

NT- rådet

Hälso- och sjukvårdsdirektörs-  
nätverket

## NT-rådets yttrande till landstingen gällande Spinraza (nusinersen) vid spinal muskelatrofi av typ 5q

### NT-rådet rekommenderar landstingen

- Att använda Spinraza vid spinal muskelatrofi (SMA) orsakad av homozygot eller compound heterozygot mutation i SMN 1-genen i de fall nedan fastställda kriterier uppfylls. Den nationella expertgruppen för SMA som utsetts av NT-rådet beslutar tillsammans med behandlande läkare om behandling för vissa patienter. Behandlingen ska utvärderas var 6:e månad varvid beslut om behandlingen skall avbrytas eller fortsätta fattas i samråd med den nationella expertgruppen.
- Att i övrigt avstå från generell behandling med Spinraza.
- Att teckna det nationellt framtagna avtalet om prisreduktion med företaget.

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

För samtliga patienter som kan komma i fråga för behandling gäller att:

- Patienten och/eller patientens vårdnadshavare är väl införstådda med hur behandlingen kommer att utvärderas och hur beslut om fortsatt behandling eller ej kommer att tas.
- Patienten följs vid neuromuskulära mottagningen på Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, eller neuromuskulära mottagningen vid Karolinska sjukhuset, Stockholm, och att behandlingsteamet där ansvarar för behandlingen och uppföljningen av patienten i samråd med hemmakliniken.
- Patienten skall följas i det nationella kvalitetsregistret för neuromuskulära sjukdomar, NMiS.
- SMA-diagnosen är genetiskt verifierad och uppgift om vilka mutationer i SMN 1-genen patienten har samt från vilken förälder respektive mutation härrör skall registreras. Antal SMN 2-kopior skall bestämmas.

### *Patienter med SMA typ 1*

Kriterier för att behandling skall kunna startas:

- Att etiska aspekter på att inleda en behandling som kan riskera att förlänga lidande för patienten nog har övervägts och diskuterats med vårdnadshavare och i en etisk rond på respektive klinik och att detta journalförs i patientens journal.
- Att patienten inte har några symtom på SMA vid 1 veckas ålder.
- Patienten skall utan assisterad andning (gäller även CPAP) eller extra syrgas ha en  $SAO_2 > 95\%$
- Patienten skall ha minst 2 kopior av SMN 2-genen.

Kriterier för att avbryta behandling:

- Patienten försämras med avseende på nutritionsstatus och andningsfunktion trots 9 månaders behandling (dvs före dos 7). Bedömning av andningsfunktion baserat på tid med ventilator/dygn,  $PAO_2$  och  $PACO_2$  mätt utan extra tillförsel av syrgas.
- Patienten är respiratorberoende mer än 16 timmar/dag, 21 dagar i rad utan samtidig infektion.

Om patientens sjukdom progredierar trots behandling skall ny ställning tas till fortsatt behandling på samma sätt som vid start av behandlingen var 6:e månad.

#### *Patienter med SMA typ 2*

Kriterier för att behandling skall kunna startas:

- Patienten är inte beroende av assisterad ventilation eller syrgas för  $SAO_2 > 96\%$
- Patienten har minst 3 kopior av SMN 2-genen.
- Patienten är under 18 år.

Kriterier för när behandling skall utvärderas och beslut fattas om att fortsätta eller avbryta behandlingen:

- 3 månader efter 6:e dosen, dvs 9 månader efter behandlingsstart och före dos nr7 och därefter var 6:e månad om behandlingen fortsätter.
- För fortsatt behandling krävs att patienten inte har försämrats i någon av följande parametrar: 1. Grovmotorisk funktion mätt med Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE), 2. Andningsfunktion baserat på tid med ventilator/dygn,  $PAO_2$  och  $PACO_2$  mätt utan extra tillförsel av syrgas.

