

Evrysdi (risdiplam), Spinraza (nusinersen) och Zolgensma (onasemnogen-abeparvovek) vid 5q spinal muskelatrofi

NT-rådets yttrande till regionerna 2023-09-04

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att behandling initieras och utvärderas av behandlande läkare tillsammans med det nationella behandlingsråd för 5q SMA som utsetts av NT-rådet.
- att behandling, i första hand med Zolgensma, bör erbjudas patienter med homozygot deletion i SMN1-genen och 1–3 SMN2-kopior som identifierats via nyföddhetscreening.
- att Zolgensma bör erbjudas patienter som väger <13,5 kg med klinisk bild som vid spinal muskelatrofi (5q SMA) typ 1 och med genetiskt verifierade bialleliska patogena variationer i SMN1-genen och upp till 3 kopior av SMN2-genen.
- att patienter med symtom under fosterstadiet och kliniska symtom under första levnadsveckan inte bör erbjudas behandling (SMA typ 0).
- att i första hand bör Evrysdi och i andra hand Spinraza användas vid 5q SMA för patienter under 18 år som inte är aktuella för behandling med Zolgensma, i de fall kriterierna i denna rekommendation uppfylls.
- att inte kombinera läkemedlen och inte behandla med Evrysdi eller Spinraza efter att patienten behandlats med Zolgensma.
- att behandlingen följs i det nationella kvalitetsregistret för neuromuskulära sjukdomar, NmiS.
- att administration av Zolgensma registreras med åtgärdskoderna DT016 och M09AX09, att ordination av Evrysdi registreras med åtgärdskoderna DT026 och M09AX10 och administration av Spinraza med åtgärdskoderna DT012 och M09AX07.
- att teckna de nationellt framtagna avtalen för Evrysdi, Spinraza och Zolgensma.

Spinala muskelatrofier (5q SMA) är en grupp ärftliga sjukdomar som kännetecknas av att motoriska nervceller i mellanhjärnan, förlängda märgen och ryggmärgen bryts ned. Nedbrytningen av nervceller leder till muskelsvaghet och muskelförtvining (atrofi). Det finns tre olika typer av 5q SMA baserat på klinisk svårighetsgrad. För 5q SMA typ 1 bedömer NT-rådet svårighetsgraden som mycket hög och för typ 2 som hög. Svårighetsgraden för typ 3 är varierande och bedöms som måttlig till hög.

Det föds årligen 4–8 barn med 5q SMA typ 1. Varje år diagnostiseras 2–3 personer med 5q SMA typ 2 respektive typ 3.

För Evrysdi och Spinraza är åtgärdens effektstorlek stor och bedöms likvärdig dem emellan.

Åtgärdens effektstorlek för Zolgensma är stor vid uppföljning till 18 månaders ålder. Långtidseffekten är osäker.

För Evrysdi och Spinraza är osäkerheten i den vetenskapliga dokumentationen måttlig.

Osäkerheten i den vetenskapliga dokumentationen för Zolgensma är hög avseende långtidseffekt.

Osäkerheten i de hälsoekonomiska värderingarna är mycket hög.

NT-rådet rekommenderar sedan december 2017 att Spinraza används för vissa patienter med 5q SMA. Ett nationell framtaget avtal möjliggör behandling av den begränsade patientgruppen. Kostnaden för Spinraza är på företagets begäran belagd med sekretess.

Evrysdi godkändes av den europeiska läkemedelsmyndigheten i mars 2021. Evrysdi är till skillnad från Spinraza en oral beredning. TLV har gjort en hälsoekonomisk bedömning och beslutade i oktober 2021 att Evrysdi inte omfattas av läkemedelsförmånerna. På grund av prissekretessen hade TLV inte möjlighet att bedöma kostnadseffektiviteten för Evrysdi med Spinraza som jämförelsealternativ.

NT-rådet har insyn i villkoren för det nationella avtalet för Spinraza och har efter TLV:s beslut givit Marknads- och förhandlingsfunktionerna i uppdrag att genomföra förhandlingar med företaget som marknadsför Evrysdi. Det har resulterat i avtal som innebär sekretessbelagd reducerad kostnad när Evrysdi beställs på rekvisition till behandlande klinik.

