Hurtig metodevurdering

Nusinersen (Spinraza) ved behandling av spinal muskelatrofi (SMA)

Vurdering av innsendt dokumentasjon

09-10-2017

Statens legemiddelverk

FORORD

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

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

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

OPPSUMMERING

Formål
Hurtig metodevurdering av legemiddelet Spinraza (nusinersen). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av nusinersen i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling (ID2017_001- Nusinersen (Spinraza) ved behandling av spinal muskelatrofi (SMA) og

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Biogen. Legemiddelverket har fått innspill fra norske klinikere og brukermedvirkere, men har ikke hatt mulighet til å lage egne analysemodeller. Hurtig metodevurdering inneholder ikke vurdering av juridiske aspekter, Legemiddelverket har derfor ikke vurdert eller tatt stilling til om SMA-pasienter har rettslig krav på behandling.

Bakgrunn
Nusinersen er et legemiddel til behandling av Spinal Muskelatrofi (SMA) type I-III. Den generelle kliniske effekten ved behandling av SMA er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Det er om lag 40 pasienter som er aktuelle for behandling med nusinersen i Norge i dag, og det kommer om lag 7 nye tilfeller hvert år.

Alvorlighet og helsetap
Legemiddelverket vurderer at SMA er svært alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Biogen har beregnet at SMA har et absolutt prognosetap (APT) på 71 QALYs for type I, 67 QALYs for type II og 47 QALYs for type III.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis
Nusinersen er første, godkjente legemiddelbehandling for pasienter med SMA som har vist positive resultater i kliniske studier. Pasienter som responderer på behandling med nusinersen, vil kunne leve lenger med en betydelig bedre livskvalitet enn dagens situasjon hvor det kun finnes støttende behandling. Særlig gjelder dette for pasienter som får behandling før eller på et tidlig tidspunkt etter symptomdebut. For pasienter som starter behandling på et senere tidspunkt etter symptomdebut, kan målet være å stabilisere eller forsinke sykdomsutviklingen.

Effekt av nusinersen er undersøkt i små studier med begrenset pasientantall og kort oppfølgingstid. Fordi nusinersen skal brukes fast over lang tid, må analysen estimere effekten utover den observerte studieperioden. Estimeringen er basert på antagelser som ikke kan verifiseres av studiedata eller historiske data. Biogen bygger analysen sin på data for 3 enkeltpasienter som nådde høyeste motoriske funksjon i åpne studier.

Kostnadseffektivitet

Siden studiene er forholdsvis små vil utfall hos enkeltpasienter ha stor betydning for resultatene i den helseøkonomiske analysen. Biogens analyse bygger på en udokumentert forutsetning om at alle pasientene som responderer på behandling med nusinersen vil lære å gå.

Små justeringer i forutsetningene, gir store utslag i resultatene av analysen. For å belyse følsomheten til den helseøkonomiske modellen, har Legemiddelverket laget alternative scenarioer der variabler er endret enkeltvis. Dette er variabler Legemiddelverket mener er grunnleggende for å beskrive kostnader, helsegevinster og sykdomsforløp ved SMA.

Merkostnad per vunne leveår i disse scenarioene varierer fra om lag 6,5 millioner kroner per QALY til 20 millioner kroner per QALY. Ved å endre flere variabler samtidig blir utslagene enda større, jf. Legemiddelverkets analyse i tabellen under.

På tross av stor usikkerhet ved den totale nytten av behandlingen, er det legemiddelprisen som påvirker kostnadseffektiviteten mest. Biogen har valgt å prise nusinersen svært høyt, og det resulterer i svært høy merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår.

	Type I		Type II		Type III	
Biogens analyse	Nusinersen	Ingen behandling	Nusinersen	Ingen behandling	Nusinersen	Ingen behandling
Totale kostnader (NOK)	29 000 000	9 600 000	57 000 000	26 400 000	50 000 000	27 800 000
Nytte (QALY)	4,2	-1,2	8,3	-0,5	8,9	7,3
Merkostnad per vunnet QALY (avrundet)	3 600 000		3 500 000		15 000 000	
Legemiddelverkets analyse						
Totale kostnader (NOK)	31 600 000	9 600 000	59 400 000	26 500 000	50 000 000	27 800 000
Nytte (QALY)	2,2	0,8	4,7	3,32	15,1	14,6
Merkostnad per vunnet QALY (avrundet)	16 000 000		24 500 000		40 000 000	

Legemiddelverket vil påpeke at resultatene over er beregnet i modellen Biogen har utviklet for å belyse verdien av behandling med nusinersen. Til dette er ikke modellen godt egnet. Vi mener verken Legemiddelverkets eller Biogens scenario er tilstrekkelig underbygget av eksisterende informasjon for å kunne predikere robuste utfall i norsk klinisk praksis. Vi mener likevel at Legemiddelverkets scenario er mer forenlig med et naturlig sykdomsforløp enn Biogens.

Biogen prøver å vise at for pasienter som får behandling med nusinersen er målet at pasientene skal utvikle gangfunksjon. Dette preger hvordan Biogen har utformet både studier og helseøkonomisk analyse, med de antagelser som analysen bygger på. Gjennom informasjon fra brukermedvirkere erfarer Legemiddelverket at stabilisering av sykdommen, slik at den høyest mulige funksjon for den enkelte pasienten kan opprettholdes, kan være et like viktig mål. Studier viser nettopp at for en stor del av pasientene kan målet være å stabilisere sykdommen. Legemiddelverket mener Biogen ikke har belyst denne verdien av behandling med nusinersen for pasienter som har levd med SMA i en lengre tid etter symptomdebut. Selv om modellen bedre kunne tatt hensyn til et mer heterogent utfall av behandlingen, vil fortsatt legemiddelprisen påvirke kostnadseffektiviteten i stor grad.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene oppfyller ikke nusinersen kriteriene for å kunne anbefales å tas i bruk med dagens høye pris. Dette gjelder også dersom Beslutningsforum legger Biogens egen analyse til grunn for beslutning.

Det er andre hensyn som kan bli vektlagt i en beslutning som ikke blir tilstrekkelig ivaretatt i analysen. Skjønnsmessige vurderinger som bør bli vektlagt i beslutning er: verdighet, budsjettmessige konsekvenser og usikkerhet.

Det er flere moralske aspekter som ikke blir tatt hensyn til i modellen og som vil være viktige for pasientenes og pårørendes verdighet. Dette kan for eksempel være verdien av å bremse sykdomsutviklingen hos SMA-pasienter og verdien av at pårørende kan få en økt helserelatert livskvalitet hvis pasienten får bedre funksjon.

Pasienter med SMA er en heterogen gruppe. Noen har raskere sykdomsutvikling enn andre, og noen vil også ha bedre effekt av nusinersen enn andre. Denne individuelle variasjon er ikke reflektert gjennom analysen på gjennomsnittspasienter i den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverket mener det er mulig å ta hensyn til denne variasjonen ved at de regionale helseforetakene (RHF) inngår en samarbeidsavtale med Biogen. For eksempel kan en slik avtale ta utgangspunkt i at alle pasienter kan tilbys behandlingen i henhold til preparatomtale, men at sykehusene kun betaler for de som får effekt.

INNHOLDFORTEGNELSE

FORORD 2
OPPSUMMERING 3
INNHOLDFORTEGNELSE 6
LOGG 8
ORDLISTE 9
1 BAKGRUNN 10
1.1 PROBLEMSTILLING 10
1.2 SPINAL MUSKELATROFI 10
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP 12
1.4 BEHANDLING AV SPINAL MUSKELATROFI 12
1.4.1 Behandling med nusinersen 12
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis 13
1.4.3 Komparator 13
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT 14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER 14
3 PICO 19
3.1 PASIENTPOPULASJON 19
3.2 INTERVENSJON 21
3.3 KOMPARATOR 22
3.4 UTFALLSMÅL 22
3.4.1 Effekt 22
3.4.2 Framskriving av overlevelse 30
3.4.3 Bivirkninger 31
3.4.4 Helsenytte/helsetap 32
4 ØKONOMISK ANALYSE 38
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER 38

4.1.1 Modellbeskrivelse *38*

4.1.2 Analyseperspektiv *41*

4.1.3 Kostnader (input data) *42*

4.2 RESULTATER 45

4.2.1 Firmaets hovedanalyse *45*

4.2.2 Legemiddelverkets analyse - scenarioanalyser *46*

4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET 48

5 BUDSJETTKONSEKVENSER 50

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING 50

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN 51

5.3 BUDSJETTVIRKNING 52

6 DISKUSJON 53

7 KONKLUSJON 56

APPENDIKS 1: MÅLEMETODER FOR MOTORISK FUNKSJON 57

APPENDIKS 2: INNSPILL FRA BRUKERMEDVIRKERE 59

APPENDIKS 3: INNSPILL FRA NORSKE KLINIKERE 62

APPENDIKS 4: INNSPILL FRA BIOGEN 66

APPENDIX 5: VURDERING AV VEILEDENDE KRITERIER FOR SÆRSKILT SMÅ PASIENTGRUPPER MED SVÆRT ALVORLIG SYKDOM. 68

APPENDIKS 6: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN 70

REFERANSER 74

LOGG

Bestilling:	ID2017_001- Nusinersen (Spinraza) ved behandling av spinal muskelatrofi (SMA)
Forslagstiller:	Oslo universitetssykehus, Barne- og ungdomsklinikken
Legemiddelfirma:	Biogen
Preparat:	Spinraza
Virkestoff:	Nusinersen
Indikasjon:	Spinraza er indisert til behandling av 5q spinal muskelatrofi.
ATC-nr:	M09AX07

Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28-02-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	30-06-2017
Klinikere kontaktet for første gang	06-09-2017
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	15-09-2017
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	25-07-2017
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	14-08-207 og 20-09-2017
Rapport ferdigstilt:	10-10-2017
Saksbehandlingstid:	101 dager
Saksutredere:	Kirsti Hjelme Anja Schiel Leung Ming Yu Einar Andreassen
Kliniske eksperter:	Magnhild Rasmussen Espen Lien Terje Rootwelt

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

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
CHOP INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale Expanded
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination
HR	Hazard Ratio
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
NOK	Norske kroner
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
SMA	Spinal muskelatrofi
SMN	Survival Motor Neuron

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

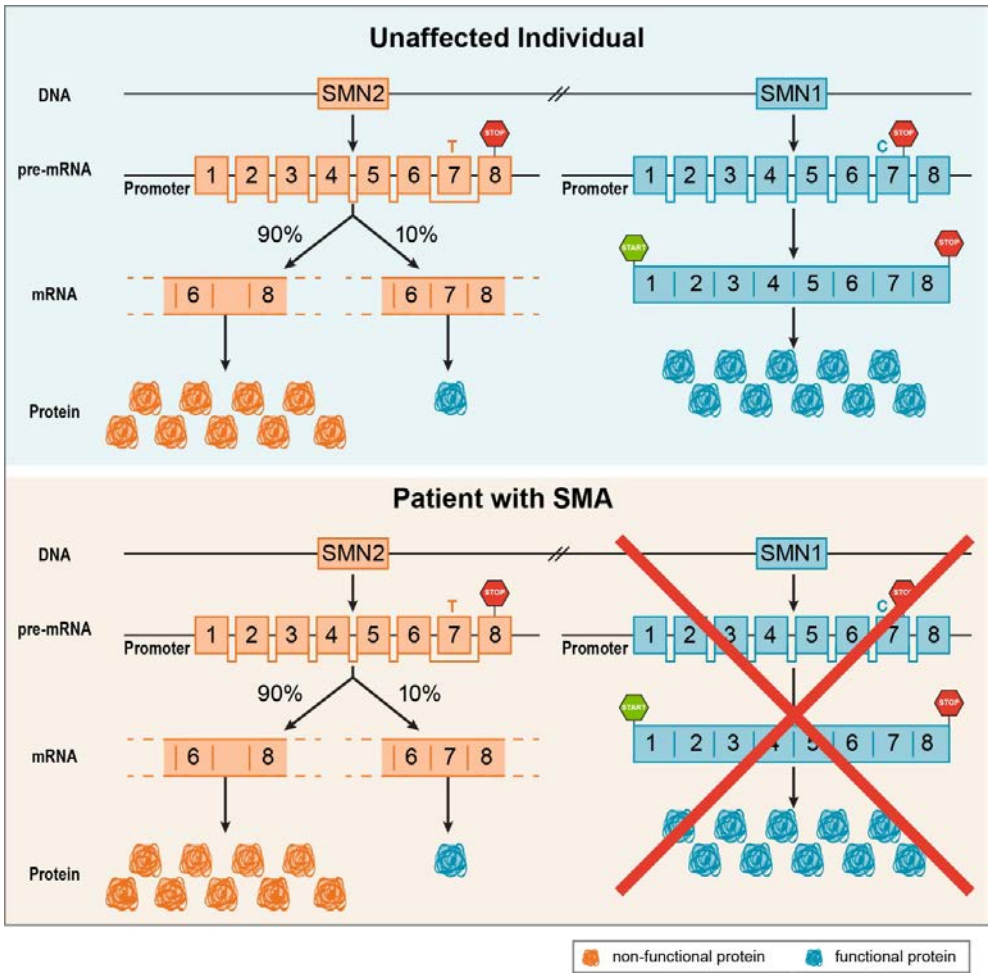
Metodevurderingen belyser alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet for behandling med nusinersen (Spinraza) ved spinal muskelatrofi (SMA).

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Biogen. Effekt og kostnader ved behandling med nusinersen sammenliknes med støttende behandling i en kostnad-per-QALY analyse. Legemiddelverket har fått innspill fra norske klinikere og brukermedvirkere, men har ikke hatt mulighet til å lage egne analysemodeller. Hurtig Metodevurdering inneholder ikke vurdering av juridiske aspekter, Legemiddelverket har derfor ikke vurdert eller tatt stilling til om SMA-pasienter har rettslig krav på behandling. Se appendix 2 for innspill fra brukermedvirkere om denne problemstillingen.

1.2 SPINAL MUSKELATROFI

Spinal muskelatrofi (SMA) er en arvelig, nevrologisk sykdom som fører til muskelsvakhet i tverrstripet muskulatur. Den vanligste årsaken til SMA er en genforandring i genet SMN1, som gir mangel på SMN, et protein som er viktig for vedlikehold av motornevroner og fører til at disse ødelegges. Motornevroner er nerveceller som sender signaler til tverrstripet muskulatur, og sykdommen fører til gradvis tap av muskel funksjon og tap av muskelmasse (atrofi). Det oppstår tap av viljestyrte muskelbevegelser og koordinasjon. Til slutt foreligger lammelser som gjør det vanskelig å svelge, snakke og puste. SMA type I er den mest alvorlige typen, og forventet levealder er antatt å være under 2 år uten hjelp av respirator.

SMN1-genet ligger på kromosom 5 som også inkluderer en eller flere kopier av en nesten identisk gen-variant; SMN2-genet. SMN2-genet produserer en litt annen variant av SMN protein som også kan beskytte motornevroner. Imidlertid er og 80-90% av proteinene som SMN2-genet produserer avkuttet og ikke funksjonelle. Det gjør at SMN2 genet ikke fullt ut kan kompensere for et defekt SMN1 gen.



Diagnostisering av SMA gjøres med DNA-analyse (gentest) som viser mangel på funksjonelt SMN1. Påvisning av SMN1-defekt gjennom gentesten sier alene ikke ikke noe om prognose. For eksempel kan pasientene ha ulikt antall kopier av SMN2-genet (0-8). Antall kopier kan forklare mye av variasjonen i prognose mellom pasienter med SMA.

Det er vanlig å typebestemme SMA er ut fra den høyeste motoriske funksjon pasienten har. I følge Helsenorge.no er dette praktisk å forholde seg til, samtidig som det er glidende overganger mellom typene:

- SMA type I – høyeste motoriske funksjon er liggende
- SMA type II – høyeste motoriske funksjon er sittende
- SMA type III – høyeste motoriske funksjon er stående/gående

Symptomer på SMA type I vil som regel gjøre seg til kjenne før barnet er 6 måneder gammelt. For SMA type II utvikler barnet seg normalt det første halve året og kan for eksempel løfte hodet når det ligger på magen. Helsenorge.no beskriver at diagnostiseringen av type II nesten alltid blir gjort før barnet er 2 år, med majoriteten mellom 7-18 mndr, og at SMA type III oftest diagnostiseres først etter barnets første

leveår. Disse barna når lengre i sin motoriske utvikling. De fleste lærer å gå, men utvikling av sykdommen fører allikevel til at de fleste barna må bruke rullestol innen første skoleår[1]. Norske kliniske eksperter har forklart at det kan være vanskelig på diagnosetidspunktet å vite om pasientene har type II eller type III. Informasjon fra pårørende viser også at SMA for mange norske pasienters ikke er tydelig definert som èn bestemt type [2].

Frambu rapporterer at fødselsprevalens av SMA i Norge er antatt til å være om lag 1 av 6000 fødsler [3], dvs. at omtrent 10 barn hvert år er født med SMA. I en studie av Sugarman [4] er insidens på SMA 1/11000. Studien referer til at dette samsvarer med større studier [5] som rapporterte en insidens på 1/10000. Biogen viser til studier av Norwood [6] og Ogino [7] og antar at om lag 7 barn er født hvert år i Norge med SMA. Av disse er omtrent halvparten født med type I, og omtrent halvparten med type II eller III.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

SMA er en svært alvorlig sykdom. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for pasienter med spinal muskelatrofi. Biogen har beregnet absolutt prognosetap for de tre typene. Dette er oppsummert i tabellen under.

	Absolutt prognosetap
Type I	71 QALY
Type II	67 QALY
Type III	47 QALY

Biogens beregninger av absolutt prognosetap viser at SMA er en svært alvorlig sykdom for alle typer pasienter. Beregning av absolutt prognosetap vil variere noe med valg av livskvalitetsvekter i modellen (se. Kap 3.4.3), men uavhengig av dette vil beregning av alvorlighetsgrad være svært høyt for alle tre typer.

1.4 BEHANDLING AV SPINAL MUSKELATROFI

1.4.1 Behandling med nusinersen

- Indikasjon
  Nusinersen er indisert til behandling av 5q spinal muskelatrofi.
- Virkningsmekanisme
  Pasienter med SMA mangler proteinet SMN, som er nødvendig for at motornevroner skal overleve og fungere normalt. SMN-proteinet lages fra to gener; SMN1 og SMN2. Pasienter med SMA mangler SMN1-genet, men har SMN2-genet. SMN2-genet kan produsere et kort SMN-protein, men 80-90% av proteinene som SMN2-genet produserer er avkuttet og ikke funksjonelle. Nusinersen er et antisense-oligonukleotid (en type genetisk materiale), som gjør SMN2-genet i

stand til å produsere flere fullengde protein som fungerer normalt. Dette erstatter det manglende proteinet, og kan bedre symptomene ved SMA.

- Dosering
  Anbefalt dosering er 12 mg per administrering. Behandlingen bør starte så tidlig som mulig etter diagnostisering, med 4 ladningsdoser på dag 0, 14, 28 og 63. Deretter bør en vedlikeholdsdose gis én gang hver 4. måned. Preparatet administreres som intratekal injeksjon.
- Bivirkninger
  De mest vanlige bivirkningene som ble observert i kliniske studier var hodepine, oppkast og ryggsmerter. Dette er vanlige bivirkninger assosisert med spinalpunksjonsprosedyren.

For en mer utfyllende omtale av Spinraza, henvises det til preparatomtalen [8].