#### *Patienter med SMA typ 3*

Vid SMA typ 3 saknas kontrollerade behandlingsstudier som visar på positiva behandlingseffekter med Spinraza. Baserat på verkningsmekanismen för Spinraza, där det finns skäl att anta att effekten ökar med antalet SMN 2-kopior och att behandlingen har störst effekt om den startas tidigt i sjukdomsförloppet, samt att den kliniska bilden hos barn med SMA typ 2 och tidigt debuterande SMA typ 3 kan vara överlappande anser NT-rådet att även barn med SMA typ 3 och dokumenterad symtomdebut före 3 års ålder (typ 3a) i vissa fall kan

vara aktuella för behandling enligt samma kriterier och samma utvärdering som för barn med SMA typ 2.

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

### **Bakgrund**

Spinraza (nusinersen) är indicerat för behandling av spinal muskelatrofi typ 5q (SMA). Spinraza ges som intratekal injektion.

Det finns flera typer av SMA (SMA 0, SMA typ 1, SMA typ 2 och SMA typ 3). Alla typer karakteriseras av en progredierande förlust av muskelfunktion. Det finns diagnostiska kriterier för de olika typerna där ålder vid symtomdebut är avgörande, men symtombilden hos hela gruppen patienter med SMA utgör ett kontinuum såväl med avseende på symtombild som hastighet med vilken sjukdomen progredierar. Vid SMA 0 har patienten symtom redan som nyfödd. SMA typ 1 debuterar inom 6 månader efter födseln. Progredierande muskelsvaghet leder till andnings- och nutritionsproblem som succesivt förvärras och överlevnaden med nuvarande vård och behandling är under 3 år. SMA typ 2 debuterar inom 6-18 månader; barnen lär sig sitta men i regel inte stå eller gå. Även vid SMA typ 2 progredierar sjukdomen med avtagande muskelfunktion och nedsatt andningsförmåga. Många av patienterna utvecklar med tiden skolios. Med nuvarande vård och behandling lever många patienter upp i vuxen ålder. Vid SMA typ 3 ses de första symtomen efter 18 månaders ålder och patienter med SMA typ 3 har vid något tillfälle uppnått egen gångförmåga. SMA typ 3 med debutsymtom före 3 års ålder kallas ibland SMA typ 3a<sup>1</sup>. Symtombilden är mycket varierande vid SMA typ 3 men ofta ses svaghet i bålmskulaturen med svårigheter att gå i trappor och att resa sig från liggande. Även SMA typ 3 är en progredierande sjukdom.

NT-rådet har uppdragit åt TLV att i sitt klinikläkemedelsuppdrag göra en bedömning av kostnadseffektiviteten<sup>2</sup> för behandling med Spinraza vid ovanstående indikation.

NT-rådets rekommendation är framtagen efter samråd med regionalt utsedda kliniska experter.

## **NT-rådets bedömning gällande Spinraza**

### **Tillståndets svårighetsgrad:**

Tillståndets svårighetsgrad för SMA typ 1 bedöms som mycket hög och för SMA typ 2 hög. Svårighetsgraden för SMA typ 3 är varierande, måttlig till hög, där svårighetsgraden för tidigt debuterande SMA typ 3 (3a) bedöms som hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

*Kommentar:* SMA typ 1 och 2 innebär en mycket stor sannolikhet för allvarlig skada, betydande invaliditet och tidig död. Sjukdomen är obotlig, kronisk och progredierande. Överlevnaden vid SMA typ 1 är under 3 år; de flesta patienter dör före ett års ålder på grund av infektioner och andningssvårigheter. Prognosen för patienter med SMA typ 2 varierar beroende på graden av muskelsvagheter men leder till betydande invaliditet och för tidig död även om många patienter i dag lever upp i vuxen ålder. Patienter med SMA typ 3 har på gruppnivå normal förväntad livslängd men hastigheten i sjukdomsprogressionen är mycket varierande.

### **Åtgärdens effektstorlek:**

Effekten bedöms som stor för SMA typ 1 och 2 (på en skala av liten, måttlig, stor, och mycket stor). Effekten av Spinraza vid SMA typ 3 är fortfarande oklar.