NT-rådet bedömer utifrån avtalen att både Evrysdi och Spinraza kan betraktas som kostnadseffektiva vid behandling av en begränsad patientgrupp. Då behandlingens kostnad för Evrysdi och Spinraza trots de avtalade priserna är mycket hög kan behandling endast erbjudas de patientgrupper som har högst svårighetsgrad och för vilka studier kunnat visa störst behandlingsnytta.

I valet mellan Evrysdi och Spinraza rekommenderas att i första hand överväga Evrysdi då det innebär ett enklare administrationsförfarande för patienten. Kostnaden per vunnet QALY är lägre för Evrysdi än för Spinraza.

I samband med nationell samverkan för Zolgensma har nationella förhandlingar genomförts med företaget vilket har resulterat i avtal om reducerad kostnad. Avtal tecknas av de regioner som avser utföra behandling med Zolgensma. Kostnaden för Zolgensma är på företagets begäran belagd med sekretess.

Utifrån TLV:s hälsoekonomiska bedömning och den avtalade kostnaden är NT-rådets sammanvägda bedömning att Zolgensma kan betraktas som kostnadseffektivt för patienter som väger <13,5 kg med klinisk bild som vid 5q SMA typ 1 och genetiskt verifierad biallelisk mutation i SMN1-genen och upp till 3 kopior av SMN2-genen.

Beslut om behandling ska ske i samråd med NT-rådets behandlingsråd för 5q SMA.

Det finns tre nivåer för NT-rådets rekommendationer till regionerna: att läkemedlet bör användas, kan användas eller att läkemedlet inte ska användas. Rekommendationen i det här fallet är att Zolgensma, Evrysdi eller Spinraza bör användas eftersom effekten för den begränsade patientgruppen är stor, svårighetsgraden mycket hög och det därför är angeläget med jämlik användning i landet.

Om läkemedlen

Evrysdi

Risdiplam (Evrysdi) är en liten molekyl som binder till två ställen i pre-mRNA från SMN2-genen, 5' splice site i intron 7 och exonic splicing enhancer 2 (ESE2) i exon 7. Resultatet av detta blir att exon 7 i högre grad inkluderas i transkriptet, med högre nivåer av mRNA i fullängd från SMN2 och högre nivåer av funktionellt protein som följd.

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

Evrysdi är ett pulver till oral lösning. Pulvret ska beredas innan flaskan lämnas till patient.

Spinraza

Spinraza (nusinersen) är en antisens-oligonukleotid som binder till en intronisk splice silencing site, ISS-N1, i intron 7 för pre-mRNA vilket ökar transkriptionen av exon 7 i SMN2 mRNA och ger därmed högre nivåer av funktionellt protein.

Godkänd indikation: Spinraza är indicerat för behandling av spinal muskelatrofi av typ 5q.

Spinraza är en injektionsvätska som ges intratekalt genom lumbalpunktion.

Zolgensma

Zolgensma (onasemnogen-abeparvovek) är ett genterapiläkemedel, en adenoassocierad virusbaserad vektor av serotyp 9 (AAV9), som innehåller cDNA av den humana SMN-genen under kontroll av cytomegalovirusförstärkaren/ β -aktin-hybridpromotorn och uttrycker det humana proteinet överlevnadsmotorneuron (SMN).

Godkänd indikation: Zolgensma är avsett för behandling av

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

Zolgensma är en infusionsvätska som ges som en intravenös engångsdos.

Bedömning av platsen i terapin

Socialstyrelsen har beslutat att viss vård vid neuromuskulära sjukdomar ska utgöra nationell högspecialiserad vård. Vård som avser barn och ungdomar med 5q SMA kommer därför att koncentreras till två enheter i riket.