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er per i dag ingen annen sykdomsmodifiserende behandling mot SMA. Fokus legges på tilrettelegging av hverdagen, energiøkonomisering, sunt kosthold og hensiktsmessig aktivitetsprogram. Pustefunksjon, ernæring og forebygging av feilstillinger i rygg og andre ledd anses som hovedpunkter for optimal livskvalitet og reduksjon av komplikasjoner. Introduksjon av nusinersen vil ikke fortrenge eksisterende behandling, men dersom pasienten oppnår god effekt, kan det tenkes at pasienten vil ha et mindre behov for annen støttende behandling/omsorgstjenester.

1.4.3 Komparator

Legemiddelverket mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er støttende behandling. Dette omtales videre som Real World Care (RWC), som referanse for et normalt sykdomsforløp for SMA-pasienter uten effektiv sykdomsmodifiserende behandling, men kun med støttende og symptomatisk behandling.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Biogen har gjennomført et systematisk litteratursøk i følgende databaser: Medline, Embase, EconLit og PsychINFO. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert i innsendt dokumentasjon. Det ble totalt identifisert 67 publikasjoner og to konferansepresentasjoner, som til sammen beskrev 68 unike studier. Fire studier om epidemiologi, 47 studier om den kliniske byrden av SMA, 19 studier om den humanistiske byrden (livskvalitet), tre studier om den økonomiske byrden og 27 studier som beskrev dagens standardbehandlig (best supportive care [BSC]). Studier på effekt av nusinersen ble ikke rapportert funnet.

Dokumentasjonen som ligger til grunn for relativ effekt er fra det kliniske utprøvningsprogrammet til nusinersen. Disse omtales nærmere i kapittel 2.1.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen. Ingen av studiene er publisert, bortsett fra CS3A [9]. Målemetoder av motorisk funksjon benyttet som utfallsmål er nærmere forklart i appendix 1.

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

CS3B (ENDEAR)	
Populasjon	N=121. Randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert fase 3-studie med «early onset» pasienter, dvs. antakeligvis SMA type 1. Viktige inklusjonskriterier: • Genetisk dokumentert SMA • SMN2 genkopier = 2 • Kliniske symptomer på SMA før 6 mnd. alder. • Alder opptil 210 dager ved screening • Kroppsvekt ≥3. persentil for aldersgruppen ved bruk av landsspesifikke retningslinjer/verktøy Viktige eksklusjonskriterier: • Hypoksemi, oskygenkonsentrasjon i blodet <96% uten åndedrettsstøtte • Kliniske symptomer på SMA innen 1 uke etter fødsel • Klinisk signifikante tegn på abnormale verdier hematologi, kjemiske parametere eller elektrokardiogram.
Intervensjon	Nusinersen 12 mg (aldersjustert) administrert som 4 ladningsdoser (dag 1, 15, 29 og 64), deretter en vedlikeholdsdose hver 4. mnd. (dag 183 og 302).
Komparator	Narreprosedyre bestående av et lite nålestikk der injeksjonen normal settes.
Primære utfallsmål	• Andelen respondere på motoriske milepæler målt med del 2 av Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE-2) • Tid til død eller permanent åndedrettsstøtte

Sekundære utfallsmål	• Andelen respondere målt med Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) • Overlevelsesrate • Prosentandel som ikke trengte åndedrettsstøtte • Andelen respondere målt med Compound Muscle Potental (CMAP)
CS4 (CHERISH)	
Populasjon	N=126. Randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert fase 3-studie med «later onset» pasienter, dvs. antakeilgvis SMA type 2 eller 3. Median alder: 3 år, intervall fra 2 – 12 år Viktige inklusjonskriterier: • Genetisk dokumentert SMA • Kliniske symptomer på SMA etter 6 mnd. alder • Alder mellom 2 og 12 år • Kan sitte, men ikke gå uten støtte • HFMSE score ≥10 ≤54 • Forventet levealder >2 år Viktige eksklusjonskriterier: • Respirasjonssvikt • Næringsinntak hovedsakelig via sondeernæring • Alvorlig skoliose • Sykehusinnleggelse pga. kirurgi, lungehendelse eller ernæringsstøtte innen 2 mnd. etter screening eller planlagt i løpet av studietiden
Intervensjon	Nusinersen 12 mg administrert som ladningsdoser på dag 1, 29 og 85, deretter som vedlikeholdsdose hver 6. mnd.
Komparator	Narreprosedyre bestående av et lite nålestikk der injeksjonen normal settes.
Primære utfallsmål	Endring fra baseline i Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) score etter 15 mnd.
Sekundære utfallsmål	• Andelen pasienter som fikk 3 poeng eller høyere økning fra baseline i HFMSE • Andelen pasienter som oppnådde en ny motorisk milepæl etter 15 mnd. • Antall motoriske milepæler oppnådd etter 15 mnd. • Endring i «Upper Limb Module Test» etter 15 mnd. • Andelen pasienter som klarte å stå uten støtte etter 15 mnd. • Andelen pasienter som klarte å gå uten støtte etter 15 mnd.

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
CS1	N=28. Åpen fase 1, doseeskaleringsstudie. Gj.snittsalder 6,1 år (2-14 år). Inklusjonskriterium: genetisk dokumentert SMA	Nusinersen: Kohort 1: 1 mg Kohort 2: 3 mg Kohort 3: 6 mg Kohort 4: 9 mg	Ingen kontroll	HFMSE score	• PedsQL • CMAP
CS10	N=18. Åpen fase 1, singel-dose studie. Gj.snittsalder 6,6 år (2-11 år). Inklusjonskriterier: genetisk dokumentert SMA og alder > 6 mnd. Pasienter fra CS1 (3-9 mg).	Nusinersen: Kohort 1: 6 mg Kohort 2: 9 mg	Ingen kontroll	HFMSE score	• PedsQL • CMAP
CS2	N=34. åpen fase 1/2a, doseeskaleringsstudie. Gj.snittsalder 7,4 år (2-15 år). Inklusjonskriterier: genetisk dokumentert SMA og alder > 6 mnd. Pasienter fra CS1 (1 mg).	Nusinersen: Kohort 1: 3 mg Kohort 2: 6 mg Kohort 3: 9 mg Kohort 4: 12 mg	Ingen kontroll	HFMSE score	• PedsQL • CMAP • Upper Limb Module • 6MWT
CS12	N=47. åpen fase 1-studie. Gj.snittsalder 8 år (3-17 år). Inklusjonskriterier: genetisk dokumentert SMA og alder > 6 mnd. Pasienter fra CS2 og CS10.	Nusinersen 12 mg administert på dag 1, 169, 351 og 533.	Ingen kontroll	• ULM • 6MWT • CMAP	-

CS3A	N=20. Åpen fase 2-studie. Viktige inklusjonskriterier: • Genetisk dokumentert SMA • Kliniske symptomer mellom 3 uker og 6 mnd. Viktige eksklusjonskriterier: • Hypoksemi, oskygenkonsentrasjon i blodet <96% • Klinisk signifikante abnormale laboratorieverdier	Nusinersen 6 mg som ladningsdoser og deretter nusinersen 12 mg som vedlikeholdsdose (n=4). Nusinersen 12 mg som ladnings- og vedlikeholdsdose (n=16)	Ingen kontroll	Endring fra baseline i HINE-2 score	• Endring fra baseline i CHOP-INTEND score • Endring fra baseline I CMAP • Tid til permanent åndedrettsstøtte eller død
CS5/SM201 (NURTURE)	N=20. Pågående, åpen fase 2-studie i pre-symptomatiske pasienter. Viktige inklusjonskriterier: • Genetisk dokumentert SMA • 2-3 genkopier av SMN2 • CMAP ≥1 mV • ≤6 uker gamle Viktige eksklusjonskriterier: • Hypoksemi, oskygenkonsentrasjon i blodet <96%	Nusinersen 12 mg administrert på dag 1, 15, 29, 64, 183, 302, 421, 540, 659 og 778	Ingen kontroll	Tid til død eller åndedrettsstøtte (både invasiv og ikke-invasiv)	• Endring fra baseline i CHOP-INTEND score • WHO-definerte motoriske milepæler • Aldersspesifikke motoriske milepæler (sitte, krabbe, stå, gå)
CS7/SM202 (EMBRACE)	Randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert fase 2-studie. Pasienter som ikke var kvalifisert ENDEAR og CHERISH.	Nusinersen	Narreprosedyre bestående av et lite nålestikk der injeksjonen normalt settes.	-	-
CS11 (SHINE)	Åpen oppfølgningsstudie av pasienter som tidligere har deltatt i det kliniske utviklingsprogrammet av nusinersen	Nusinersen	Ingen kontroll	-	-

Pågående studier
Av studiene presentert i tabell 3/4, har Biogen opplyst at følgende studier er pågående: CS3A, CS5/SM201 (NURTURE), CS7/SM202 (EMBRACE) og CS11 (SHINE).

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon
Bortsett fra ENDEAR («early onset») og CHERISH («later onset»), er de inkluderte studiene av en slik karakter (få pasienter, åpne, ikke-kontrollerte) at Legemiddelverket normalt ikke ville vektlagt de i en hurtig metodevurdering, se kap 3 for vurdering av dokumentasjon som inngår i analysen. *Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering* (Prioriteringsmeldingen) [10] åpner imidlertid for at ved svært alvorlige sykdommer med særskilt små pasientpopulasjoner, kan det godtas mindre omfattende krav til dokumentasjon.

3 PICO[1]

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Barn med SMA følges hovedsakelig opp av nevrologer på barneklinikker. Per dags dato finnes det ingen godkjent sykdomsmodifiserende behandling og tilbudet er dermed støttende og symptomatisk behandling. Pasienter som blir mer enn 18 år følges ikke opp av barneklinikker.

Norsk kliniker uttaler at barn med SMA ofte fanges opp gjennom det kommunale helsestasjonstilbudet, og at henvisninger til barneklinikkene ofte kommer fra kommunal fysioterapeut. På barneklinikker er det lav terskel for å teste for SMA, noe som tilsier at tilfeller av SMA hos norske barn vil oppdages og diagnostiseres relativt raskt.

Norske pasienter som er aktuelle for behandling med nusinersen, kan deles grovt inn i nye pasienter med SMA som oppdages ved symptomdebut, og pasienter som har hatt SMA en tid etter symptomdebut. Legemiddelverket har fått informasjon fra brukermedvirkere om alder, type SMA og motorisk funksjon for 27 pasienter med SMA i Norge, som viser at dette er en heterogen pasientgruppe med variasjon i alder, type og motorisk funksjon [2].

Det er usikkert hvor mange pasienter som i dag har SMA i Norge, men Biogen har ved hjelp av norsk kliniker anslått at det er om lag 85 pasienter. På forespørsel fra Legemiddelverket, har Rikshospitalet innhentet opplysninger om antall SMA-pasienter fra fylkenes habiliteringsavdelinger for barn. Gjennom dette har de funnet 42 kjente tilfeller av pasienter under 18 år. Det antas at ikke alle disse vil være egnet for behandling med nusinersen på grunn av uttalt skoliose eller gjennomført skolioseoperasjon. Norske klinikere har kontakt med 10 pasienter med SMA type I, og disse har startet behandling med nusinersen. I det nasjonale kvalitetsregisteret er det i utkast til rapport for 2016 angitt at de har 70 pasienter med «spinal muskelatrofi», men ikke alle disse er av den typen som har mutasjon i SMN1-genet og som dermed kan være aktuelle for behandling med nusinersen. Det er 44 (hvorav 1 oppgis å være død) som har fått diagnosen spesifisert til SMA og i den aktuelle målgruppen. Av de 43 som er i live er det registrert 3 med type I, 15 med type II og 23 med type III.

Pasientpopulasjon i klinisk dokumentasjon

ENDEAR-studien inkluderte pasienter med stor sannsynlighet for å utvikle SMA type I. Studien inkluderte spedbarn ≤ 7 måneder med symptomdebut før 6 måneder og 98 % av pasientene hadde 2 kopier av SMN2-genet. Ved baseline var pasientene i nusinersengruppen yngre ved første kliniske tegn og symptomer på SMA enn i kontrollgruppen (median 6,5 uker vs. 8 uker), trengte mer pustehjelp (26 % vs. 15 %) og hadde mer alvolige symptomer på SMA som paradoksal pusting (89 % vs 66 %), pneomoni eller

[1] Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

respirasjonssymptomer (35 % vs. 22 %) og vansker med å svelge og spise (51 % vs 29 %). De fleste pasientene hadde oppnådd få eller ingen motoriske milepæler ved baseline, 81 % kunne ikke holde hodet selv, 73 % kunne ikke sparke, 95 % kunne ikke rulle og 97 % kunne ikke sitte. Ingen av pasientene kunne krabbe, stå eller gå. Median CHOP-INTEND totalskår var 28 (fra 8 til 50,5) ved baseline. Median alder ved første dose var 164,5 dager for nusinersen og 205 dager for kontroll.

CHERISH-studien inkluderte pasienter med stor sannsynlighet for å utvikle SMA type II eller III. Studien inkluderte pasienter med symptomdebut etter 6 måneders alder. Median alder ved screening var 3 år, og median alder ved debut av kliniske tegn og symptomer på SMA var 11 måneder. De fleste av pasientene (88 %) hadde 3 kopier av SMN2-genet (8 % hadde 2 kopier, 2 % hadde 4 kopier og 2 % hadde et ukjent antall kopier). Sykdomskarakteristika ved baseline var stort sett like mellom gruppene, med unntak av en ubalanse i andelen av pasienter som hadde oppnådd evne til å stå uten støtte (13% i nusinersen-gruppen og 29 % i kontrollgruppen) eller gå uten støtte (24% i nusinersen-gruppen og 33 % i kontrollgruppen).

NURTURE-studien inkluderer presymptomatiske spedbarn ≤ 6 uker som er genetisk diagnostisert med SMA. Pasientene har 2 eller 3 kopier av SMN2-genet og er ansett å ha stor sannsynlighet for å utvikle SMA type I eller II.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)
Firma har sendt 3 helseøkonomiske modeller til vurdering. Èn modell for hver type SMA.

- Modellen for type I SMA er basert på data fra ENDEAR- og CS3A-studiene.
- Modellen for type II SMA er basert på data fra CHERISH- og CS2/CS12-studiene.
- Modellen for type III SMA er basert på tap av ambulasjon fra historiske data og fra CS2/CS12-studiene.

Legemiddelverkets vurdering
I hovedsak ser studiepopulasjonen i ENDEAR ut til å være representativ for pasienter med SMA type I, mens studiepopulasjonen i CHERISH ser ut til å være representativ for pasienter med SMA type II og III.

Det er gjennomgående trekk i alle studiene at pasienter som starter med behandling tidlig etter symptomdebut, har bedre effekt av nusinersen og utvikler flere motoriske funksjoner enn pasienter som starter behandling senere etter symptomdebut . For at den observerte effekten fra ENDEAR-studien skal være overførbar til norsk klinisk praksis, må norske SMA type I-pasienter diagnostiseres tidlig, jf. inklusjonskriterier for ENDEAR-studien. På bakgrunn av uttalelse fra norsk kliniker om at pasienter i Norge diagnostiseres relativt raskt, mener Legemiddelverket studiedataene er overførbare.

Dersom SMA-testing inkluderes i nyfødtscreeningen kan vi anta en bedre effekt av nusinersen enn det som ble vist ENDEAR-studien, forutsatt at behandlingen starter tidlig. Norsk pasientpopulasjon vil da tilsvare populasjonen i NURTURE-studien. En svakhet ved NURTURE-studien er at det er en åpen, enarmet studie med bare 20 pasienter. Før spedbarnet får symptomer vet man ikke sikkert hvilken type SMA

barnet vil utvikle dvs hvordan utviklingen ville vært uten behandling. Se omtale under 3.4. Utfallsmål. Legemiddelverket har ikke analysert eller vurdert testen som brukes ved screening.

Pasienter som lever med type II og/eller type III SMA i Norge varierer i både alder og tid siden symptomdebut. De fleste i CHERISH-studien ble inkludert som forholdsvis unge. Median alder ved screening var 3 år, og median alder ved dymptomdebut var 11 måneder. De eldste pasientene i CHERISH-studien var 12 år gamle, og symptomdebut i underkant av 8 år tidligere. I CS2+CS12-studiene var det 3 pasienter som var 15 år ved studiestart og 18 år ved studieslutt. Det finnes derfor ingen dokumentasjon på effekt av nusinersen for pasienter over 18 år. Basert på virkningsmekanismen til nusinersen er det grunn til å tro at behandlingen har effekt på sykdomsutvikling for pasienter over 18 år, men vi vet ikke hvor stor denne effekten kan være.

En relativt stor andel av den norske populasjonen har hatt SMA i lengre tid siden symptomdebut. For disse pasientene er det svak kvalitet på effektdokumentasjonen. For pasienter over 18 år er det ingen dokumentasjon.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis
Det antas at nusinersen vil doseres i tråd med anbefalingene i preparatomtalen. Anbefalt dose er 12 mg nusinersen per administrering. Behandlingen startes så tidlig som mulig etter diagnostisering med 4 ladningsdoser på dag 0, 14, 28 og 63. En vedlikeholdsdose bør deretter gis én gang hver 4. måned.

Ifølge preparatomtalen skal behovet for videre behandling vurderes regelmessig og på individuelt grunnlag ut fra pasientens kliniske tilstand og behandlingsrespons. Det finnes ikke informasjon om langtidseffekt av nusinersen.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)
I ENDEAR og NURTURE ble nusinersen dosert i tråd med preparatomtalen.

I CHERISH-studien ble 12 mg nusinersen gitt som 3 ladningsdoser (dag 1, 29 og 85), og deretter vedlikeholdsdose hver 6. måned. Dette er mindre hyppig dosering enn i godkjent preparatomtale.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)
Modellen er programmert med 4 ladningsdoser og deretter en vedlikeholdsdose hver 4. måned i henhold til godkjent preparatomtale[8].

Legemiddelverkets vurdering
For SMA type I er dosering av nusinersen i klinisk dokumentasjon (ENDEAR) og innsendt modell representativt for slik behandlingen antas å bli brukt i klinisk praksis.

For SMA type 2, er dosering av nusinersen i kliniske dokumentasjon (CHERISH) mindre hyppig enn det som er anbefalt i preparatomtalen. Dette kan påvirke overførbarheten av effektdata fra CHERISH til klinisk praksis. Effekten som er vist i CHERISH kan være noe underestimert. I modellen har Biogen brukt anbefalt dosering i preparatomtalen for nusinersen. Legemiddelverket er enig i denne tilnærmingen siden det er slik nusinersen antas å bli brukt i klinisk praksis.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis og dokumentasjon
Det finnes per i dag ingen annen sykdomsmodifiserende behandling mot SMA type I-III. I dag gis kun støttende og symptomatisk behandling,

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)
ENDEAR og CHERISH har begge en kontrollgruppe som får en narreprosedyre med et lite nålestikk der spinalpunksjon normalt gjøres. De andre studiene er uten kontrollgruppe.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)
I modellen er RWC (Real World Care) komparator. RWC vil endres i tråd med sykdomsutviklingen.
Se kapittel 4.1.3 for beskrivelse av kostnader ved dagens RWC til pasienter med SMA.

Legemiddelverkets vurdering
Relevant komparator i denne metodevurderingen er støttende og symptomatisk behandling (RWC). Dette er i samsvar med komparator ENDEAR og CHERISH og i helseøkonomisk modell. Resultatene fra kontrollgruppene i ENDEAR og CHERISH vil gjenspeile sykdomsutvikling ved SMA i dagens situasjon hvor det ikke finnes sykdomsmodifiserende behandling. Dokumentasjonen er imidlertid begrenset siden det er kort oppfølgingstid av kontrollgruppen i disse studiene.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

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

pasienter i nusinersen-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen[2].