#### *Kommentar:*

NT-rådet menar att en mycket tydlig behandlingseffekt är visad för SMA typ 1 och SMA typ 2 men konstaterar att studier som visar på effekten över längre tid saknas. Att extrapolera effekten från de fas 3-studier som är gjorda på SMA typ 1 och typ 2 är förknippat med stor osäkerhet. NT-rådet menar därför att det trots den tydliga initiala effekten på relevanta utfallsmått är svårt att bedöma nyttan av behandlingen på längre sikt för den enskilda patienten. Baserat på patofysiologin vid SMA typ 5q, verkningsmekanismen för Spinraza och data från publicerade studier menar NT-rådet att det finns goda skäl att anta att behandlingen har störst effekt om den påbörjas tidigt. Samtliga genomförda kontrollerade studier är också gjorda på barn < 18 år. NT-rådet rekommenderar därför landstingen att endast erbjuda start av behandling till patienter som är under 18 år gamla.

Effekten av Spinraza vid SMA typ 1 är utvärderad i en randomiserad, dubbelblind, fas 3-studie (ENDEAR). I studien ingick 121 spädbarn med SMA typ 1, där 80 randomiserades till Spinraza och 41 till simuleringskontrollgrupp. Behandlingslängden var 6-442 dagar. Efter en interimsanalys avbröts studien i förhand då gynnsamma utfall påvisades i Spinraza-gruppen. Studien visade en statistiskt signifikant effekt på händelsefri överlevnad (andel patienter som avled eller fick permanent ventilation), HR 0,53 (0,32-0,89) p=0,0046 och total överlevnad, HR 0,37 (0,18-0,77) p=0,0041. Andel patienter som uppnådde kriterier för fördefinierat svar på motorisk milstolpe (HINE avsnitt 2) var 51%, p<0,0001 i Spinrazagruppen och 0% i simuleringsgruppen.

Effekt och säkerhet av Spinraza vid SMA typ 2 har utvärderats i en randomiserad, dubbelblind, simulerings-kontrollerad fas 3-studie (CHERISH). I studien ingick 126 patienter med symtomdebut efter 6 månaders ålder. Behandlingslängden var 170-470 dagar. Doserna i studien var lägre än den godkända doseringen. Efter en interimanalys avbröts studien i förhand då gynnsamma utfall påvisades i Spinraza-gruppen. Förändringen från baslinjen i totalt poäng enligt Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFSME) efter 15 månader var 4,0 (95% KI: 2,9-5,1),  $p=0,0000002$  för Spinrazagruppen och -1,9 (95% KI: -3,8-0,0) för kontrollgruppen.

Patienter med SMA typ 3 har endast utvärderats i öppna studier utan kontrollgrupp. Viss effektdata finns för 17 patienter, varav 7 har följts upp i 3 år. Den kliniska bilden hos barn med SMA typ 2 och tidigt debuterande SMA typ 3 kan vara överlappande och det finns, utifrån verkningsmekanismen för Spinraza, skäl att anta att effekten ökar med antalet SMN 2-kopior. Behandlingen har störst effekt om den startas tidigt i sjukdomsförloppet. Därför anser NT-rådet att även barn med SMA typ 3 och symtomdebut före 3 års ålder (typ 3a) i vissa fall kan vara aktuella för behandling.

Biverkningar som rapporterats i studierna bedömdes huvudsakligen relaterade till lumbalpunktionen.

### **Tillståndets sällsynthet**

Tillståndet är i nuläget med avseende på SMA typ 1 mycket sällsynt, SMA typ 2 sällsynt och SMA typ 3 vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).

*Kommentar:* Enligt TLV:s kunskapsunderlag uppskattas att det i Sverige finns omkring 200-300 patienter med SMA, varav 6-9 med SMA typ 1, 50-75 med SMA typ 2 och 200-250 patienter med SMA typ 3. Omkring 4-6 barn per år insjuknar i SMA typ 1, och 2-3 personer diagnostiseras med SMA typ 2 eller 3 varje år. Kliniska experter som NT-rådet rådfrågat anger att omkring 10 patienter under 18 år kan ha SMA typ 3a.