Evrysdi och Spinraza

Patienter som kan övervägas för behandling med Evrysdi eller Spinraza

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

- 5q SMA-diagnosen är genetiskt verifierad och uppgift om vilka mutationer i SMN1-genen patienten har samt från vilken förälder respektive mutation härrör ska registreras. Antal SMN2-kopior ska bestämmas.
- 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 en av enheterna för högspecialiserad vård, och behandlingsteamet där ansvarar för behandlingsstart och uppföljningen av behandlingsresultat enligt NT-rådets rekommendation i samråd med hemmakliniken.
- Patienten ska följas i det nationella kvalitetsregistret för neuromuskulära sjukdomar, NMiS.

Patienter med 5q SMA typ 1

Kriterier för att behandling ska kunna startas:

- Att etiska aspekter på att inleda en behandling som kan riskera att förlänga lidande för patienten noga har övervägts och diskuterats med vårdnadshavare och i en etisk rond på respektive klinik och att detta journalförs.
- Att patienten inte har några symtom på 5q SMA vid 1 veckas kronologisk ålder eller gestationsvecka 38.
- Patienten ska utan assisterad andning (gäller även CPAP) eller extra syrgas ha en SAO₂ >95 %.
- Patienten ska ha minst 2 kopior av SMN2-genen.

Uppföljning:

- Insatt behandling ska utvärderas och rapporteras till NT-rådet årligen.

Kriterier för att avbryta behandling:

- Patienten är respiratorberoende mer än 16 timmar/dag, 21 dagar i rad utan samtidig infektion.

Patienter med 5q SMA typ 2

Kriterier för att behandling ska kunna startas:

- Patienten är inte beroende av assisterad ventilation eller syrgas för SAO₂ >96 %.
- Patienten har minst 2 kopior av SMN2-genen.
- Patienten är under 18 år.
- För patienter med mycket låg kvarvarande muskelfunktion ska sjukdomsprogress vara dokumenterad inför behandlingsstart.

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

- Behandlingens effekt ska utvärderas ett år efter insättning (för Spinraza före dos nr 7) och därefter årligen 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, PAO₂ och PACO₂ mätt utan extra tillförsel av syrgas.

Patienter med 5q SMA typ 3

Baserat på verkningsmekanismen för Spinraza och Evrysdi finns det skäl att anta att effekten ökar med antalet SMN2-kopior och att behandlingen har störst effekt om den startas tidigt i sjukdomsförloppet. Den kliniska bilden hos barn med 5q SMA typ 2 och tidigt debuterande 5q SMA typ 3 kan vara överlappande. Därför anser NT-rådet att även barn med 5q SMA typ 3 i vissa fall kan vara aktuella för behandling enligt samma kriterier och samma utvärdering som för barn med 5q SMA typ 2. Det är i dessa fall mycket viktigt att sjukdomsprogress före behandlingsstart är väl dokumenterad så att effekten av behandlingen kan utvärderas.

Zolgensma

Kriterier för att behandling ska kunna startas:

- 5q SMA-diagnosen är genetiskt verifierad och uppgift om vilka mutationer i SMN1-genen patienten har samt från vilken förälder respektive mutation härrör ska registreras. Antal SMN2-kopior ska bestämmas.
- Patienten är diagnostiserad via nyföddhetscreeningen och har upp till 3 SMN2-kopior eller väger <13,5 kg och har klinisk bild som vid 5q SMA typ 1 och genetiskt verifierad biallelik mutation i SMN1-genen och upp till 3 kopior av SMN2-genen.

- Patienten följs vid en av enheterna för högspecialiserad vård, och behandlingsteamet där ansvarar för behandlingen och uppföljningen av behandlingsresultat i samråd med hemmakliniken.
- Patienten ska följas i det nationella kvalitetsregistret för neuromuskulära sjukdomar, NMiS.

Patienter med symtom under fosterstadiet och kliniska symtom under första levnadsveckan bör inte erbjudas behandling med Zolgensma (SMA typ 0).

NT-rådets bedömning gällande Evrysdi, Spinraza och Zolgensma

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlen 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 Åtgärdens kostnadseffektivitet.

Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad för 5q SMA typ 1 är mycket hög och för 5q SMA typ 2 hög. Svårighetsgraden för 5q SMA typ 3 är varierande, måttlig till hög, där svårighetsgraden för tidigt debuterande 5q SMA typ 3 (3a) bedöms som hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

5q 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 5q 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 5q SMA typ 2 varierar beroende på graden av muskelsvaghet men leder till betydande invaliditet och för tidig död även om många patienter lever upp i vuxen ålder. Patienter med 5q SMA typ 3 har på gruppnivå normal förväntad livslängd men hastigheten i sjukdomsprogressionen är mycket varierande.

Förekomst av tillståndet

5q SMA typ 1 är mycket sällsynt, typ 2 är sällsynt och typ 3 är vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).

Varje år föds cirka 4–8 barn per år i Sverige med 5q SMA typ 1. 5q SMA typ 2 och typ 3 finns sannolikt hos totalt 2–3 personer per 100 000 (2–3 personer med vardera typen insjuknar varje år i Sverige). Detta gör 5q SMA till en av de vanligaste ärftliga neuromuskulära sjukdomarna.

Åtgärdens effektstorlek – Evrysdi

Effekten bedöms stor för 5q SMA typ 1 och måttlig för 5q SMA typ 2 och typ 3 (på en skala av liten, måttlig, stor, och mycket stor).

Effekten för Evrysdi vid 5q SMA typ 1 har studerats i en öppen och okontrollerad fas 2-3-studie som inkluderade 41 barn (FIREFISH). Efter 12 månaders behandling med risdiplam kunde 29 % av patienterna sitta utan stöd i minst fem sekunder. Motsvarande siffra efter 24 månader var 61 %. Efter 12 månader var det 17 % och efter 24 månader 44 % som kunde sitta utan stöd i minst 30 sekunder. Efter 24 månader levde 93 % av studiedeltagarna, 83 % hade inget permanent behov av andningshjälp.

Effekt och säkerhet för Evrysdi vid 5q SMA typ 2 och 3 har studerats i en randomiserad och placebokontrollerad fas III-studie med 180 barn och vuxna med 5q SMA typ 2 och typ 3 (SUNFISH). Efter 12 månaders behandling med risdiplam sågs statistiskt signifikanta förbättringar i det primära effektmåttet MFM-32 (som skattar motorisk förmåga) jämfört med placebo ($p=0,0156$). Den absoluta skillnaden var mindre än två poäng på en hundragrading skala. En förlängningsstudie visade att förbättringen i MFM-32 var bibehållen efter 24 månader.

Osäkerhet i den vetenskapliga dokumentationen – Evrysdi

Osäkerheten är måttlig (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Vid 5q SMA typ 1 bygger dokumentationen på en öppen, okontrollerad studie med relativt få patienter. Den långsiktiga behandlingseffekten av Evrysdi bedöms osäker då det saknas information om behandling som sträcker sig längre än två år. Vid typ 2 och 3 är effekten måttlig, men statistiskt signifikant, långtidseffekten är okänd.

Åtgärdens effektstorlek – Spinraza

Effekten bedöms stor för 5q SMA typ 1 och måttlig för 5q SMA typ 2 (på en skala av liten, måttlig, stor, och mycket stor). Effekten av Spinraza vid 5q SMA typ 3 är fortfarande inte klarlagd.

Effekten av Spinraza vid 5q SMA typ 1 är utvärderad i en randomiserad, dubbelblind, fas 3-studie (ENDEAR). I studien ingick 121 spädbarn med 5q SMA typ 1, där 80 randomiserades till Spinraza och 41 till simuleringskontrollgrupp. Behandlingslängden var 6-442 dagar. Efter en interim-analys 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 Spinraza-gruppen och 0 % i simuleringsgruppen.

Effekt och säkerhet av Spinraza vid 5q 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 interimsanalys 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 Spinraza-gruppen och -1,9 (95 % KI -3,8-0,0) för kontrollgruppen.