Tabell 2 Oppsummering av resultater fra ENDEAR ved endelig analyse

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

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

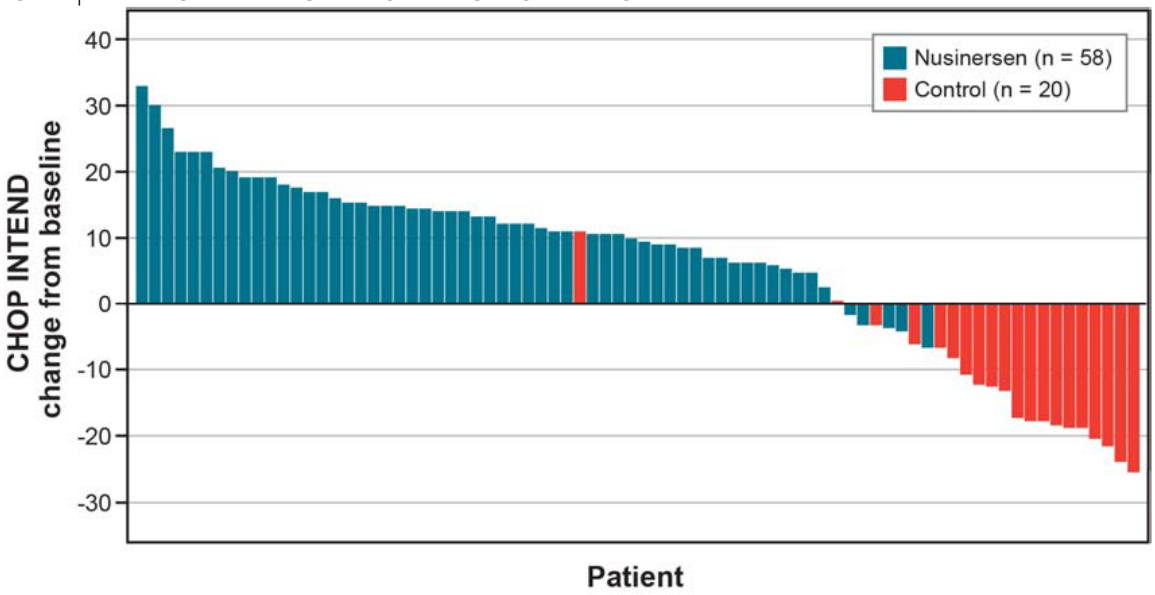
Motoriske milepæler og CHOP INTEND vurdert ved bruk av effektpopulasjonen, nusinersen n=73, kontroll n=37

Graden av forbedring eller forverring i CHOP INTEND fra baslineskår for hver av studiedeltagerne i ENDEAR er vist i figuren under.

[2] Utvikling av motriske funksjoner måles ved ulike målemetoder i studiene. CHOP-INTEND, HFMSE, HINE er slike målemetoder, der pasientene oppnår en skår etter hvor høy motorsk funksjon pasientene viser. For en fyldigere beskrivelse se Appendix 1.

Figur 1 Endring i CHOP INTEND fra baseline til det siste av pasientens studiebesøk på dag 183, dag 302 eller dag 394. ENDEAR (effektpopulasjon)

Figure 8. ENDEAR: Waterfall Plot for CHOP INTEND—Change From Baseline to Later of Day 183, Day 302, and Day 394 Study Visit (Efficacy Population)



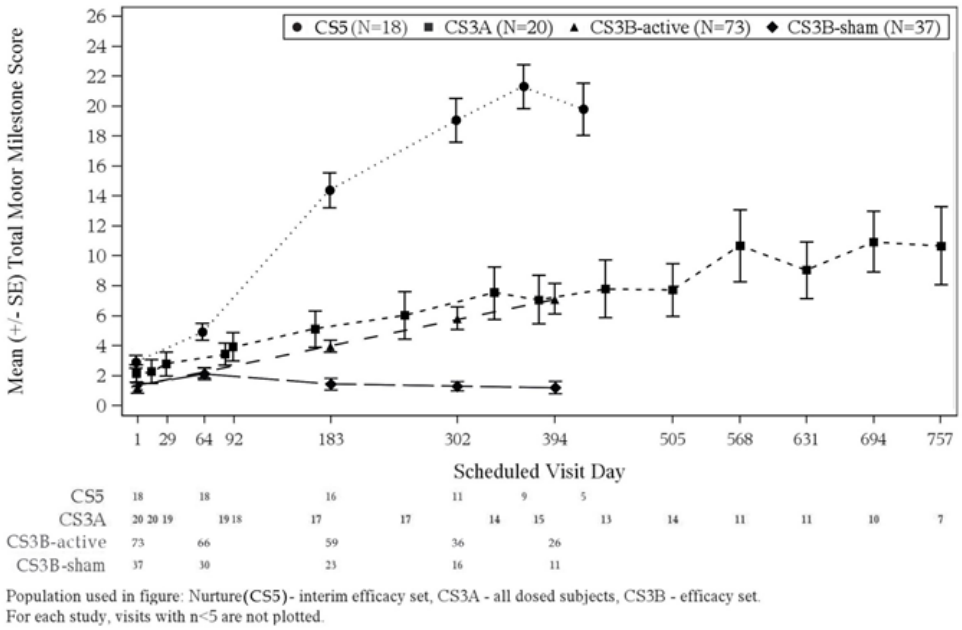
CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders.

Note: At the final analysis, CHOP INTEND analyses were conducted using the efficacy set (nusinersen: n = 73; sham control: n = 37). Of the 110 patients in the efficacy set, 29 died (13 [18%] on nusinersen and 16 [43%] on control) and 3 withdrew for reason other than death (2 [3%] on nusinersen and 1 [3%] on control) and were therefore not included in this analysis.

Note: Shortest bars at 0 line indicate 0 value.

Subgruppeanalyser (tid fra symptomdebut) fra ENDEAR- og resultater fra NURTURE (CS5) viser at effekten av nusinersen ser ut til å være bedre jo tidligere man starter behandling. NURTURE-studien er en åpen, enarmet studie med 20 pre-symptomatiske spedbarn (≤6 uker). Før spedbarnet får symptomer vet man ikke sikkert hvilken type SMA barnet vil utvikle dvs. hvordan utviklingen vil vært uten behandling, men NURTURE viser bedre respons enn studier med pasienter som allerede hadde klinisk manifisert SMA, se figuren under.

Figur 2 Endring i HINE-2 (motoriske milepæler) score versus studiedager for studiene ENDEAR (CS3B), CS3A og NURTURE (CS5) [8]



For langtidseffekt viser Biogen til upubliserte data fra den åpne, ikke-kontrollerte CS3A-studien som inkluderte 20 pasienter som ble ansett å ha stor sannsynlighet for å utvikle SMA type I. Motorisk funksjon målt ved CHOP-INTEND økte gjennomsnittlig med 11,5 poeng etter ca. 18 mnd. I følge Biogen økte 14 av 18 pasienter sin score. Det var 2 pasienter som kunne gå uten assistanse etter 750 dager, og 3 pasienter kunne stå uten assistanse.

Senere symptomdebut (potensiell type II og type III)

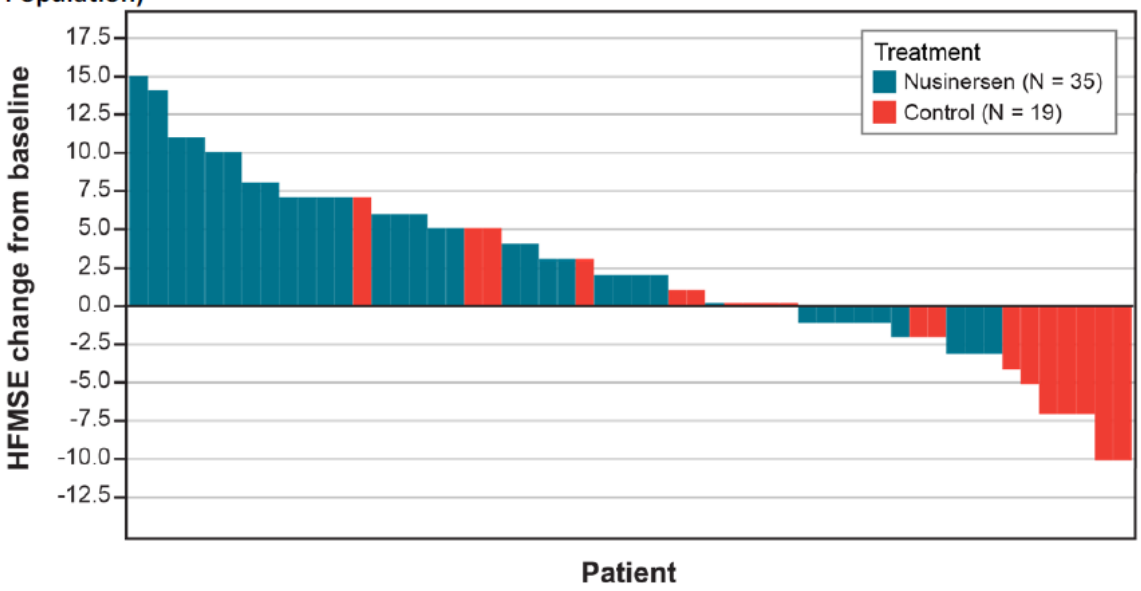
I CHERISH ble motorisk funksjon målt ved endring i HFMSE (Hammersmith FunctionalMotor Scale Expanded)-score fra baseline til måned 15. En statistisk signifikant forbedring i HFMSE-skår fra baseline ble observert hos nusinersen-behandlede pasienter sammenlignet med kontrollpasienter (P = 0,0000002):

- HFMSE-skår økte med 4,0 poeng i gjennomsnitt i nusinersen-gruppen.
- HFMSE-skår ble redusert med 1,9 poeng i gjennomsnitt i kontrollgruppen.

Graden av forbedring eller forverring i HFMSE-skår fra baslineskår for hver av studiedeltagerne i CHERISH er vist i figuren under.

Figur 3 Endring i HFMSE-skår fra baseline til måned 15 i CHERISH

Figure 9. CHERISH: HFMSE: Waterfall Plot for Change From Baseline to Month 15 (Intent-to-Treat Population)



HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded.

Subgruppeanalyser fra CHERISH viste også en tendes til bedre effekt jo tidligere behandlingen ble startet (over/under 6 år og sykdomsvarighet over/under 25 måneder). Alle pasientene som fikk 3 poeng eller høyere økning i HFMSE score var 4 år eller yngre ved studieinklusjon. I følge Biogen vil gruppen med lengst sykdomsutvikling vise stabilisering av sykdommen. Kontrollgruppen viste reduksjon i HFMSE-score.

For langtidseffekt ved type II viser Biogen til data fra de åpne og enarmede CS2+CS12-studiene. Pasientene ble vurdert i en behandlingsperiode på 3 år. En vedvarende forbedring ble sett hos pasienter med type II, med en gjennomsnittlig forbedring i HFSME-skår fra baseline på 12,3 (SD 5,46, n=6) og med en gjennomsnittlig totalskår på 35,3 (SD 12,58) etter 1050 dagers behandling. Det ble ikke observert noe platå. Det var 1 MSA type II- pasient som kunne gå uten assistanse etter 1050 dager.

Hos pasienter med SMA type III ble det vist en gjennomsnittlig forbedring i HFSME-skår fra baseline på 1,6 (SD 3,91, n=7), med en gjennomsnittlig totalskår på 53,0 (SD 9,22) etter 1050 dager.

Biogen viser til en subgruppe på 17 pasienter fra CS2+CS12 definert som type III. Det var 13 av 17 pasienter som var ambulante og 4 pasienter var ikke-ambulante ved baseline. Av de ikke-ambulante viste 2 pasienter forbedring og ble ambulante etter hhv. 3 og 12 måneder.

Presymptomatiske pasienter

Biogen har undersøkt presymptomatiske pasienter i NURTURE-studien. Pasientene oppnådde milepæler som ikke er forventet ved naturlig sykdomsutvikling hos SMA type I eller type II og som er mer i samsvar

med normal utvikling hos spedbarn. Sammenlignet med baseline ble forbedringer i HINE-2 motoriske milepæler oppnådd hos 16 pasienter (89 %) i effektpopulasjonen ved interimsanalysen. 12 pasienter kunne sitte uten støtte, 9 kunne stå med eller uten støtte, og 6 kunne gå med eller uten støtte.
16 pasienter (89 %) fikk ≥4 poengs forbedring i CHOP INTEND-totalskår, hvorav 7 oppnådde maksimal total CHOP INTEND-score på 64. Én forsøksperson (6 %) fikk ≥4 poengs reduksjon i CHOP INTEND-totalskår.

Innsendt helseøkonomisk modell.
Modell for infantil symptomdebut (SMA type I)
Input-data for effekt i denne modellen er basert på CHOP-INTEND-score for hhv. nusinersen og kontroll fra ENDEAR-studien etter 13 mnd., som representerer studiens lengde. Populasjonen som fikk behandling med nusinersen økte sin score med gjennomsnittlig 1,09 poeng per måned. Populasjonen som fikk placebo reduserte sin score med gjennomsnittlig 1,59 poeng per måned.

Ved ENDEAR-studiens slutt hadde ingen nådd milepælene *stå med assistanse* eller *gå/stå uten å trenge assistanse*. Biogen mener studiens varighet er for kort til å fange opp langtidseffekten av nusinersen. Etter 13 mnd. antar Biogen følgende: Pasienter som får behandling med nusinersen får en konstant forbedring per måned, mens pasienter som ikke får nusinersen får en konstant forverring hver måned, som tilsvarer gjennomsnittlig score fra ENDEAR (hhv. 1,09 og -1,59 poeng).

Biogen har deretter antatt at alle pasientene som etter 15 mnd. fikk respons etter hvert vil nå CHOP-INTEND-score tilsvarende som to pasienter fra CS3A-studien Disse to pasientene nådde en CHOP-INTEND-score på 63 og kunne etter 750 dager *gå uten assistanse*.

Modell for senere symptomdebut (SMA type II og III)
Biogen har utarbeidet to modeller for senere symptomdebut, hhv for type II- og for type III-pasienter.

For SMA type II er respons på hhv. nusinersen og placebo basert på HFMSE-score fra CHERISH-studien. Modellen tar utgangspunkt i studiepopulasjonens respons etter 15 mnd., som representerer studiens lengde. Populasjonen som fikk behandling med nusinersen økte sin score med gjennomsnittlig 0,27 poeng per måned. Populasjon som fikk placebo reduserte sin score med gjennomsnittlig 0,13 poeng per måned.

Ved CHERISH-studiens slutt hadde ingen nådd milepælen *gå uten assistanse*. Biogen mener studiens varighet er for kort til å fange opp langtidseffekten av nusinersen. Etter 15 mnd. antar Biogen følgende: Pasienter som får behandling med nusinersen får en konstant forbedring per måned, mens pasienter som ikke får nusinersen en konstant forverring hver måned, som tilsvarer gjennomsnittlig score fra CHERISH (hhv. 0,27 og -0,13 poeng)..

For å modellere videre effekt utover studieperioden har Biogen benyttet data fra CS2+CS12-studiene der det var 1 pasient som etter 1050 dager kunne gå uten å trenge assistanse. Denne pasienten nådde en HFMSE-score på 51 poeng. Biogen har antatt at alle pasientene som etter 15 mnd. fikk respons etter hvert vil nå HFMSE-score tilsvarende som denne pasienten.

Modellen som er ment å analysere SMA type III-pasienter er bygget på data fra CS2+CS12-studiene. Den totale effekten for pasienter som ligger til grunn i denne modellen er basert på 2 pasienter som gikk fra ikke-ambulant baseline til ambulant ila hhv. 3 og 12 måneder. Biogen har ikke dokumentert tid fra symptomdebut til inklusjon i studiene for disse to pasientene.

Legemiddelverkets vurdering

Det er vist effekt av nusinersen hos pasienter med SMA type I og type II:

- I ENDEAR, som inkluderte 121 spedbarn (gjennomsnittsalder 7 måneder) med SMA, ble det vist statistisk signifikant forbedret motorisk funksjon med nusinersen sammenlignet med placebo. Etter behandling i ett år hadde 51 % (37/73) av pasientene som ble behandlet med nusinersen utviklet motoriske funksjoner som å holde hodet, rulle, sitte, krabbe, stå eller gå. Det var ingen i placebogruppen som hadde tilsvarende motorisk utvikling. Det ble også vist forlenget overlevelse og mindre behov for pustehjelp i nusinersengruppen.

- CHERISH, som inkluderte 126 barn med senere debut av SMA (gjennomsnittsalder 3 år), viste også en statistisk signifikant forbedret motorisk funksjon med nusinersen sammenlignet med placebo.

Effekten av nusinernes ser ut til å være bedre jo tidligere man starter behandling.

Legemiddelverket mener imidlertid at det er knyttet usikkerhet til effektdokumentasjonen:

- Dokumentasjonen er generelt fra små studier med begrenset pasientantall og kort oppfølgningstid. Legemiddelverket mener derfor at størrelsen på effekten er usikker.
- For barn og tenåringer med SMA type III, er dokumentasjon på effekt hentet fra en subgruppe av fase 1/2a- studiene CS2 og CS12. Det kan se ut til at nusinersen har en stabiliserende effekt på sykdomsutviklingen, men størrelsen på denne effekten svært usikker.
- For voksne pasienter med SMA type III finnes det ingen effektdokumentasjon.
- Det finnes foreløpig ingen dokumentasjon på langtidseffekten av nusinersen. ENDEAR og CHERISH er avsluttet etter forholdsvis kort tid (hhv. 13 og 15 mnd.). SHINE-studien er en oppfølgningsstudie av pasientene som har vært med i det kliniske utviklingsprogrammet til nusinersen. Denne studien vil kunne gi svar på hvor godt effekten av nusinersen holder seg over tid. Estimert studieslutt er august 2022. Legemiddelverket har etterspurt foreløpige data fra studien. I følge Biogen finnes det ikke tilgjengelige data på nåværende tidspunkt, og at første kutt forventes publisert i løpet av neste år.

Modell 1 og 2 for hhv. type I og type II

Biogen har tatt utgangspunkt i pasientenes utvikling gjennom forbedring/forverring av hhv. CHOP-INTEND score og HFMSE-score i studiene ENDEAR og CHERISH. Biogen har antatt at den gjennomsnittlige effekten målt ved disse målemetodene er konstante over tid.

Det som imidlertid er viktigste faktor i modellene er den høyeste scoren for hhv. 2 pasienter fra CS3A-studien (750 dager) og 1 pasient fra CS2+CS12-studiene (1050 dager). Disse studiene er åpne og uten kontrollgruppe. På bakgrunn av scoren for disse tre pasientene antar Biogen at omtrent alle pasienter vil

nå samme score, og at tiden det tar er lik gjennomsnittet fra hhv. ENDEAR- og CHERISH-studiene. Det finnes imidlertid ingen kliniske data som kan underbygge en slik antakelse.

Modellen beregner at pasientene får bedre livskvalitet etter hvert som man oppnår nye motoriske funksjoner, som å sitte, stå og gå. I tillegg vil pasientene da ha mindre risiko for komplikasjoner, og mindre behov for både spesialist-, pleie- og omsorgstjenester. Derfor er modellens beregning av kostnadseffektivitet svært sensitiv for om pasientene utvikler nye motoriske funksjoner. CHERISH-studien viste imidlertid at en del pasienter fikk en stabilisering av sykdommen og at det ikke kan forventes at disse pasientene utvikler motoriske funksjoner.