### **Åtgärdens kostnadseffektivitet**

TLV skattar kostnaden per vunnet QALY för Spinraza och standardbehandling jämfört med endast standardbehandling till 5,7 – 7,7 miljoner kronor för SMA typ 1 och 7,3 – 12,8 miljoner kronor för SMA typ 2. TLV bedömde resultaten för SMA typ 3 alltför osäkra för att presentera några resultat.

Vid förhandling mellan företaget och en förhandlingsgrupp utsedd av NT-rådet har en uppgörelse nåtts som sänker kostnaden per QALY jämfört med TLV:s ovan redovisade resultat. NT-rådet har i sin rekommendation till landstingen vidare specificerat, baserat på data från publicerade studier, sjukdomens patofysiologi och Spinrazas verkningsmekanism, vilka patienter som kan anses ha störst nytta av behandlingen. NT-rådet bedömer därmed att kostnaden för behandlingen kan betraktas som acceptabel för vissa patienter. Kostnaden per

QALY är dock även fortsättningsvis så hög att behandling med Spinraza inte kan rekommenderas på gruppnivå för patienter med 5q SMA.

### **Tillförlitligheten i det den hälsoekonomiska bedömningen**

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska bedömningen av Spinraza är låg (på en skala av låg, måttlig, hög till mycket hög), se kommentar nedan. Det är dock otvetydigt att kostnaden per QALY kommer att vara mycket hög på grund av det höga priset för Spinraza.

#### *Kommentar:*

Det finns stor osäkerhet kring den långsiktiga effekten av Spinraza, då det saknas långtidsdata som visar behandlingseffekt och nytta för patienterna. Det finns också stor osäkerhet kring vilken livskvalitet patienterna med SMA har samt hur länge man i klinisk praxis kommer att fortsätta behandlingen.

### **Sammanvägd bedömning**

Den sammanvägda bedömningen gällande Spinraza baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fyra relevanta dimensioner: Tillståndets svårighetsgrad, Åtgärdens effektstorlek, Tillståndets sällsynthet, och Tillförlitligheten i det vetenskapliga underlaget. Dessa fyra ligger till grund för värdering av betalningsvilja i relation till behandlingens kostnadseffektivitet.

Tillståndets svårighetsgrad anses vara mycket hög för SMA typ 1, hög för SMA typ 2 och måttlig-hög för SMA typ 3.

Storleken på åtgärdens effekt på tillståndet bedöms som stor i det korta perspektivet men långtidsdata saknas.

Tillståndet bedöms som sällsynt - vanligt.

Tillförlitligheten i underlaget för den hälsoekonomiska värderingen bedöms som låg.

Kostnaden per QALY bedöms som mycket hög vid behandling av hela patientgruppen. NT-rådet har nått en uppgörelse med företaget som marknadsför Spinraza vilken sänker kostnaden per QALY och gör att kostnaden för behandling av vissa patienter som bedöms ha störst nytta av behandlingen kan bedömas som acceptabel.

På grundval av dessa överväganden rekommenderar NT-rådet därför landstingen att använda Spinraza vid behandling av patienter med SMA i enlighet med de kriterier som beskrivs i denna rekommendation, men att i övrigt avstå från generell behandling med Spinraza.

Denna rekommendation kommer att årligen utvärderas och vid behov uppdateras.

För NT-rådet,

Gerd Lärfars, ordförande

**Referenser:**

1. Farrar et al, Pathophysiological Insights Derived by Natural History and Motor Function of Spinal Muscular Atrophy, Journal of Pediatrics, Vol 162, 1, 155-159
2. [https://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska\\_bedomningar/halsoekonomisk\\_bedomning171108\\_underlag\\_spinraza.pdf](https://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/halsoekonomisk_bedomning171108_underlag_spinraza.pdf)

**Närvarande vid beslut:** Lars Lööf, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Johannes Blom, sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Anna Lindhé, Västra regionen; Maria Landgren, Södra regionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen; Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet

**Jäv:** Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet