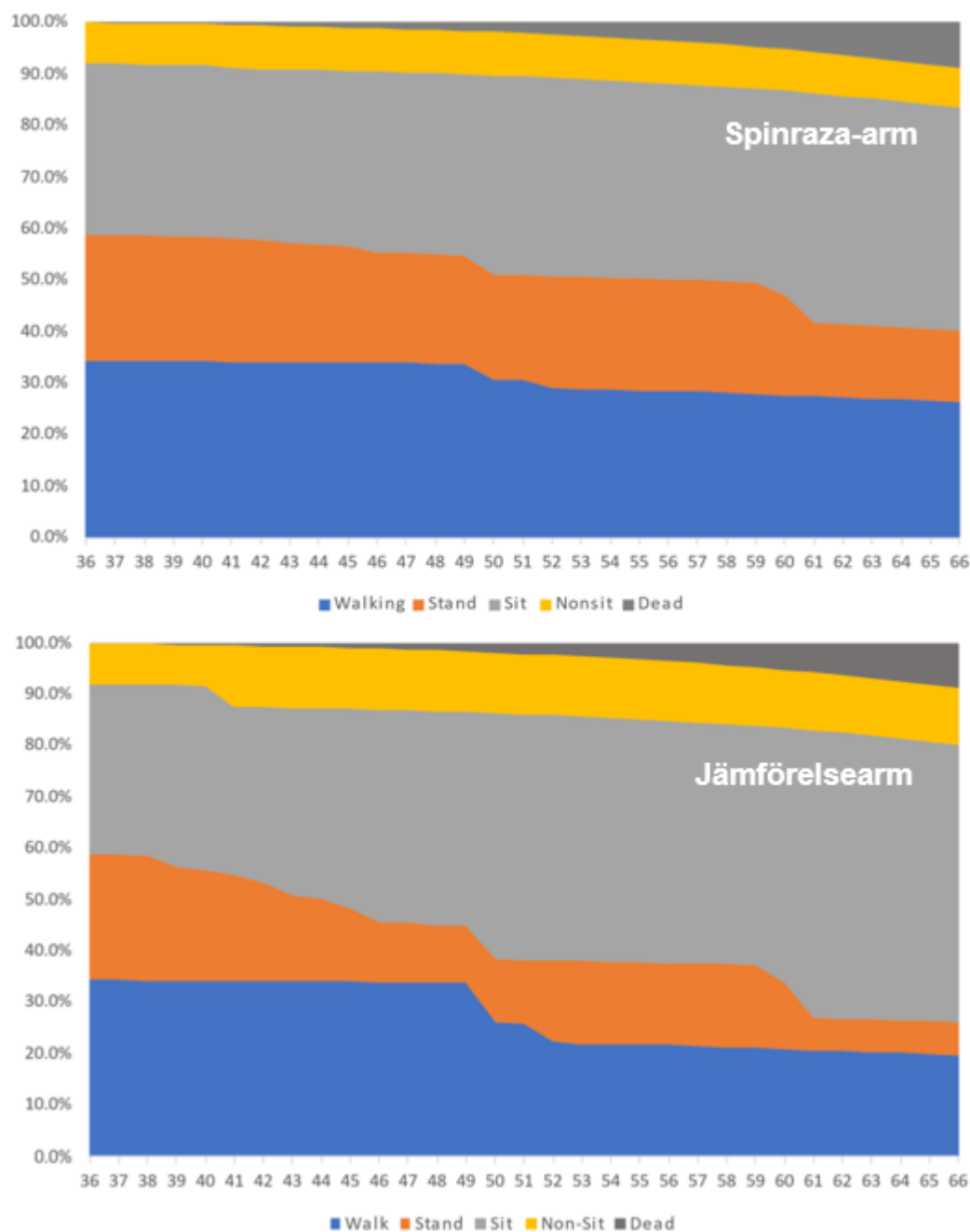
**Figur B4f** Andel patienter med SMA typ 3 som har kvar gångförmågan över tid (naturalförlopp). För SMA typ 3a baseras kurvan på viktade resultat från Zerres et al., 1995, Russman et al., 1996, Zerres et al., 1997 och Ge et al., 2012. För SMA typ 3b baseras kurvan på viktade resultat från Zerres et al., 1995, Russman et al., 1996 och Zerres et al., 1997.



**Figur B4g** Kostnad per vunnet QALY vid olika priser av Spinraza i företagens kompletterande analys av vuxna patienter med SMA typ 3 inklusive justerad överlevnad.

## 5.5 Bilaga 5 – Utveckling mellan hälsostadier: Vuxna patienter SMA typ 3

I figuren nedan redovisas patienters fördelning och utveckling i hälsostadier över tid i en analys av Spinraza hos vuxna patienter med SMA typ 3 som utreddes av PBAC i Australien. Den totala QALY-vinsten i analysen uppgick till cirka 1,09 QALYs.



Figur B5a Fördelning och utveckling i hälsostadier över tid i en analys av Spinraza hos vuxna patienter med SMA typ 3 som utreddes av PBAC i Australien.