Modell 3 for type III
I modell 3 bruker Biogen data fra 17 pasienter fra CS2+CS12-studiene. Det var totalt 34 pasienter med i CS2, hvorav 6 av disse hadde fått tidligere behandling i CS1. I følge Biogen ble disse ekskludert fra analysen. Derfor inngår 28 pasienter i CS2/CS12 i den langsiktige kohorten. Av disse klassifiseres 17 som type 3 og 11 pasienter som type 2.

Biogen har ikke modellert effekten av nusinersen på type III-pasienter i tråd med resultatene fra CS2+CS12-studiene. De to pasientene som viste bedring i studiene kunne ifølge EMA *gå med assistanse* (non independent ambulatory). Biogen har antatt at disse pasientene kunne *sitte uten assistanse* (non ambulatory). Se kap 3.43 Helsenytte. Dette påvirker kostnadseffektvitetsberegningene stort.

Vi vet ikke om de to pasientene som viste forbedring nylig hadde blitt diagnostisert eller om det var forholdsvis lang tid fra symptomdebut. Populasjonen som er inkludert i CS2+CS12-studiene er fra 2 år gamle. Selv om de fleste med type III kan gå uten assistanse innen de er 2 år uten behandling, kan evnen til å gå uten assistanse være forsinket. Legemiddelverket har ikke informasjon om disse pasientene uansett ville klare å gå uten behandling med nusinersen.

Særlig for pasienter med type III mener vi Biogen ikke har belyst potensiell gevinst for pasienter med SMA. Studiene viser at for en del av pasientene kan målet være å stabilisere sykdommen. Legemiddelverket mener dette burde vært analysert, siden det ville være en betydelig gevinst sammenlignet med en gradvis forverring. Det vil være av stor verdi for pasientene å forsinke sykdomsprogresjon og å redusere risiko for komplikasjoner. Også for helse- og omsorgstjenesten kan unngåtte hendelser bidra til mindre ressursbehov. Biogen har imidlertid valgt å vise verdien av SMA-behandling kun gjennom data på gangfunksjon hos 2 pasienter.

Oppsummert
Legemiddelverket mener utfallsmålene i modellen er svært usikre, særlig gjelder dette langtidseffeken av nusinersen. Alle studiepopulasjonene er forholdsvis små. Respons hos enkeltpasienter påvirker derfor resultatene i den helseøkonomiske analysen i stor grad. Biogen antar at omtrent alle pasienter vil ha tilsvarende utviklingsløp som de med best respons fra åpne tilleggsstudier, selv om de fleste pasientene i disse studiene ikke har nådd dette nivået på motorisk funksjon.

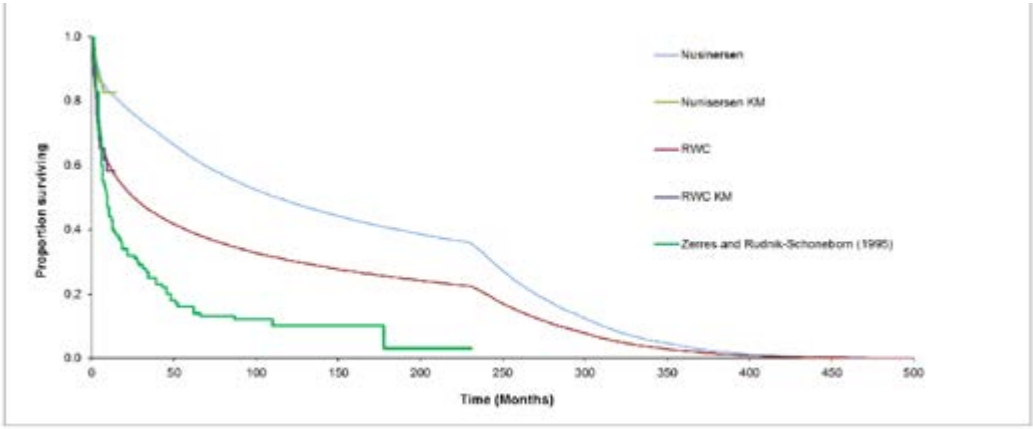
3.4.2 Framskriving av overlevelse

Innsendt helseøkonomisk modell.
Biogen har fremskrevet overlevelse fra ENDEAR-studien ved parametriske sannsynlighetsfunksjoner. Biogen har undersøkt klinisk og biologisk plausibilitet ved å sammenligne med langsiktige overlevelsesdata fra en observasjonsstudie av Zerres m. flere (1995) [11].

Biogen har antatt at når pasientene oppnår milepæler som er vanlige for SMA-pasienter med type II og type III, får de lavere risiko for død. Dette er fordi disse milepælene er forbundet med sterkere muskler i brystet som vil redusere respiratoriske komplikasjoner som er en av de vanligste dødsårsakene for SMA-pasienter. De antar derfor at type I-pasienter som når slike milepæler vil ha tilsvarende overlevelse som type II-pasienter.

For type I-pasienter har Biogen laget tre analyser basert på antagelser om i) ingen behandlingseffekt etter studien, ii) at samme behandlingseffekt fortsetter videre etter studien, og iii) at behandlingseffekten avtar over tid og forblir konstant med en Hazard rate lik 1 (forskjellige tidsperioder ble studert). Biogen mener analyse iii) er den mest klinisk og biologisk plausible, se figur under.

Figur 4 Framskriving av overlevelse for pasienter med SMA type I som får hhv nusinersen og RWC. Antagelse om avtagende behandlingseffekt over tid.



KM = Kaplan-Meier; RWC = real-world care.

For type II-pasienter har Biogen tatt utgangspunkt i overlevelsesdata fra Zerres m. flere (1995) [11]og tillagt en proposjonal hazard rate. Biogen har antatt at pasienter med type II som når milepæler forbundet med type III vil ha lavere risiko for død. Videre har Biogen antatt at forventet levealder for pasienter med type II som når disse milepælene vil være mellom den observerte overlevelsen av type II-pasienter og forventet levealder for resten av befolkningen.

For type III har Biogen antatt at pasienter vil ha forventet levealder tilsvarende resten av befolkningen.

Legemiddelverkets vurdering
Legemiddelverket anerkjenner at når data på langtidseffekt mangler er ekstrapolering av data ved parametrisering et valid instrument. Dokumentasjonen Biogen har fremvist mangler imidlertid detaljer om tester for antakelse om parallell hazard rate og analytiske metoder for valgene som er tatt.

Legemiddelverket vil generelt ikke anbefale å bruke forskjellige datakilder i samme modell, slik som Biogen har gjort ved å koble studie- data fra randomiserte studier med RWC-data. Heller enn å bruke RWC-data direkte som input i modellen mener Legemiddelverket at denne type data passer best til å validere antakelser i modellen. Likevel, på grunn av manglende kunnskap om sykdomsforløp hos SMA-pasienter som behandles med nusinersen, mener Legemiddleverket RWC-dataene er informative, selv om de ikke gir robuste kostnadseffektivitetsanalyser.

Biogen har laget tre analyser basert på antagelser om i) ingen behandlingseffekt etter studien, ii) at samme behandlingseffekt fortsetter videre etter studien, og iii) at behandlingseffekten avtar over tid (forskjellige tidsperioder ble studert).

Å anta at det ikke er behandlingseffekt utover studieperioden vil tilsvare et scenario der pasientene ikke får økt livskvalitet. Legemiddelverket antar at dette ikke er et plausibelt scenario. Antakelsen om at samme behandlingseffekt fortsetter utover studieperioden mener vi heller ikke er plausibelt. Dette er verken støttet av studiedata eller i samsvar med et naturlig sykdomsforløp. Legemiddelverket mener at en antakelse om avtakende effekt over tid er plausibel. Likevel, med begrensede tilgjenglige data, vet vi ikke hvor raskt denne effekten vil avta eller når den vil begynne å avta.

Biogen har valgt en såkalt spline-modell, en type parametrisk estimering Legemiddelverket normalt ikke anbefaler. Spline-modeller har en tendens til å overestimere kurvene og legge for mye vekt på de minst robuste og pålitelige dataene. Spline-modeller legger vekt på den statistiske halen, der det er færre pasienter som inngår i studien og derfor mindre pålitelige data. Biogen hevder NICE i England godtar spline-modeller når man bruker langsiktige data for å justere ekstrapoleringen. De mener derfor ikke begrensninger med Spline-modeller er relevant.

Legemiddelverket er kritiske til base case scenarioet til Biogen for valg av parametrisk estimering. Biogen kunne brukt andre metoder for parametrisk estimering som ville vært mindre utsatt for mulig skjevhet i dataene, og har ikke lagt inn muligheten for å utforske dette i modellen. Siden modellen påvirkes mer av andre variabler, mener vi valg av parametrisering er mindre viktig å legge vekt på i våre scenarioanalyser, jf. kap 4.4.2.

3.4.3 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon
Nusinersen har vist en gunstig bivirkningsprofil i de kliniske studiene. Bivirkninger som hodepine, oppkast og ryggsmerter forbundet med spinalpunksjonen er observert. De fleste av disse ble rapportert innen 72 timer etter prosedyren. Insidensen og alvorlighetsgraden av disse bivirkningene var som forventet ved spinalpunksjon. Ingen alvorlige komplikasjoner av spinalpunksjon, som alvorlige infeksjoner, er observert i

kliniske studier med nusinersen. Det var ingen behandlingsstopp på grunn av bivirkninger i de kliniske studiene.

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

Innsendt modell
Biogen har ikke inkludert bivirkninger i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverkets vurdering
Legemiddelverket godtar at bivirkninger ikke er inkludert i modellen. Eventuelle kostnader og tap av helserelatert livskvalitet knyttet til bivirkninger ved spinalpunksjon vil ikke påvirke resultatet i vesentlig grad.

3.4.4 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon
For å finne helserelatert livskvalitet knyttet til de ulike helsetilstandene for pasienter med SMA type I og type II har Biogen:

- Gjort et litteratursøk på helserelatert livskvalitet.
- Finansiert en studie av europeiske pasienter med SMA (Bastida.studien)
- Gjennomført en vignettestudie med kliniske eksperter fra UK.

I vignettestudien vurderer kliniske eksperter fra Storbritannia helserelatert livskvalitet for pasienter med SMA ved spørreskjemaet EQ-5D-Y. De kliniske ekspertene besvarer EQ-5D-Y-skjemaet basert på ulike kasus som beskriver helsetilstandene i modellen. EQ-5D-Y er et generisk måleinstrument for livskvalitet utviklet for barn i alder 7-12 år. De kliniske ekspertertene la vekt på følgende beskrivelser av helserelatert livskvalitet ved pasienter med type I og type II:

SMA Type I	SMA Type II
• Ingen smerte • Kan ikke kommunisere verbalt • Kognitiv tilstand som andre barn • Vanskelig for foreldre å flytte barna rundt • Svært rigid program hver dag: 24-timers jobb for barn og forelder, sugemaskin, fysioterapi, ventilering, mating, flytte barna fra side til side og noe lek. • Aktiviteter: se på tv, leke med hjelp og lese bok for barna.	• Kognitiv funksjon fungerer: kan snakke, respondere, læringsevne er normal. • Kan gå på skole, skrive og mate seg selv. • Kan føle uavhengighet ved bruk av elektriske rullestoler om huset er tilpasset. • Sosiale, og liker interaksjon med andre. • Aktiviteter trenger nøye planlegging av foreldre. •Kan bli frustrerte over ting de ikke klarer å gjøre. • Må til spesialist hver 6. Måned. Må trene med fysioterapeut og ergoterapeut.

Helserelatert livskvalitet for de ulike tilstandene er oppsummert i tabellen under.

Tilstand	Type I	Type II
Forverret	-0,26	-0,13
Stabil	-0,12	0,04
Forbedring	-0,17	0,07
Sitte uten assistanse	-0,03	0,1
Stå med assistanse	0,05	0,53
Gå med assistanse	0,47	0,53
Stå og gå uten assistanse	0,72	0,77
Tap av funksjon	-0,26	-0,09

For type III har Biogen antatt at ambulante pasienter med type III SMA har samme livskvalitet som pasienter med type II som har utviklet den motoriske funksjonen gå uten assistanse. Biogen antar at ikke-ambulante pasienter med SMA type III har livskvalitet tilsvarende type II sitte med mild forbedring. Begge er basert på vignettestudien over.

Livskvalitet for tilstander med type III er oppsummert i tabellen under.

Tilstand	Type III
Ambulant	0,77
Ikke ambulant	0,1

Biogen har også finansiert en studie av Bastida med flere (2017) av helserelatert livskvalitet hos barn med SMA i Europa . Deler av denne rapporten, og kun data fra et spansk pasientgrunnlag, ble publisert i 2017 [12]. I denne studien har nærmeste omsorgsperson besvart EQ-5D på vegne av barna. Også i denne studien rapporteres det at barna har svært lav helserelatert livskvalitet. Bastida m. fl. har i tillegg undersøkt livskvaliteten ved VAS-skala.

Nytte fra Bastida m/fl.

	SMA Type 1	SMA Type II	SMA type III
Nytte UK	0,19	0,1	0,54
Nytte VAS UK	0,82	0,73	0,82
Nytte snitt [1) 2)]	0,15	0,02	0,51
Nytte VAS snitt[2)]	0,55	0,61	0,67

1) Nyttevektene representerer et vektet snitt av pasienter fra Frankrike, England og Spania. Nytte rapportert fra Tyskland fravek vesentlig og er derfor ekskludert.
2) Biogen har i modellen kun benyttet vekter fra UK. Dette gjør utvalget mindre og mer sensitivt for variasjoner i rapportert livskvalitet.

Nytte for omsorgspersoner
Bastida m. flere har også undersøkt helserelaterte livskvalitet for omsorgspersoner til pasienter med SMA type I-III fra England, Spania, Frankrike og Tyskland. Det er relativt stor variasjon den rapporterte livskvaliteten til omsorgspersoner i de forskjellige landene og for de ulike typene SMA. Biogen har antatt at norske omsorgspersoner har lik livskvalitet som omsorgspersoner fra England, en livskvalitetsvekt på 0.85 for alle typer SMA. Dette er relativ høy livskvalitet, sett i forhold til for eksempel Frankrike (0,29 type I og III, 0,59 type II), eller de spanske omsorgspersonene som rapporterer en helserelatert livskvalitet på om lag 0,47[12]. Biogen har modellert dette ved at livskvaliteten til foreldre inngår så lenge pasientene fortsatt lever.

Innsendt helseøkonomisk modell
Biogen har brukt QALY-vekter basert på vignettestudien, men modellen åpner også for å bruke QALY-vekter for pasienter fra UK hentet fra Bastida m. flere. Siden Biogen antar at pasientene med behandling ikke kan bli gradvis verre, har de lagt inn en antakelse om at helserelatert livskvalitetsvekt for type II tilsvarer type I. Følgende vekter har Biogen lagt inn i modellen fra Bastida m.flere.

	SMA Type 1	SMA Type II	SMA type III
Nytte UK	0,17[1]	0,17[1]	0,54
Nytte VAS UK	0,73	0,73	0,82

1) Et snitt av UK type I og type II

Nytte for omsorgspersoner har Biogen modellert ved at livskvaliteten til én omsorgsperson inngår i analysen så lenge pasientene fortsatt lever.

Legemiddelverkets vurdering
Modell 1 og 2 (type I og II)

Det er flere utfordringer knyttet til måling av helserelatert livskvalitet til pasienter i den aktuelle pasientgruppen. Jo yngre pasientgruppen er, jo mindre validitet har generiske instrumenter for måling av livskvalitet. De viktigste grunnene til dette er:

- Barna kan ikke selv rapportere egen livskvalitet.
- Livskvalitetsdimensjonene er ikke tilpasset barn.
- Tariffene er ikke tilpasset barn.

Den første utfordringen er at små barn ikke har kapasitet til å svare på EQ-5D undersøkelsen på egen hånd. Firmaet har derfor laget en *vignette*-studie der kliniske eksperter svarer på bakgrunn av pasientkasuistikker. Fordelen med denne type studie er at kasuistikkene presenterer pasienter med tilstander tilpasset hver av helsetilstandene i modellen. Det er imidlertid en svakhet at kliniske eksperter skal vurdere fiktive pasienters livskvalitet fremfor pasientene selv. Kasuistikkene kan ikke fange opp pasientenes egne meninger om sin tilstand, men en tredjepersons mening om hva dette innebærer. Studier fra Biogens systematiske litteratursøk har vist at når tredjepersoner vurderer livskvalitetsvekter rapporteres lavere livskvalitet enn når pasientene vurderes sin egen tilstand (3-6). Forfatterne av litteratursøket konkluderer med følgende: *Patient's self reported quality of life was much higher compared to that estimated by parents and carers as proxies indicating that carers perceived that the child had a lower quality of life. Furthermore clinicians perceived patients to have a lower quality of life compared to that estimated by the carers.*

Brazier og Longworth (2011) anbefaler at NICE i England ikke skal godta slike vignettestudier som dokumentasjon på nytte. Dette er fordi det kan være vanskelig å finne riktig person til å svare på vegne av pasientene. Anbefaling i NICE retningslinjer er at det er nærmeste omsorgsperson til pasientene som best kan svare på vegne av pasientene.

Flere av tilstandene som beskrives og undersøkes i vignettestudien måles til negativ livskvalitet. Det er ikke en påstand om at noen har en negativ helseverdi på sine liv, men er en konsekvens av måten EQ-5D-tariffene er bygd opp. Det viktige for modellen er uansett å vise den inkrementelle forbedringen av livskvalitet med behandling sammenlignet med ingen behandling.

Dimensjoner som skal beskrive helserelatert livskvalitet gjennom EQ-5D har blitt utviklet for voksne og er ikke nødvendigvis relevante for barn. Barn som er inkludert i de underliggende effektstudiene er svært unge, helt fra de er nyfødt. Heller ikke friske barn som er så unge, er mobile, kan gjøre dagligdagse gjøremål eller kan sørge for egenpleie, som er tre av de fem dimensjonene som undersøkes ved EQ-5D. EQ-5D vil derfor ikke være særlig egnet til måling av livskvalitet for denne pasientgruppen. Andre instrumenter vil også ha tilsvarende utfordringer og det vil derfor være stor usikkerhet knyttet til den målte livskvaliteten til pasientene.

Selv om det er blitt utviklet en barneversjon av EQ-5D for barn mellom 7 og 12 år er ikke preferansetariffene tilpasset barn. Det gjenstår forskning for å utvikle tariffer som er tilpasset barn.

I Bastidastudien var det nærmeste omsorgsperson som besvarte på vegne av pasienter med SMA, i tråd med retningslinjer fra NICE. Nyttevektene fra Bastida er imidlertidig ikke like representative for de aktuelle helsetilstandene i modellen. For eksempel kan pasienter med SMA type III være ambulante eller ikke, men Bastida-studien skiller ikke på dette. I modellen er dette delt opp i to ulike tilstander med forskjellige livskvalitet. Videre viser Bastida-studien at pasienter med type II har lavere livskvalitet enn pasienter med type I. Dette kan virke urimelig når type I er den mest alvorlige typen SMA. Det kan være et utslag av at det er utfordringer med å måle livskvalitet for begge typer pasientgrupper der foreldrene er ansvarlig for å svare på vegne av pasientene.

Det er store forskjeller i livskvalitetsvektene målt ved VAS og indeks. VAS-vektene viser mye høyere livskvalitet for type I og II enn indeksen. Dette kan bero på at det er vanskelig for omsorgspersoner og foreldre å vurdere ut fra de fem dimensjonene som benyttes ved EQ-5D.

Biogen har valgt å bruke vektene fra vignettestudien fremfor Bastida-studien. Legemiddelverket mener det er både fordeler og ulemper ved hver av studiene. Det er ikke entydig at vignettestudien bedre fanger opp livskvalitet til pasientene enn Bastida. Vignettestudien viser noe lavere livskvalitet enn Bastidastudien for pasienter som ikke er mobile. Det er i tråd med den generelle konklusjonen i det systematiske litteratursøket. Klinikernes anslag på helserelatert livskvalitet kan være mindre egnet for å fange pasientenes faktiske livskvalitet. Legemiddelverket har i scenarioanalyse brukt helserelatert livskvalitet målt i Bastidastudien, dvs. fra faktiske pasienter rapportert fra nærmeste omsorgsperson. Legemiddelverket vil påpeke at dette uansett er heftet med stor usikkerhet. Se også kap 4.1 om modell og forutsetninger.

Modell 3 (type III)
Pasientene som viste forbedring i CS2+CS12-studiene kunne ifølge EMA *gå med assistanse*, men Biogen har definert at disse kunne *sitte uten assistanse*. Forbedringen i helserelatert livskvalitet blir derfor mindre enn den Biogen har modellert. Modell 3 fanger derfor ikke opp den forbedringen i motorisk funksjon som CS2+CS12-studiene viste (se vurdering i kap 3.4).

Nytte for omsorgspersoner
Legemiddelverket vurderer at for pasienter som blir vesentlig bedre, kan det være en betydelig gevinst i helse også for nærmeste omsorgspersoner.

Biogen har antatt at omsorgspersoner har en flat positiv nytte så lenge pasientene er i live, heller enn at omsorgspersoner får enn gradvis økt helserelatert livskvalitet når pasientene blir bedre. Implikasjonen av dette er at for pasienter som dør, så mister omsorgspersonene også all helserelatert livskvalitet. Legemiddelverket mener en slik modellering ikke vil fange den potensielle gevinsten i nytte for omsorgspersoner. Nytteforbedring for omsorgspersoner kan være omfattende. Det er imidlertid svært vanskelig å dokumentere og modellere. Bastida-studien viser for eksempel både lav og høy helserelatert livskvalitet for foreldre av barn med type I, II og III.

Oppsummering

Legemiddelverket mener målt helserelatert livskvalitet fra Bastida-studien er å foretrekke fremfor vignette-studien, og vil vise forskjellene mellom de to i scenarioanalyser. Legemiddelverket vil imidlertid påpeke at resultatene fra begge studiene er heftet med veldig stor usikkerhet. Legemiddelverket godtar ikke metoden Biogen har brukt for å modellere nytte for omsorgspersoner, men mener det skjønnsmessig bør legges vekt på at omsorgspersoner kan få en bedre helserelatert livskvalitet ved forbedring av helsetilstanden til pasientene. Nyttevektene som Biogen anvender i denne metodevurderingen er ikke validert av Legemiddelverket, og kan dermed ikke uten videre brukes ved eventuelle framtidige metodevurderinger.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes nusinersen med RWC, da det per i dag ikke finnes annen sykdomsmodifiserende behandling.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

4.1.1 Modellbeskrivelse

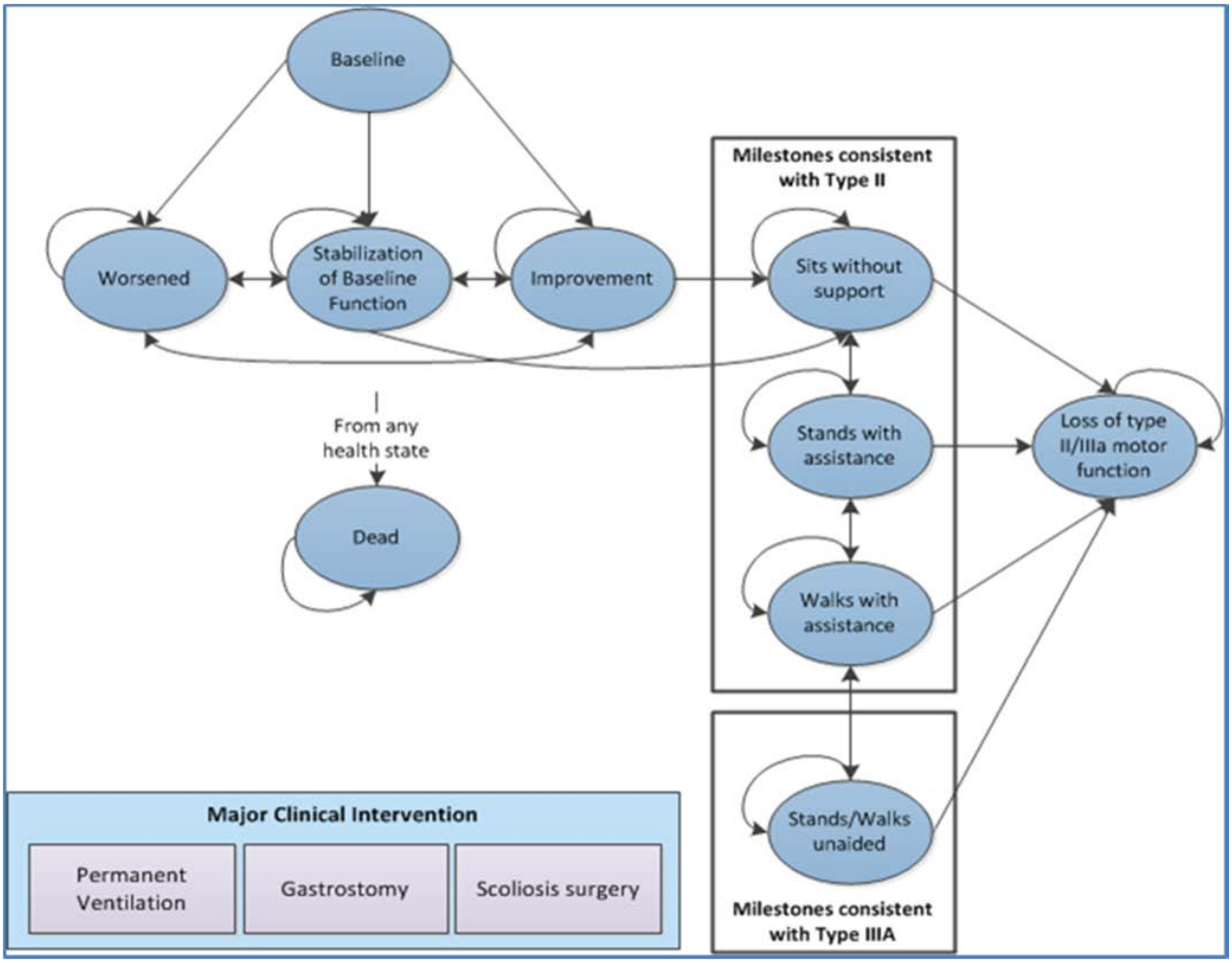
Biogen har utarbeidet tre ulike Markovmodeller for å beregne den gjennomsnittlige nytten og kostnader ved behandling med nusinersen for hhv SMA type I, II og III. En markovmodell gir mulighet til å undersøke pasienter som når ulike helsetilstander over tid. Pasientene beveger seg i et behandlingsforløp gjennom modellen og etter hvert som de blir bedre eller dårligere tillegges pasientene helserelatert livskvalitet og ressursbruk knyttet til de ulike tilstandene. Hvor raskt pasientene beveger seg gjennom modellen er avhengig av overgangssannsynligheter fra den ene tilstanden til den neste.

Overgangssannsynlighetene i modell 1 er basert på CHOP-INTEND-score fra både ENDEAR-studien og CS3A-studien. Overgangssansynligheter ble beregnet ved å regne ut hvor mange poeng for CHOP-INTEND--score individene nådde etter en bestemt tidsperiode, og gjennomsnittlig hvor lang tid det tok for pasientene å nå denne poengsummen. Biogen har brukt tilsvarende metode i modell 2, men denne er basert på HFMSE-score. For en vurdering av utfallsmål fra studiene og hvordan dette er modellert se kap. 3.4 Utfallsmål.

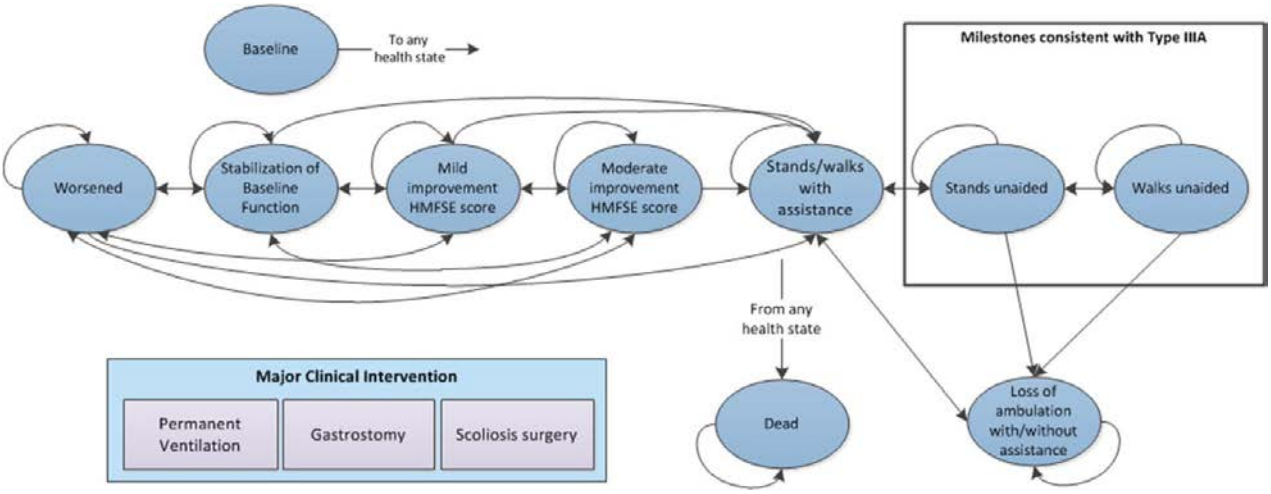
Helsetilstander i modellene er basert på motorisk utvikling og kategorisert etter motoriske milepæler. Helsetilstandene i modell 1 og 2 definerer motoriske milepæler som evne til å sitte, stå og gå med og uten assistanse. Beste mulige tilstand for pasientene i modellen oppnås dersom pasientene klarer å gå uten assistanse. Pasienter som utvikler seg motorisk, beveger seg mot denne helsetilstanden. For hver motoriske milepæl pasientene oppnår, øker helserelatert livskvalitet og reduserer behov for behandling i spesialisthelsetjenesten og behov for kommunale pleie- og omsorgstjenester.

I modell 3 kan pasientene bevege seg mellom to helsetilstander som Biogen har definert som ambulant og ikke-ambulant. Se kap. 3.4 utfallsmål og kap 3.4.3 Helsenytte for en vurdering av definisjonen av ikke-ambulant.

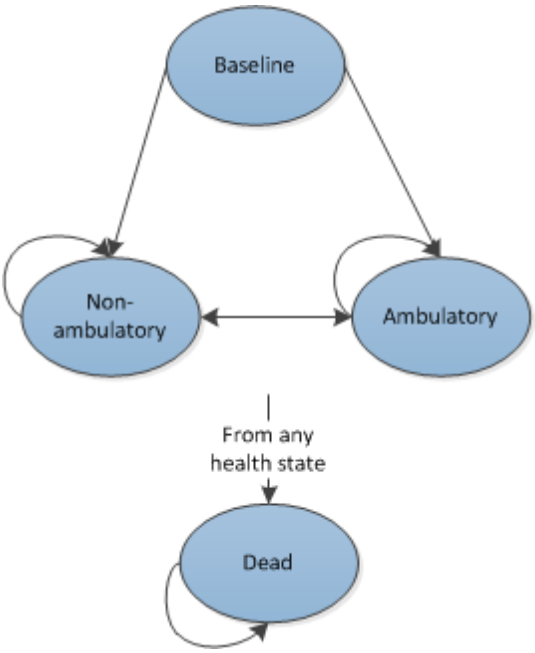
Alle de tre modellene er beskrevet med følgende figurer. Sirklene representerer helsetilstander og pilene representerer effekten av nusinersen/RWC, dvs sannsynligheter for å bevege seg mellom helsetilstandene.



Modell 1 - Type I SMA



Modell 2 – type II



Modell 3 – Type III

Legemiddelverkets vurdering

Biogen har laget 3 markovmodeller for å beregne gjennomsnittlig nytte og kostnader ved behandling med nusinersen ved hhv. SMA type I-III. Markovmodeller har en fordel ved at det er mulig å følge pasientene i ulike tilstander over tid. Legemiddelverket mener imidlertid modellene er svært kompliserte. Modelleringen tar ikke hensyn til at definisjonene av de tre typene er veiledende og at det i praksis er vanskelig å definere hvilken type SMA pasientene har. Dette gjelder særlig for pasienter som har type II/III.

Legemiddelverket anerkjenner at det er utfordringer med korte studier med få pasienter som kan virke begrensende for modelleringen. Biogen har behandlet disse usikre dataene i en komplisert modell med 9 tilstander. Konsekvensene av dette er at flere tilstander er basert på data for kun 1 og 2 pasienter fra studiene som nådde akkurat den respektive motoriske funksjonen. I tillegg har Biogen vært nødt til å definere en QALY-vekt til alle helsetilstandene. Med så usikre data ville det vært mer hensiktsmessig og mer transparent med en enklere og mer oversiktlig modell med færre helsetilstander.

Et gjennomgående trekk ved studiene er at behandling med nusinersen ser ut til å ha best effekt når behandling ble igangsatt før eller kort tid etter symptomdebut. Samtidig, store deler av den nåværende norske populasjonen, men også ellers i verden, har hatt SMA en lengre tid siden symptomdebut. For en del pasienter ser det ut til at nusinersen kan ha en stabiliserende effekt på sykdomsprogresjonen. Det vil være av stor verdi for pasientene å forsinke sykdomsprogresjonen og å redusere risiko for komplikasjoner. Også for helse- og omsorgstjenesten kan unngåtte hendelser bidra til mindre ressursbehov. Legemiddelverket stiller seg derfor undrende til at Biogen ikke har vist gjennom studier og analyse verdien av behandling med nusinersen for disse pasientene. Biogens modell hviler på

udokumenterte forutsetninger basert på respons hos enkeltpasienter. Se også Legemiddelverkets vurdering av kostnader, kap. 4.1.3 og vurdering av effekt i kap. 3.4.1.

I kap. 3.4 vurderte vi at utfallene som definerer pasientenes effekt av nusinersen er basert på udokumenterte forutsetninger: i) konstant forbedring og ii) alle vil ha samme utviklingsløp mot høyeste oppnåelige motoriske funksjon. På bakgrunn av dette er analysen til Biogen bygd opp slik at alle pasientene i modellen beveges mot en *absorberende* helsetilstand. Denne tilstanden er *gå/stå uten assistanse.*

Videre har Biogen modellert at pasienter med SMA type I og type II vil ha redusert forventet levetid. Overlevelse i modellen er bestemt av overlevelsessansynligheter som er basert på overlevelsesrater fra ENDEAR-studien. Konsekvensene av disse modellforutsetningene er at alle blir bedre og bedre inntil de dør. Det er ikke forenlig med et naturlig sykdomsforløp. Klinikere vi har hatt dialog med har bekreftet dette.

Dette innebærer at Biogens modell ikke kan brukes til å sannsynliggjøre et naturlig sykdomsforløp med behandling med nusinersen. Dette dreier seg særlig om:

- Høyeste motoriske funksjon kan være forskjellige for pasientene, og tiden det tar å nå denne funksjonen.
- Pasienter som dør i modellen ser ut til å være i beste mulige helsetilstand.

Biogen beskriver at vanlig dødsårsak for pasienter med SMA er at åndedrettssvikt, generell muskelsvakhet og manglende evne til å svelge fører til problemer med å rydde luftveiene for sekreter og slim og kan føre til lungebetennelse. Modellen åpner for å analysere scenarioer der pasientene blir gradvis verre før de dør. Det vil således være mer forenlig med et sykdomsforløp som ender med død at pasientene ikke er i beste mulige tilstand. Legemiddelverket viser ved scenarioanalyser i kap 4.2.2 at modellen er svært sensitiv til slike endringer.

Oppsummert
Legemiddelverket mener Biogen burde valgt en enklere modell. Modellen er i hovedsak basert på udokumenterte forutsetninger. Legemiddelverket mener Biogen burde laget en modell der også verdien av å stabilisere sykdommen kunne være sentral, heller enn å legge all vekt på antakelser om at pasientene vil nå samme motoriske funksjon som hhv. 2 og 1 pasienter fra åpne studier.

4.1.2 Analyseperspektiv

Biogen har lagt inn et utvidet helsetjenesteperspektiv. Tidshorisont er 40 år for type I, og 80 år for type II og III.

Nytte og kostnader er diskontert med 4% diskonteringsrate.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar analyseperspektiv.

4.1.3 Kostnader (input data)

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnad for nusinersen per dose, for første behandlingsår (6 doser) og påfølgende år (3 doser), er vist i tabellen under (maksimaltpris eks. mva)

	Per dose (NOK)	Årskostnad første år per pasient (NOK)	Årskostnad påfølgende år per pasient (NOK)
Nusinersen 12 mg	777 135	4 662 810	2 331 405

For å finne gjennomsnittlig ressursbruk for behandling av SMA type I og II har Biogen intervjuet kliniske eksperter. De har laget en oversikt over ressursbruk og antall ganger hver av ressursene vanligvis blir brukt.

De viktigste komponentene for ressursbruk i sykehus er behandling av lungeinnflammasjon, næringstilførsel, PEG-operasjon (gastrostomi), skoliose-operasjon og ventilasjonsstøtte. De viktigste ressursene brukt ellers i helsetjenesten er besøk hos sykepleier (18 første året og 12 ganger etterfølgende år), besøk av fysioterapeut (75 ganger første år og 50 ganger etterfølgende år), assistent (9 timer hver dag), i tillegg til besøk av rådgiver, psykolog, nevrolog, og ernæringsekspert. I tillegg er det betydelige kostnader til hjelpemidler, som korsett, hosteassistent, mukøs suksjon, PEG og rullestol.

Visse hjelpemidler til hjemmet, slik som rullestolramper, fjerning av dørterskler, dusjestoler og stoler etc. er ikke tatt inn i analysen. Personlige og offentlige utgifter til slike hjelpemidler kan være store, og Biogen mener derfor at kostnadsestimatene de har tatt med i beregningene er konservative.

I tillegg har Biogen lagt til et produksjonstap for foreldre som går ut av arbeidslivet.

Biogen har beregnet en årlig gjennomsnittlig ressurbruk til pasienter med SMA type I og II. Videre antar Biogen at ressurbruk for pasienter med type III tilsvarer ressursbruk ved type II.

Total cost per type and year of the disease				
Cost item	**SMA I Year 1**	**Year 2-**	**SMA II Year 1**	**Year 2-**
Direct medical costs (NOK)				
Visits to physicians and other health care practitioners	231,000	217,146	213,170	220,464
Tests and assessments	4,874	0	4,874	0
Hospital admissions	300,639	294,158	207,750	255,170+163,009[1]
Assistive devices	38,799	717	32,706	11,194
Medication	0	0	2,308	2,308
Total direct medical costs	*575,312*	*512,020*	*460,807*	*652,145*
Direct non-medical costs (NOK)				
Non-medical community services	786,429	786,429	786,429	786,429
Transportation	3,766	1,883	1,883	942
Total direct non-medical costs	*790,195*	*788,312*	*788,312*	*787,371*
Indirect costs (NOK)				
Production loss of a caregiver	727,440	727,440	272,790	181,860
Total indirect costs	*727,440*	*727,440*	*272,790*	*181,860*
Total costs (NOK)	***2,092,947***	***2,027,772***	***1,521,910***	***1,621,376***

Biogen mener ENDEAR-studien viste at pasienter som får behandling med nusinersen vil bruke mindre ressurser på sykehus enn pasientene i kontrollgruppen. De har derfor nedskalert kostnadene i nusinersen-armen. Denne nedskaleringen er oppsummert under.

Ratio ventilation use (Nusinersen vs. RWC)	0,66
Ratio hospitalizations (Nusinersen vs. RWC)	0,76

Legemiddelverkets vurdering

Det inngår mye ressursbruk i behandling og pleie av pasienter med SMA. Dette er også svært viktig for analysen. Pasienter som blir friskere vil kunne redusere sykehusinleggelser, og i mindre grad måtte bruke hjelpemidler, andre ressurser i helsetjenesten og fra omsorgspersoner. Biogen har kartlagt denne ressursbruken. Etter samtale med klinikere kunne de ikke bekrefte sammensetningen, men mente at totalkostnadene ikke virket urimelig. Legemiddelverket godtar den innsendte dokumentasjonen på

kostnader for RWC. Disse kostnadene er ikke validert av Legemiddelverket og kan dermed ikke uten videre brukes i eventuelle framtidige metodevurderinger.

Pasientene i modellen som oppnår helsetilstander forbundet med bedre livskvalitet og mobilitet har mindre behov for enkelte tjenester og hjelpemidler. Selv om legemiddelkostnaden er viktigste faktor for kostnadseffektivitetsberegningen vil behandling også kunne resultere i færre kostnader for helse- og omsorgstjenesten og samfunnet for øvrig.

Biogen antar lavere enhetskostnader på sykehus og ventilasjon for pasienter som behandles med nusinersen. Legemiddelverket mener dette er dobbeltelling av effekten av nusinersen. Dette har imidlertid liten påvirkning på kostnadseffektivitetsberegningen.

En vesentlig kostnadskomponent er at foreldre/omsorgspersoner må bruke tid på pleie og omsorg av barna. I Legemiddelverkets Retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser skiller vi mellom tid brukt som en innsatsfaktor i tiltaket og tidsbruk som resultat av tiltaket (produksjonsvirkninger). Vi vurderer at tidsbruk til pleie og omsorg for egne barn som er å regne som en innsatsfaktor og relevant å inkludere i analysen. Biogen har lagt inn tapt arbeid for en forelder. Bastidastudien viser at omsorg i mange tilfeller må gis mer enn 8 timer per dag. Dersom behandling med nusinersen kan redusere tiden omsorgspersoner bruker på omsorg og pleie vil kostnadseffektiviteten av behandlingen øke.

For noen pasienter med type II og III og med fremskreden sykdom kan det være nødvendig med døgnkontinuerlig overvåking og assistanse. Denne ressursbruken har ikke Biogen tatt inn i modellen. Dersom behandling med nusinersen kan redusere behovet for døgnkontinuerlig assistanse vil kostnadseffektiviteten av behandlingen øke. Samtidig vil de pasientene som ikke responderer like godt på nusinersen som i Biogens antakelser, bidra til en lavere kostnadseffektivitet.

Siden SMA er en gradvis forverrende sykdom vil pasienter kunne oppleve økt bruk av hjelpemidler i hjemmet, mer tilspassede løsninger og økt behov for assistanse. For eksempel viser informasjon Legemiddelverket har fått fra pårørende at en del norske pasienter er avhengig av døgnkontinuerlig assistanse[2]. Det brukes flere typer hjelpemidler som for eksempel elektriske rullestoler, gåstoler, tilpassete hus/leiligheter osv. Dersom behandling med nusinersen kan redusere behovet for hjemmepleie og hjelepemidler vil kostnadseffektiviteten av behandlingen forbedres. Biogen har imidlertid ikke dokumentert ressurser knyttet til tilrettelegging i hjemmet

Legemiddelverket mener Biogen ikke har prøvd å belyse verdien av behandling med nusinersen for pasienter som kan oppnå stabilisering av sykdommen, for eksempel gjennom en analyse der verdien knyttet til forsinket sykdomsutvikling, lavere risiko for komplikasjoner og mindre behov for assistanse og hjelpemidler kunne blitt tatt hensyn til.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Tabellen under viser Biogens scenario og de viktigste kostnadene og den samlede nytten ved behandling av SMA med og uten behandling med nusinersen. Kostnader og nytte er per pasient i et livstidsperspektiv. Som det framgår av tabellen, er det betydelige kostnader over et livstidsperspektiv for alle tre typer. Legemiddelkostnad for nusinersen er den største kostnadskomponenten.

Kostnader/nytte per pasient i livstidsperspektiv	Type I		Type II		Type III	
	Nusinersen	Ingen behandling	Nusinersen	Ingen behandling	Nusinersen	Ingen behandling
Legemiddelkostnad nusinersen (NOK)	22 274 890		40 123 318		25 021 005	
Andre Direkte kostnader for helsetjenesten (NOK)	4 938 878	6 140 364	14 584 808	23 104 058	21 842 814	24 329 983
Kostnader omsorgspersoner (transport og tid til omsorg) (NOK)	1 735 584	3 440 345	2 255 967	3 262 082	3 114 222	3 435 171
Totale kostnader (NOK)	28 949 352	9 580 709	56 964 093	26 366 140	49 978 042	27 765 154
Nytte (QALY)	4,2	-1,2	8,3	-0,5	8,9	7,3

Tabell 3: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (tallene er avrundet).

Type I	Nusinersen (Spinraza)	RWC	Differanse
Totale kostnader	29 000 000	9 600 000	19 400 000
Totale QALYs (disk) Totale leveår	4,2 14,1	-1,2 7	5,4 7,1
Merkostnad per vunnet QALY Merkostnad per vunnet leveår			3 600 000 2 700 00

Type II	Nusinersen (Spinraza)	RWC	Differanse
Totale kostnader	57 000 000	26 400 000	30 600 000
Totale QALYs (disk) Totale leveår	8,4 44	-0,5 37	8,8 7
Merkostnad per vunnet QALY Merkostnad per vunnet leveår			3 500 000 4 400 000

Type III	Nusinersen (Spinraza)	RWC	Differanse
Totale kostnader	50 000 000	28 000 000	22 000 000
Totale QALYs (disk) Totale leveår	8,9 72	7,3 72	1,56 0
Merkostnad per vunnet QALY Merkostnad per vunnet leveår			14 300 000 -

4.2.2 Legemiddelverkets analyse - scenarioanalyser

Modell 1 og 2

Siden studiene er forholdsvis små vil utfall hos enkeltpasienter ha stor betydning for resultatene i den helseøkonomiske analysen. Biogens analyse hviler på en udokumentert forutsetning om at alle pasientene vil nå høyeste motoriske funksjon. Dette scenarioet er ikke forenlig med et naturlig sykdomsforløp.

Små justeringer i forutsetningene, gir store utslag i resultatene av analysen. Legemiddelverket har laget alternative scenarioer ved å endre variabler enkeltvis. Merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår i disse scenarioene varierer fra om lag 6,5 millioner kroner per QALY til 20 millioner kroner per QALY. Ved å endre flere variable samtidig blir utslagene enda større, jf Legemiddelverkets analyser i tabellen under.

1) Legemiddelverkets hovedinnvending mot Biogens modell er antakelsen om at alle pasienter som får respons med nusinersen vil nå høyeste motoriske funksjon, basert på at 2 pasienter (10%) fra CS3A-studien og 1 pasient (7,7%) fra CS2+CS12 opnådde høyeste motoriske funksjon. I Legemiddelverkets scenario har vi antatt at en lavere andel vil nå høyeste motoriske funksjon enn Biogens antakelse. (omtrent 50% av Biogens antagelse)[3].

2) Ved å legge inn en forutsetning om at sykdommen gradvis kan forverres vil pasientene kunne følge et mer naturlig sykdomsforløp, jf. kap. 4.1. Legemiddelverket har derfor laget to scenarioer der 5% og 10% av pasientene kan miste funksjon etter å ha kommet til tilstanden gå uten assistanse. Dette innebærer at pasientene i snitt kan gå uten assistanse i 6,7 og 3,3 år for type I og 10 og 5 år for type II. I tillegg har vi laget et scenario der pasientene kan tape funksjon fra alle tilstander.
3) Legemiddelverket har også laget et scenario med QALY-vekter fra Bastidastudien, jf. vår diskusjon i kap 3.4.3.

[3] Modellen åpner ikke for å sette effekt av nusinersen lik den observerte effekten av nusinersen fra studiene. Legemiddelverket har endret sannsynlighetene slik at det tar lenger tid før pasientene når stadiet *gå uten assistanse* for å prøve å modellere dette- *Gå uten assistanse* er fortsatt en absorberende tilstand i dette scenarioet.

4) Vi har laget et scenario der enhetskostnadene for behandling på sykehus eller ventilasjon er like, uavhengig om man behandles med nusinersen eller ikke.

På tross av stor usikkerhet ved den totale nytten av behandling, er det legemiddelprisen som påvirker kostnadseffektivtetsvurderingen mest. Biogen har valgt å prise nusinersen svært høyt, og det resulterer i svært høye kostnadseffektivitetsratioer.

	Type I	Type II
Base Case analyse	3 600 000	3 500 000
1) Lavere andel gå uten assistanse	7 300 000	6 300 000
2) a)5% taper funksjon fra *gå uten assistanse*	11 800 000	8 500 000
b) 10% taper funksjon fra *gå uten assistanse*	20 000 000	10 100 000
c) 5 % taper funksjon fra tilstandene *sitte, stå og gå*	16 000 000	20 000 000
3) QALY Bastida	6 700 000	8 500 000
4) Like enhetskostnader	3 700 000	3 600 000
5) 2a) og 3) kombinert (5 % taper funksjon og endret QALY-vekter)	16 600 000	24 500 000

Legemiddelverket vil påpeke at resultatene over er beregnet i modellen Biogen har utviklet for å belyse verdien av behandling med nusinersen. Modellen er ikke godt egnet til dette. Vi mener verken Legemiddelverkets eller Biogens scenarioer er sannsynlige utfall i norsk klinisk praksis. Vi mener likevel at Legemiddelverkets scenario 5 (5 % taper funksjon og QALY-vekter fra Bastida) er mer forenlig med et naturlig sykdomsforløp enn Biogens. Dette scenarioet vil likevel kunne være optimistisk, fordi modellen fortsatt forutsetter at alle pasienter når høyeste motoriske funksjon, og alle vil ha samme responsrate lik snittet av motorisk funksjon per måned.

Modell 3

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse for modell 3. Forutsetningene er som i søker/produsentens analyse bortsett fra følgende:

- Endre QALY-vekt fra *sitte uten assistanse* (0,1) til *gå med assistanse* (0,53) i tråd med forbedringen til disse 2 pasientene i CS2+CS12-studiene, jf. kap 3.4.

Kostnadseffektiviteten av dette scenariet (IKER) er 40 000 000 kroner per QALY.

Legemiddelverket vil påpeke at resultatene over er beregnet i modellen Biogen har utviklet for å belyse verdien av behandling med nusinersen. Modellen er ikke godt egnet til dette. Vi mener verken Legemiddelverkets eller Biogens scenario er tilstrekkelig underbygget av eksisterende informasjon for å kunne predikere robuste utfall i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket mener Biogen ikke har prøvd å belyse verdien av behandling med nusinersen for pasienter som kan oppnå stabilisering av sykdommen, for eksempel gjennom en analyse der verdien knyttet til forsinket sykdomsutvikling, lavere risiko for komplikasjoner og mindre behov for assistanse og hjelpemidler kunne blitt tatt hensyn til. Biogens analyse av type III-pasienter er basert på at 2 pasienter oppnådde gangfunksjon i en klinisk studie.

Legemiddelverket presiserer: Biogen sendte inn en ny modell 20.09.2017 der de foreslo følgende endringer:

- Oppdaterte nyttevekter fra vignettestudien
- Ny overlevelsesfunksjon endret til eksponentialfunksjon (kun type I)
- Scenario der pasientene kan nå et platå for maksimal forbedring (50%) slik at færre pasienter får gangfunksjon.

Totale endringer øker merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår:
Type I: 4 700 000 kroner/QALY
Type II: 4 100 000 Kroner/QALY

Legemiddelverket har ikke vurdert de nye modellene grunnet lite tid. Vi mener at dersom dette er scenarioer som Biogen mener er mer plausible burde disse vært innsendt fra begynnelsen.

Nye scenarioer fra Biogen endrer ikke Legemiddelverkets hovedinnvending om at modellen ikke er forenlig med et naturlig sykdomsforløp.

4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket vil påpeke at resultatene over er bundet opp til modellen Biogen har utviklet for å belyse verdien av behandling med nusinersen. Vi mener verken Legemiddelverkets eller Biogens scenario er tilstrekkelig underbygget av eksisterende informasjon for å kunne predikere robuste utfall i norsk klinisk praksis. Vi mener likevel at Legemiddelverkets scenario er mer forenlig med et naturlig sykdomsforløp enn Biogens.

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt, samt usikkerhet i analysene, oppfyller ikke nusinersen kriteriet for kostnadseffektivitet med dagens pris. Dette gjelder også dersom Beslutningsforum legger Biogens egen analyse til grunn for beslutning.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Spinraza (nusinersen) i de første fem årene er presentert i tabell 6.

Det er etablert et nasjonalt kvalitetsregister for nevromuskulære sykdommer som heter *Norsk register for arvelige og medfødte nevromuskulære sykdommer*. Gjennom en norsk kliniker har Legemiddelverket fått informasjon om at det er 70 pasienter som er registrert med SMA, men ikke alle har en mutasjon i SMN-genet og dermet aktuelle for nusinersen. I regiseteret er det 43 personer som er spesifisert med SMA type og som regnes å være i målgruppen. Det er ikke en fullstendig registrering av hvor mange som er over eller under 18 år.

På forespørsel fra Legemiddelverket har Rikshospitalet forespurt legene ved fylkenes habiliteringsavdelinger for barn som antatt følger opp pasienter under 18 år med SMA. De har kommet til 42 kjente tilfeller av pasienter med SMA. Det mangler informasjon fra noen fylker. Ikke alle disse pasientene trenger være aktuelle for behandling med nusinersen. I tillegg er det 10 pasienter med SMA type I som har påbegynt behandling med nusinersen ved OUS.

Biogen har antatt at det er 85 pasienter i Norge hvorav 35 kan behandles med nusinersen. Av disse er det 30 pasienter med type II eller type III.

Legemiddelverket har funnet estimater hos Frambu.no (Norges største tverrfaglige kompetansesenter som sjeldne diagnoser). Frambu angir en insidens på 1/6000. I en studie av Sugarman [4] er insidens på SMA 1/11000. Studien referer til at dette samsvarer med større studier [5] som rapporterte en insidens på 1/10000. Biogen viser til studier av Norwood [6] og Ogino [7] og har regnet med 7 nye tilfeller i Norge per år, hvorav omtrent halvparten er type I. Biogen antar videre at 1 av de 7 dør hvert år frem til år 5, basert på effektdata fra ENDEAR-studien.

I tabellen under er Biogens scenario.

Aktuelle pasienter	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
År 1	35	33	31	29	28
År 2		7	6	5	4
År 3			7	6	5
År 4				7	6
År 5					7
Total	35	40	44	47	50

For å komme frem til en anslag på antall pasienter hvert år legger Legemiddelverket vekt på følgende:

- 7 nye tilfeller hvert år
- 30 (42) pasienter med SMA (ikke alle trenger være aktuelle for behandling, men vi vet ikke antall)
- 10 pasienter med type I
- Biogen har antatt at 3 av 7 slutter med behandling innen år 5. Samtidig antar de at halvparten av nye tilfeller er type I. Det betyr at Biogen antar omtrent alle med type I dør på 3 år. Det er ikke i overenstemmelse med antakelsene i modellen, og ekstrapolering av langtidseffekten. Vi har brukt samme forholdstall som Biogen, men kun for type I.

Aktuelle pasienter	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
År 1	40 (52)	39 (51)	38 (50)	36,5 (48,5)	35,5 (47,5)
År 2		7	6	6	5,5
År 3			7	6	6
År 4				7	6
År 5					7
Total	40 (52)	46 (58)	51 (63)	55,5 (67,5)	60 (72)

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Biogen har priset Spinraza til NOK 971 418 per dose, som er apotekets utsalgspris (AUP) inkludert mva. Dette gir en årlig kostnad for nusinersen-naïve pasienter på ca NOK 5,8 millioner kroner (4 ladnings- og 2 vedlikeholdsdoser), med en på påfølgende årlig kostnad på NOK 2,9 millioner kroner (3 vedlikeholdsdoser). Ifølge Biogen er administrasjons- og andre kostnader i forbindelse behandling med nusinersen små og neglisjerbare i forhold til legemiddelkostnaden, og de er derfor ikke inkludert i budsjettanalysen. Legemiddelverket er enig i at på kostnadssiden, er det legemiddelprisen som er den drivende faktoren i budsjettanalysen.

10 pasienter første året har allerede fått 4 ladningsdoser. For disse 10 antar vi 3 vedlikeholdsdoser per år fra år 1.

5.3 BUDSJETTVIRKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 7.

Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon (i mill. kr.). Alternativ 1.

	2018	2019	2020	2021	2022
Spinraza (nusinersen) anbefalt tatt i bruk	203 (272)	154 (189)	168 (203)	181 (216)	194 (229)

Den årlige veksten i budsjettvirkninger er basert på antall nye tilfeller og hvor mange som slutter med behandling. Hvert år øker budsjettvirkningen med antall nye pasienter som får vedlikeholdsdosering med en årlig budsjettvirkning på i underkant av 3 millioner kroner per pasient. I beregningen over er det 5-6 nye pasienter hvert år. Dette utgjør en merkostnad på 15-18 millioner kroner i årlig budsjettvekst.

En faktor som ikke kommer fram i budsjettanalysen er eventuelle besparelser for helseforetakene ved innføring av metoden.

Legemiddelverket regner med at nye legemidler, blant annet en genterapi (AVXS-101), til behandling av SMA vil komme på markedet innen 2-3 år. Foreløpige data tyder på at dette er mer effektiv behandling for pasienter med SMA type I. Effekt på SMA type II og III er ikke kjent. Dette vil skape konkurranse med nusinersen om behandling av pasienter med SMA. Men siden legemidlene har en annen virkningsmekanisme er det ikke utenkelig at nusinersen fortsatt vil kunne tilbys som tillegg til disse behandlingene. Pasienter som allerede har begynt med nusinersen vil sannynslig fortsette med behandlingen. Legemiddelverket vet ikke hvordan dette vil påvirke pris- og markedsandeler for nusinersen.

Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Spinraza (nusinersen) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 180 (215) millioner kroner inkl mva i det femte budsjettåret. Det første året er budsjettkonsekvensen størst grunnet 4 ladningsdoser. Eventuelle besparelser for sykehus er ikke inkludert i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

6 DISKUSJON

Effekt

Nusinersen er første godkjente legemiddelbehandling for pasienter med SMA som kan vise positive resultater gjennom fase I-III-studier. En del pasienter vil kunne leve lenger med en betydelig bedre livskvalitet, enn dagens situasjon hvor det kun finnes støttende behandling. Pasienter som får behandlig før eller på et tidlig tidspunkt etter symptomdebut, har bedre effekt av nusinersen og kan utvikle flere motoriske funksjoner. For pasienter som starter behandling på et senere tidspunkt etter symptomdebut, kan målet være å stabilisere eller forsinke sykdommen.

Ressursbruk

Biogen har vist at spesialisthelsetjenesten og den kommunale helse- og omsorgstjenesten bruker betydelige ressurser på pasienter med SMA i Norge. I tillegg bruker omsorgspersoner tid og ressurser på pleie og omsorg. Biogen har beregnet at dette tilsammen vil være om lag 2 millioner kroner i året. Noen pasienter kan trenge hjelpemidler og mer tid med assistenter enn det Biogen har inkludert i analysen. Selv om legemiddelkostnaden er høy kan behandling med nusinersen redusere ressurbruk andre steder i helse- og omsorgstjenesten og i samfunnet for øvrig. Det er imidlertid ikke slik at alle pasienter vil ha så god effekt av behandling med nusinersen.

Skjønnsmessige vurderinger

Prioriteringsmeldingen [10]diskuterer verdien av behandling som gir pasientene forlenget tid i en tilstand med lav helserelatert livskvalitet. Hvilken helserelatert livskvalitet pasientgruppen hadde før livsforlengende behandling, har betydning når verdsetting skjer gjennom bruk av QALY. For pasienter med SMA er det rapportert svært lav livskvalitet, og ved metoden Biogen har benyttet endog negativ. Dette innebærer at for SMA-pasienter der målet er å stabilisere sykdommen, vil den samlede QALY-gevinsten være lavere enn dersom QALY-nivået hadde vært høyere i utgangspunktet.

Prioriteringsmeldingen [10] diskuterer at skjønnsmessige vurderinger skal inngå i en totalvurdering av tiltak på gruppenivå og viser blant annet til Magnussengruppens forslag om at verdighet, usikkerhet og budsjettkonsekvenser kan inngå i slike skjønnsmessige vurderinger. Magnussengruppen skriver blant annet om verdighet: «Selv om sykdommens trussel mot pasientens verdighet er noe som mest typisk oppstår og anerkjennes for enkeltpasienten (se 4.3), kan det også være aktuelt på gruppenivå, ved at truet verdighet er et karakteristisk trekk ved visse sykdommer. (…) Formålet med å gi et slikt handlingsrom, er altså å anerkjenne at det kan være moralsk viktige forhold som ikke fanges godt nok opp av alvorlighetskriteriet og de øvrige prioriteringskriteriene. Samtidig er det viktig at handlingsrommet virkelig blir forbeholdt de spesielle tilfellene.»

Magnussengruppen vurderer at moralsk viktige forhold kan være aspekter ved en pasientgruppe som gjør pasientens sykdom og totalsituasjon mer alvorlig, og hvorvidt tilstanden uten helsehjelp setter pasienten (gruppen) i en en uverdig situasjon. Magnussengruppen nevner som eksempel at pasienter med store pleie- og omsorgsbehov vil få dette selv om kostnadene blir svært høye, dels begrunnet i pasientens

grunnleggende verdighet. Et annet eksempel er at en pasient kan få prioritet til en operasjon fordi funksjonstapet som sykdommen innebærer er alvorlig ikke bare for pasienten, men også for familien.

Det kan argumenteres for at funksjonstapet som sykdommen innebærer ikke er alvorlig bare for pasienten med SMA, men også for hele familien. Biogen har prøvd å inkludere en gevinst på omsorgspersoners livskvalitet ved behandling med nusinersen, men Legemiddelverket mener metoden som er brukt ikke er tilfredstillende. Legemiddelverket mener potensiell bedre livskvalitet og nytte for omsorgspersoner kan inngå i en skjønnsmessig vektlegging i beslutningen.

Selv om det er forholdsvis få pasienter i Norge som kan behandles med nusinersen, blir de totale budsjettkonsekvensene av å innføre nusinersen forholdsvis store. I henhold til Prioriteringsmeldingen [10] bør også dette vektlegges i beslutningen.

Prioriteringsmeldingen [10] nevner at ved vurdering av tiltak rettet inn mot små pasientgrupper med alvorlig tilstand hvor det er vanskelig å gjennomføre kontrollerte studier av effekt, kan et lavere krav til dokumentasjon aksepteres. Biogen har gjennomført to kontrollerte studier av effekt. Begge disse studiene ble stoppet før planlagt tid. Pasientene som var inkludert i studiene er blitt fulgt opp i senere studier. I følge Biogen er ikke disse dataene tilgjengelige før neste år.

Kostnadseffektivitet
Siden studiene er forholdsvis små, får utfall hos enkeltpasienter stor betydning for resultatene i den helseøkonomiske analysen. For å beregne kostnadseffektivitet har Biogen lagt til grunn udokumenterte forutsetninger. Legemiddelverkets scenarioer viser at at små justeringer i forutsetningene, gir store utslag i resultatene av analysen.

Biogens modell hviler på forutsetningen om at alle pasientene vil nå gangfunksjon, men det er ingen dokumentasjon for å understøtte denne forutsetningen. Legemiddelverket mener Biogen burde hatt et større fokus på vise verdien av behandling med nusinersen for pasienter som har levd med SMA i flere år etter symptomdebut, gjennom bedre studiedata på disse pasientene og en modell som bedre tar hensyn til et mål om å stabilisere sykdommen. Særlig for pasienter med type III mener vi Biogen ikke har klart å belyse verdien av behandling. Istedenfor å belyse verdien av stabilisering av sykdom og unngåtte hendelser har Biogen kun lagt vekt på gangfunksjon basert på studiedata for 2 pasienter.

For å belyse usikkerheten i beregningen av kostnadseffektivtet i Biogens modell, har Legemiddelverket laget flere scenarioer. Disse scenarioene er beregnet i modellen Biogen har utviklet for å belyse verdien av behandling. Vi mener verken Legemiddelverkets eller Biogens scenario er tilstrekkelig underbygget av eksisterende informasjon for å kunne predikere robuste utfall i norsk klinisk praksis. Vi mener likevel at Legemiddelverkets scenario er mer forenlig med et naturlig sykdomsforløp enn Biogens.

Analysene viser beregninger på ekstra kvalitetsjusterte leveår og merkostnader for gjennomsnittet av gruppen som får behandling med nusinersen. Slike gjennomsnittsanalyser i veldig heterogene

pasientpopulasjoner, basert på et relativt lite antall observasjoner fra små studier, tar ikke hensyn til det faktum at noen pasienter vil ha vesentlig avvikende respons fra gjennomsnittet.

Legemiddelverket mener det er mulig å ta hensyn til denne variasjonen ved at de regionale helseforetakene (RHF) inngår en samarbeidsavtale med Biogen. For eksempel kan en slik avtale ta utgangspunkt i at alle pasienter kan tilbys behandlingen i henhold til preparatomtale, men at sykehusene kun betaler for de som får effekt.

Legemiddelverket erkjenner at det kan være tidkrevende å komme frem til en slik samarbeidsavtale. Det vil være mange avklaringspunkter som RHF og Biogen må bli enige om f.eks. målemetoder for effekt og kontraktlengde.

Screening
NURTURE-studien viser at pasienter som blir diagnostisert ved screening og starter behandling med nusinersen før de får symptomer på SMA, har en bedre effekt på behandlingen enn pasientene fra ENDEAR-studien, og ved tredje interim report (19 mnd.) var det ingen som hadde dødd. NURTURE-studien er en åpen, enarmet studie med 20 pre-symptomatiske spedbarn (≤6 uker). Før spedbarn får symptomer vet man ikke sikkert hvilken type SMA barnet vil utvikle dvs. hvordan utviklingen vil vært uten behandling, men det kan ikke utelukkes at pasienter som blir oppdaget og får behandling slik at sykdomsutviklingen bremses tidlig nok, kan forlenge forventet levetid, også utover overlevelsesraten fra ENDEAR-studien. Da vil behandling med nusinersen bli mer kostnadseffektiv, men vi har ikke mulighet til å beregne kostnadseffektiviteten av et slikt scenario med denne modellen.

Revurdering
I følge Biogen vil data fra oppfølgingsstudier være tilgjengelige til neste år. Endelig sluttdato for studier er 2019 og 2022. Legemiddelverket mener metodevurdering av nusinersen må revurderes når dataene blir tilgjengelige, uavhengig av utfall av beslutningen.

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*
  SMA er en alvorlig sykdom som kan føre til tidlig død og stort tap av helserelatert livskvalitet.

- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*
  Innsendt dokumentasjon har en variabel kvalitet, men Legemiddelverket mener den er god nok til å kunne dokumentere at nusinersen har effekt på pasienter med SMA. Størrelsen på effekt er meget usikker. Legemiddelverket, godtar innsendt dokumentasjon på klinisk effekt.

- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er ikke oppfylt*
  Legemiddelverket vil påpeke at resultatene over er bundet opp til modellen Biogen har utviklet for å belyse verdien av behandling med nusinersen. Til dette er ikke modellen godt egnet. Vi mener verken Legemiddelverkets eller Biogens scenario er tilstrekkelig underbygget av eksisterende informasjon for å kunne predikere robuste utfall i norsk klinisk praksis.

  På tross av stor usikkerhet ved den totale nytten av behandling, er det legemiddelprisen som påvirker kostnadseffektivtetsvurderingen mest. Biogen har valgt å prise nusinersen svært høyt, og det resulterer i svært høye kostnadseffektivitetsratioer.

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene oppfyller ikke nusinersen kriteriene for å kunne anbefales å tas i bruk. Dette gjelder også dersom Beslutningsforum legger Biogens egen analyse til grunn for beslutning.

Det er andre hensyn som kan bli vektlagt i en beslutning som ikke blir tilstrekkelig ivaretatt i analysen. Skjønnsmessige vurderinger som bør bli vektlagt i analysen er: verdighet, budsjettmessige konsekvenser og usikkerhet.

Statens legemiddelverk, 09-10-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Kirsti Hjelme
Anja Schiel
Leung Ming Yu
Einar Andreassen

APPENDIKS 1: MÅLEMETODER FOR MOTORISK FUNKSJON

Endpoint	Description	Patient Population
Motor Milestones (HINE Section 2) (36)	▪ Measures functional ability and achievement of motor milestones. ▪ Consists of three sections: – Neurological examination (postures, cranial nerve function, reflexes, tone, and movements) – Development of motor function (head control, sitting, voluntary grasping, rolling, crawling, and walking) – State of behavior (consciousness, social orientation, and emotional state) ▪ The overall score ranges from 0-78. ▪ At 9 or 12 months, the scores ≥ 73 are regarded as optimal. Healthy-term infants should have a median score ≥ 67 at 3 months and ≥ 70 at 6 months.	Presymptomatic and infantile onset
Motor Milestones (WHO criteria) (65)	▪ Evaluates windows of achievement for 6 gross motor milestones (sitting without support, standing with assistance, hands-and-knees crawling, walking with assistance, standing alone, and walking alone) that are expected to be attained by 24 months of age in healthy children.	Presymptomatic and later onset
CHOP INTEND (66)	▪ Measures motor function via 16 different items, which capture neck, trunk, proximal, and distal limb strength. ▪ Scored from 0 (least function) to 4 (most function) for each of the 16 items. ▪ Validated as part of a multicenter natural-history study and found to reflect measures of disease severity such as number of *SMN2* copies and respiratory support needed.	Presymptomatic and infantile onset
HFMSE (67, 68)	▪ Expanded version of the original 20-item HFMS that incorporates 13 items from the Gross Motor Function Measure assessment. ▪ Consists of 33 items investigating the child's ability to perform various activities. Each activity (item) is scored on a 3-point system, with a score of 2 for "performs without modification," 1 for "performs with modification/adaptation," and 0 for "unable to perform." ▪ The total score can range from 0 (if all the activities failed) to 66 (if all the activities are achieved). ▪ A clinically meaningful change was estimated to be a 3-point change in the modified HFMS at 6 months in a multicenter phase 2 trial of L-carnitine and valproic acid in patients with SMA Type II or III.	Later onset (Types II and III)
ULM (69)	▪ An outcome measure specifically developed to assess upper limb functional abilities in patients with SMA, including young children and patients with severe contractures in the lower limbs, in whom the possibility to detect functional changes, such as rolling or long sitting, is limited. ▪ Consists of 9 upper limb performance items that are reflective of activities of daily living (e.g., raise a can to mouth as if drinking, take a coin and place it in a box, and remove the lid of a container). ▪ The total score ranges from 0-18, with higher scores indicating greater functional abilities. An increase of ≥ 2 in the ULM is considered to represent a clinically meaningful improvement (70). ▪ Quickly administered and has been evaluated in patients with SMA from 30 months to 27 years of age.	Later onset (Types II and III; nonambulatory patients only)
Revise ULM (71)	▪ Revised version of the ULM ▪ Consists of 20 upper limb performance items	Later onset (Types II and III; nonambulatory patients only)

Endpoint	Description	Patient Population
6MWT (72, 73)	▪ An objective evaluation of functional exercise capacity that measures the maximum distance a person can walk in 6 minutes over a 25-meter linear course. ▪ Detects physiological fatigue in ambulatory patients with SMA as demonstrated by a 17% decrease in gait velocity from the first minute to the last. ▪ Has been used in assessment of function and has been accepted by regulatory agencies as a clinically meaningful endpoint in other neurologic disorders. ▪ Has been found to be reliable in other pediatric disorders and in healthy children. Demonstrates good test-retest reliability and is sensitive to change.	Later onset (Types II and III; ambulatory patients only)

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

Kilde: Biogen

APPENDIKS 2: INNSPILL FRA BRUKERMEDVIRKERE

INNLEGG FRA STOPP SMA TIL LMV OG BESLUTNINGSFORUM SEPT. 2017

ALLE SMA-PASIENTER HAR RETT TIL Å FÅ SPINRAZA

Det er ikke bare etisk problematisk å nekte SMA-pasienter behandlingsmuligheter, men også direkte lovstridig, konvensjonsstridig og grunnlovsstridig. Nedenfor vil vi kort si litt om det rettslige grunnlaget for pasientenes krav.

Pasient og brukerrettighetsloven

Vi vil understreke at spesialisthelsetjenesten ikke står fritt i sin prioritering etter pasient- og brukerrettighetsloven § 2-1 b. I lovforarbeidene slås det fast at lovens formålsbestemmelse – § 1-1 om retten til forsvarlig behandling – er utgangspunktet for vurderingen. Forsvarlighetskravet innebærer at dersom en bestemt type tjeneste er eneste alternativ for å yte et forsvarlig tilbud til pasienten, har pasienten et rettskrav på den bestemte tjenesten. Vi viser til særmerknaden i Prop. 118 L (2012–2013). Dette gjentas også i Prop. 61 L (2015–2016) punkt 3.2, samt i rundskriv fra Helsedirektoratet IS-2015-8. For SMA-pasienter er Spinraza den første og eneste eksisterende medisin. Det å nekte statlig finansiering vil i seg selv være lovstridig, selv om pasienten i teorien har mulighet til å kjøpe medisinen selv på apoteket. Lovens formålsbestemmelse slår fast at befolkningen skal sikres lik tilgang på helsehjelp uavhengig av økonomisk status, og norsk rett åpner altså ikke for et system der man må være mangemillionær for å få medisiner. Lovens formål er nettopp å bidra til fordelingsrettferdighet.

Barnekonvensjonen

Barn har dessuten en rett til et behandlingstilbud mot sykdom, og de skal kunne nyte godt av den høyest oppnåelige helsestandard. Ingen barn skal kunne fratas sin rett til slik helsebehandling. Dette følger av barnekonvensjonen artikkel 24, som har forrang foran andre norske lover ved motstrid, jf. menneskerettsloven § 3. I et rikt land som Norge skjerpes kravet.

Grunnloven

Etter grunnlovsendringen i 2014 har staten nå i tillegg fått en grunnlovsmessig plikt til å sikre barn helsemessig trygghet, jf. Grunnloven § 104. Det er slått fast i lovens forarbeider at dette ikke bare er en verdibestemmelse, men en rettighetsbestemmelse som kan prøves for domstolene, jf. Lønning-utvalgets rapport Dok.nr. 16 (2011-2012) punkt 32.5.6. Høyesterettsdommer Arnfinn Bårdsen har pekt på at det er spesielt viktig å kontrollere at regjeringen og den lavere forvaltning holder seg innenfor de fullmakter lovene gir, slik Stortinget har vedtatt dem: Denne kontrollen ivaretar ikke bare den enkeltes rettigheter, men er også egnet til å støtte opp under de demokratiske beslutningsprosessene, jf. artikkelen «Private parters mulighet til å vinne frem i saker mot det offentlige» (HOY-2015-5).

UANSETT TYPE

Retten til forsvarlig helsehjelp gjelder alle pasienter, uansett hvilken type SMA-diagnose man har. Differensieringen mellom SMA type 1, 2 og 3 kan kanskje ha en pedagogisk effekt når man forsøker å forstå hva sykdommen går ut på. Men i virkeligheten er det flytende overganger og tilfeldig hvilke plager som vil ramme den enkelte pasient. Dette kommer blant annet til syne ved at det benyttes skråstrek ved diagnosefastsettelsen, for eksempel type 1/2, 2/1, 2/3 eller 3/2. Og det tydeliggjøres ved at også den «mildere» type 3 kan medføre svekket muskulatur i både armer, fingre, rygg og mage, ryggdeformitet, hoste-, svelge- og pusteproblemer, i tillegg til det typiske tapet av gangfunksjonen. Ikke trekk grenser som ikke er der, for å rettferdiggjøre kostnadsbesparelser. Alle SMA-typer skal behandles.

UANSETT ALDER

Barnekonvensjonen og Grunnloven oppstiller et særskilt vern for barn. Det er imidlertid viktig å merke seg at retten til nødvendig og forsvarlig helsehjelp etter pasient- og brukerrettighetsloven også gjelder voksne pasienter. Både forsøk og behandling med Spinraza har vist at medisinen er banebrytende og har effekt på samtlige aldersgrupper. Vi i STOPP SMA har samlet erfaringsmateriale fra foreldre og pasienter i andre land, som vedlegges. Resultatene er entydige og peker alle i positiv retning. Ikke bare stopper medisinen den negative progredierende utviklingen – den reverserer denne og bygger muskulatur. Dette gjelder både for barn, ungdom og voksne. Ikke frata de pasientene som har overlevd denne ubarmhjertige sykdommen deres håp om en bedre fremtid.

DOKUMENTASJON

Og ikke la dere friste til å rettferdiggjøre en vilkårlig aldersbasert «cut-off» tilsvarende rapporten til legemiddelverket i Finland, der det i praksis trekkes en øvre aldersgrense på 9 år. Problemet med denne rapporten er at de kun tar i betraktning placebo-studiene fra forskningsprosjektets fase tre, og ignorerer tidligere faser hvor det deltok 35 pasienter som var opptil 15 år gamle, med gode resultater. Eldre barn fra forskningens tidligere faser som startet behandlingen i 2011, viser fortsatt forbedring. Hele dokumentasjonen må altså ses i sammenheng, og ikke bare fase tre placebo-studier, fordi all dokumentasjon er relevant når det gjelder en så liten pasientgruppe. Vi vil understreke at det ikke er medisinsk grunnlag for å skille mellom for eksempel en 9-åring og en 11-åring som har SMA type 3. Dette skal ikke være et tilfeldig fødselsdato-lotteri. For type 3-pasienter vil hele pubertetsperioden være kritisk for funksjonen – det er da de fleste barn mister evnen til å gå på grunn av vekst. Da ville en aldergrense på 9 eller 12 år være katastrofal, fordi dette vil frata barn muligheten til å beholde gangfunksjonen. En slik aldersgrense vil også være fullstendig vilkårlig.

Vi vil understreke at dokumentasjonen på Spinrazas virkninger er meget god, sett hen til at forskningen gjelder en sjelden genetisk sykdom. Den er bedre enn for andre sjeldne sykdommer, og dette kan illustreres med at medisinen Translarna for Duchenne ble innført på individuell refusjon i Norge basert på et ikke-placebo studie med 12 barn (pris 3 til 10 millioner kr per år). Vi vil dessuten minne om at regjeringen og Stortinget i Prioriteringsmeldingen har slått fast at det aksepteres lavere krav til dokumentasjon av nytten når det gjelder behandling av små pasientgrupper med svært alvorlige sykdommer enn for andre tiltak, i tillegg til at det aksepteres en høyere ressursbruk. Barn med medfødte, genetiske sykdommer ble trukket frem i denne sammenheng, jf. side 103, 127 og 151 i Meld. St. 34 (2015–2016).

Vi vil påpeke at ingen medisin er eller kan bli testet på alle aldersgrupper fra 0 til 100 år, eller på alle alvorlighetsgrader. Indikasjonen bør gå på selve sykdommen og godkjennes for alle, slik både US Food and Drug Administration (FDA) og European Medicines Agency (EMA) har lagt til grunn, samt gis full statlig finansiering, som i Tyskland, Italia og Østerrike.

Vi foreldre makter ikke å se våre barns muskler svinne bort, mens det kjølig og kynisk diskuteres kost/nytte, «cut-off» og «start/stopp-kriterier». De berørtes nytte av medisinen er meget stor. Prisen på medikamentet vil falle etter hvert som flere medisiner kommer på markedet. Men hver time gjelder, for hver time dør flere motor-nevroner. SMA-pasienter har ikke tid eller råd til å vente på neste medisin. De trenger og har krav på behandling nå. Vi ber dere derfor om å være redelige og respektere denne retten. «*Du må ikke tåle så inderlig vel den urett som ikke rammer deg selv*» (Arnulf Øverland).

APPENDIKS 3: INNSPILL FRA NORSKE KLINIKERE

SLV ved Einar Andreassen

Barne- og ungdomsklinikken

Dato:
29.9.2017

Plan for behandling med Spinraza for barn med spinal muskelatrofi

Foreløpig er det sparsomt med fagfellevurdert, publisert dokumentasjon av effekten av Spinraza ved spinal muskelatrofi (SMA), men likevel er det holdepunkter for at medikamentet representerer et banebrytende framskritt i behandlingen av denne sykdommen.

Vi behandler for tiden 10 pasienter med SMA 1 med Spinraza i Barne- og ungdomsklinikken i OUS, hvorav 9 startet opp i form av «Expanded Access Program». Vi vet ikke om andre som har gitt slik behandling til nå i Norge.
Alle disse pasientene behandles i følge en protokoll som bygger på hva som er gjort i de internasjonale utprøvingene av Spinraza. Skal vi starte med Spinraza hos nye pasienter med SMA, anbefaler vi i hovedsak å følge samme protokoll, se nedenfor.

Prosedyre ved behandling med Spinraza
Spinraza gis intrathekalt (spinalpunksjon). Det gis 4 oppladningsdoser i løpet av 2 mnd, deretter én vedlikeholdsdose hver 4. mnd.
Den kliniske motoriske testen CHOP Intend har til nå vært det viktigste effektmålet i vår protokoll. For SMA1 vil vi i tillegg bruke den kliniske testen Hammersmith Infant Neurological Exam (HINE) Part 2, som også er brukt i de internasjonale studiene. For SMA 2 og 3 vil vi bruke Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, WHO Motor milestones og Revised Upper limb module, også disse er brukt i nevnte studier. Disse motoriske testene må utføres av fysioterapeuter som har fått særlig opplæring.

Før 1. injeksjon undersøkes barna av nevrolog og av lungelege. Det skal tas EKG. Der det ligger til rette for det med hensyn til hva som er akseptabelt for barnet smertemessig (den kan gi smerter), gjøres en avgrenset nevrofysiologisk undersøkelse (CMAP). En rekke blodprøver samt urinprøve tas. Det skal også være tilsyn ved anestesilege, og det skal gjøres nattlig registrering av pO2 og pCO2 før første injeksjon.

Før hver ny injeksjon skal det gjøres nevrologisk undersøkelse. Koagulasjonsstatus, trombocytter og nyrefunksjon vurderes, og det skal gjøres nattlig pulsoksymetri.
Før 4. injeksjon, d.v.s. siste oppladningsdose, skal det igjen gjøres motoriske tester som nevnt ovenfor. I tillegg til blod- og urinprøver skal det være tilsyn v/lungelege og evt. CMAP registrering.

Tilsyn ved lungelege og evt. CMAP-registrering gjøres deretter før annenhver injeksjon, altså hver 8.mnd, mens vi vil gjenta de motoriske testene før hver injeksjon, altså hver 4. mnd.

Tilleggskommentarer vedrørende prosedyre og øvrig oppfølging
Pasientene har til nå vært inneliggende i forbindelse med injeksjonene. Kun et mindretall har behøvd narkose, men dette kan stille seg annerledes for eldre barn. Ved første injeksjon har vi hatt barna innlagt til dagen etter injeksjonen, mens de senere har kunnet reise hjem samme dag. Lett tilgang til anestesilege og lungelege utover planlagte tilsyn, er påkrevet. Man må være forberedt på at injeksjon må skje ved bruk av gjennomlysning på radiologisk avdeling dersom pasienten har utviklet skoliose.

Øvrig oppfølging bør følge internasjonal konsensus vedrørende oppfølging ved SMA (CH Wang et al, *J Child Neurol* 2007;22:1027-49, utgitt også i forenklet kortversjon på flere språk inkludert norsk). Retningslinjene er under oppdatering som drøftet i RS Finkel et al, *Neuromucul Disord* 2017;27:596-605.

Hvem skal inkluderes?
Diagnosen bygger på kliniske kriterier som må verifiseres genetisk med påvist mutasjon i SMN1-genet. Antall SMN2-kopier skal være avklart.
Med den kunnskap vi pr. i dag har om effekt i ulike undergrupper, finner vi det faglig sett vanskelig å sette opp klare startkriterier utover sikker diagnose. Det er imidlertid svært viktig at det før oppstart gjøres en individuell vurdering. Dersom man beslutter å starte behandling, må foresatte – og barnet selv når det er gammelt nok - informeres nøye om hva man vet og ikke vet om effekt av behandling og om bivirkninger. Dessuten må det før oppstart gjøres helt klart at effekten av behandling må vurderes nøye underveis, og at man kan komme til et punkt der man ikke finner det riktig å fortsette behandlingen.

Stopp-kriterier?
Også når det gjelder stoppkriterier, er dette pr. i dag vanskelig å sette opp på generell basis. Vi har for liten kunnskap om forløpet. Foreløpig argumenteres det for at en stabilisering av funksjon er kan være en tilstrekkelig effekt til å anbefale videre behandling.
En stabilisering ved SMA1 må helt klart regnes som effekt av behandling, da det naturlige forløp ubønnhørlig innebærer progresjon av symptomer. Det kan likevel vise seg at det vil være rimelig å kreve en nærmere definert framgang på de motoriske testene. Uten noen framskritt vil jo et barn med SMA 1 kunne ha en varig, svært svak motorisk funksjon.

For SMA2 og 3 kan man klart lettere ut ifra barnets situasjon argumentere for at en stabilisering er tilfredsstillende, selv om stabilisering over et kort tidsrom hos disse faktisk ikke nødvendigvis representerer effekt av medisinen .

Vi mener stoppkriterier må utvikles etter hvert som mer kunnskap om behandlingen kommer til. I mellomtiden vil det være aktuelt at man for den enkelte pasient drøfter behandlingsmål før oppstart, se ovenfor. I noen tilfelle kan det da være behov for å legge spørsmålet fram for klinisk etikk-komite.

Organisering av behandlingen
Vi mener oppstart av behandling og vurderinger rundt evt endring av behandling kun bør skje på regionsykehusene. Alle må følge samme protokoll og start- og stoppkriterier må utvikles i

fellesskap. På sikt kan eventuelt noe av behandlingen overføres til lokal barneavdeling, men i så fall alltid i tett dialog med regionsykehuset, og vurdering av effekt bør uansett gjøres der. Det er viktig at de fysioterapeuter som skal utføre de motoriske testene, får god opplæring av de kolleger som allerede er blitt kjent med disse testene.

I regi av Enhet for medfødte og arvelige nevromuskulære sykdommer (EMAN), som er en del av NMK-samarbeidet, er vi i ferd med å starte et interregionalt nettverk for barnenevrologene der første møte er satt til 27. oktober. Dette nettverket er egnet til å drøfte erfaringer og problemstillinger med behandlingen, inkludert start- og stoppkriterier. EMAN har et særlig ansvar for barnedelen av virksomheten ved det nevromuskulære kompetansesenteret og vil slik kunne være en fasilitator for at hele landet får lik tilgang til og oppfølging av behandlingen.

Vennlig hilsen

Magnhild Rasmussen	Anette Ramm-Pettersen	Terje Rootwelt
Overlege	Avdelingsleder	Klinikkleder
Barneavd. for nevrofag og EMAN[1]	Barneavd. for nevrofag	Barne- og ungdomsklinikken

[1] Enhet for medfødte og arvelige nevromuskulære sykdommer, del av NMK samarbeidet (Nevromuskulært kompetansesenter) som igjen inngår i NKSD (Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser)

APPENDIKS 4: INNSPILL FRA BIOGEN

Kommentar fra Biogen:

Statens legemiddelverk viser i sin hurtige metodevurdering av Spinraza god forståelse av både sykdommen og legemiddelet. God dialog med klinisk miljø har vært svært hensiktsmessig. Spinraza har et robust studieprogram med mange studier til å være et legemiddel for en sjelden sykdom. Det er takknemlig at Legemiddelverket har valgt å gi denne hurtige metodevurderingen prioritet. Det er positivt at Legemiddelverket erkjenner at det kan være hensiktsmessig å vurdere Spinraza ut fra å vektlegge det banebrytende fremskritt behandlingen representerer.

Det har vært viktig for Biogen å oppnå en felles forståelse med Legemiddelverket om hvilken dokumentasjon som er rimelig å forvente for et legemiddel til behandling av en sjelden sykdom, samt hvordan den helseøkonomiske modelleringen kan gjøres best.

Biogen tok derfor kontakt med Legemiddelverket første gang 21. oktober 2016 for å opprette tidlig dialog for dokumentasjonsgrunnlaget til den hurtige metodevurderingen. Legemiddelverket fant det imidlertid ikke hensiktsmessig med et møte før 4. april 2017. Da var modellen allerede ferdig utviklet, og flere land hadde allerede tatt den i bruk. Siden SMA er en alvorlig sykdom og det ikke har eksistert en behandling før Spinraza, har det vært viktig for Biogen å levere inn dokumentasjon så raskt som mulig. Det utvikles kontinuerlig ny viten om SMA og Biogen har derfor ettersendt dokumentasjon som for eksempel oppdaterte nyttevekter fra Vignettestudien.

Biogen mottok Legemiddelverkets hurtige metodevurdering av Spinraza for gjennomlesning mandag 2. oktober med tilbakemeldingsfrist torsdag 5. oktober. Rapporten var ikke ferdigstilt med tilsvarende fravær av konklusjon og IKER. Legemiddelverkets egne scenario-spekulasjoner var imidlertid med, men sannsynligheten er ikke dokumentert. Dersom denne type dokumentasjon foreligger , burde den vært meddelt Biogen på et tidligere stadie. Alle parter er tjent med god og åpen dialog. Biogen mottok andre utkast fredag 6. oktober for å gi sin kommentar mandag 9. oktober.

Biogen oppfatter Legemiddelverket sin problematisering av usikkerhet som kontraintuitiv. Vi vil minne om at få pasienter ble inkludert i studiene som en følge av at SMA er en sjelden sykdom, og at studiene er av kortere varighet fordi disse ble stoppet av etiske grunner, på grunn av god effekt.

Spinraza er en høyspesialisert teknologi som tilsier en høyere betalingsvilje per gode leveår. SMA er en «modellsykdom» og Spinraza er en «modellbehandling». I Gene Therapy 2017:24 (www.nature.com/gt) kan vi lese at:

"The mechanism of action of Spinraza is based on a thorough understanding of the molecular basis of SMA and shows how genetic therapies can be rationally designed when significant knowledge about the disease has been gathered.*"

Kunnskapen om molekylærbiologi av denne type kan ha ringvirkninger langt utover SMA som en enkeltsykdom. Nybrottsarbeidet baner vei for snarlig konkurranse. Legemiddelverket antar selv at konkurranse vil finne sted om kort tid og det bør også gjenspeiles i nye budsjettberegninger.

Gene Therapy, more than ever—a new vision for the journal, R J Yáñez-Muñoz, Gene Ther 24: 493-494; doi:10.1038/gt.2017.60

APPENDIX 5: VURDERING AV VEILEDENDE KRITERIER FOR SÆRSKILT SMÅ PASIENTGRUPPER MED SVÆRT ALVORLIG SYKDOM.

I Prioriteringsmeldingen [10] er det foreslått at det kan aksepteres en høyere ressursbruk enn det som vanligvis aksepteres for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Videre står det i meldingen at det er viktig at en slik ordning avgrenses til det som faktisk kan sies å være særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. En for vid avgrensning av denne gruppen vil undergrave målene om likeverdig og rettferdig prioritering.

I høringsnotat til *Endringer i legemiddelforskriften og blåreseptforskriften mv* foreslår departementet følgende:

«Etter departementets vurdering er det ikke hensiktsmessig å oppstille absolutte vilkår for å vurdere om kravene til "særskilt små pasientgrupper", "svært alvorlig tilstand" og "stor forventet nytte", jf. forslaget til § 14-5 tredje ledd, er oppfylt. Det bør imidlertid gis veiledende kriterier for bestemmelsen.

Departementet anser at utgangspunktet for å vurdere om kravet til "særskilt liten pasientgruppe" er oppfylt, er at forekomsten av tilstanden som metoden skal brukes mot er mindre enn om lag én pasient per 100 000 innbyggere per metode på verdensbasis, eller mindre enn om lag 50 pasienter i Norge per metode. Statens legemiddelverk må se de to størrelsene i sammenheng når det skal vurderes om et legemiddel kan omfattes av denne bestemmelsen, og det må gjøres konkrete vurderinger fra sak til sak med utgangspunkt i disse veiledende størrelsene.

Legemidler som kan omfattes av denne bestemmelsen må videre være rettet mot en svært alvorlig tilstand. For eksempel vil barn med medfødte genetiske sykdommer ofte ha stort tap av både livskvalitet og leveår. Basert på bl.a. gjennomgang av legemidler som finansieres over folketrygden og av sykehus i dag legger departementet til grunn at utgangspunktet bør være at alvorligheten kvantifiseres til et absolutt prognosetap som tilsvarer minst 30 tapte gode leveår.

For kravet om stor forventet nytte, legger departementet til grunn at utgangspunktet bør være at forventet nytte av den aktuelle behandlingen må være minst to vunne gode leveår sammenlignet med standard behandling.»

Høringsnotatet gjelder endringer til legemidler finansiert av folketrygden, men departementet viser også til at felles praksis skal etableres for legemidler finansiert av sykehusene:

«Beslutningene i systemet skal bygge på prinsippene for prioritering som Stortinget har sluttet seg til. De samme prinsippene skal legges til grunn for Statens legemiddelverks beslutninger om finansiering av legemidler over folketrygden. Departementet har derfor i protokollen fra foretaksmøtet 10. januar 2017 bedt de regionale helseforetakene om å "legge prinsippene for prioritering til grunn for innføring av nye legemidler og metoder i spesialisthelsetjenesten. De regionale helseforetakene og Statens legemiddelverk skal etablere en felles tilnærming til hvordan prinsippene for prioritering skal operasjonaliseres i tråd med forslagene i meldingen og tilpasset endringene i legemiddelforskriften som vil bli sendt på høring i 2017»

Legemiddelverket har vurdert de tre veiledende kriteriene slik:

Antall pasienter: Vi har ikke eksakt kunnskap om antall pasienter i Norge som er aktuelle for behandling med nusinersen. Vår analyse viser at det vil være omtrent 60 pasienter ved år 5 som er aktuelle for behandling med nusinersen. Legemiddelverket mener det veiledende kriteriet på antall pasienter er i Norge er oppfylt.

Alvorlighetsgrad: Biogens analyse viser at absolutt prognosetap er betydelig høyere enn 30 tapte leveår. Legemiddelverket mener det veiledende kriteriet på alvorlighetsgrad er oppfylt.

Stor forventet nytte: I Biogens analyse er vunnet QALY om lag 6 QALY. I Legemiddelverkets analyse er gevinsten redusert til litt under 2 QALY for type I. Vi mener likevel at disse scenarioene er heftet med stor usikkerhet. Vi mener imidlertid at behandling med nusinersen er et helt ny praksis der potensiell gevinst kan være betydelig. Vi mener derfor intensjonen bak det veiledende kriteriet om stor forventet nytte er oppfylt.

APPENDIKS 6: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil fortrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon - Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon - Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelser, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for ”time trade off”, og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for ”standard gamble”, og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1+r)^t}$$

Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitets*analyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

REFERANSER

1. Helsenorge.no. 2017; Available from: https://helsenorge.no/sykdom/sjeldne-diagnoser/nevromuskulare-sykdommer/spinal-muskelatrofi.
2. Lehrmann, L. and C. Petterson, *Pårørende, representanter for brukermedivirkere, møte med Legemiddelverket 18.09*. 2017.
3. Frambu.no. *Insidens SMA*. [cited 2017 2017-09-29]; Available from: http://www.frambu.no/hovedmeny/diagnoser/spinal-muskelatrofi/beskrivelse-av-tilstanden/3d533c3d-9cbb-4909-871a-6d13191060e1.
4. Sugarman, E.A., et al., *Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of> 72 400 specimens.* European journal of human genetics, 2012. **20**(1): p. 27.
5. Ogino, S., et al., *Spinal muscular atrophy genetic testing experience at an academic medical center.* The Journal of molecular diagnostics, 2002. **4**(1): p. 53-58.
6. Norwood, F.L., et al., *Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population.* Brain, 2009. **132**(11): p. 3175-3186.
7. Ogino, S., et al., *Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy.* American Journal of Medical Genetics Part A, 2002. **110**(4): p. 301-307.
8. *Summary of product characteristics - Spinraza*.
9. Finkel, R.S., et al., *Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study.* The Lancet, 2016. **388**(10063): p. 3017-3026.
10. *Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering.* 2015-2016.
11. Zerres, K. 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, 1995. **52**(5): p. 518-23.
12. López-Bastida, J., et al., *Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain.* Orphanet Journal of Rare Diseases, 2017. **12**(1): p. 141.