Osäkerhet i den vetenskapliga dokumentationen – Spinraza

Osäkerheten är måttlig (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

En mycket tydlig behandlingseffekt är visad för 5q SMA typ 1 och 5q SMA typ 2, men studier som visar på effekten över längre tid är begränsade. Trots den tydliga initiala effekten på relevanta utfallsmått är det svårt att bedöma nyttan av behandlingen på längre sikt för den enskilda patienten. Baserat på patofysiologin vid 5q SMA, verkningsmekanismen för Spinraza och data från publicerade studier finns det goda skäl att anta att behandlingen har störst effekt om den påbörjas tidigt i sjukdomsförloppet.

Åtgärdens kostnadseffektivitet – Evrysdi och Spinraza

I avslaget på förmånsansökan från oktober 2021 anger TLV att kostnaden per vunnet QALY för Evrysdi och bästa understödjande vård jämfört mot endast bästa understödjande vård är 2,3–3,1 miljoner kronor för 5q SMA typ 1 och 7,9 miljoner kronor för 5q SMA typ 2 och 3 (exklusive avtalad rabatt). Med regionernas avtalade rabatt blir kostnaden per vunnet QALY lägre.

I TLV:s hälsoekonomiska underlag från 2017 skattas kostnaden per vunnet QALY för Spinraza och standardbehandling jämfört med endast standardbehandling till 5,7-7,7 miljoner kronor för 5q SMA typ 1 och 7,3-12,8 miljoner kronor för 5q SMA typ 2 (exklusive avtalad rabatt). Med regionernas avtalade rabatt blir kostnaden per vunnet QALY lägre. TLV bedömde resultaten för 5q SMA typ 3 alltför osäkra för att presentera några resultat.

Den lägre svårighetsgraden gör att betalningsviljan är lägre för 5q SMA typ 2 och 3 än för typ 1. Detta i kombination med den mycket höga kostnaden per vunnet QALY gör att Evrysdi och Spinraza inte bedöms vara kostnadseffektivt för en större grupp patienter.

Osäkerheten i den hälsoekonomiska bedömningen – Evrysdi och Spinraza

Osäkerheten är mycket hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Osäkerheten beror i huvudsak på frågetecknen kring långsiktiga effekten för Spinraza och Evrysdi, behandlingens påverkan på överlevnad, samt vilken livskvalitet patienter med 5q SMA har. Kostnaden för respektive läkemedel, även med avtalad rabatt, är mycket hög. Det är därför låg

osäkerhet i bedömningen att behandlingen endast är kostnadseffektiv för de svårast sjuka patienterna.

Åtgärdens effektstorlek – Zolgensma

Effekten bedöms stor vid uppföljning till 18 månaders ålder (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor). Långtidseffekten är osäker.

I den dokumentation som företaget inkommit med till TLV:s bedömning, redovisas effekten av Zolgensma vid 5q SMA 1 med två SMN2-kopior i två öppna, okontrollerade fas I- respektive III-studier med totalt 37 patienter.

Fas 1-studien (START, CL-301) inkluderade 15 symtomatiska spädbarn. Primärt effektmått var säkerhet och sekundärt effektmått var överlevnad efter 24 månader. Alla patienter utom en var efter studietiden på 24 månader vid liv och utan behov av permanent andningshjälp. En patient var i behov av andningshjälp vid 29 månaders ålder. Patienterna gick efter studieavslut in i uppföljningsstudien LT-001. Enligt TLV:s rapport finns underlag från 11 patienter som genomgått 1 års uppföljningsbesök och 7 med 2 års uppföljningsbesök. Vid 1-årsuppföljningen hade behandling med Spinraza påbörjats för 7 patienter. Av de 10 patienter som fått en högre dos Zolgensma, behövde 50 % inget andningsstöd.

Zolgensma har också studerats i en öppen, enarmad fas III-studie, (STRIVE-US, CL-303) med 22 symtomatiska spädbarn med 5q SMA typ 1 och med symtomdebut före 6 månaders ålder. Patienterna följdes i 18 månader. 20 patienter (90,9 %) var efter studietiden vid liv och utan behov av permanent andningshjälp vilket var ett av de primära effektmåtten. En patient dog vid 7,8 månaders ålder av andningsrelaterade orsaker, vilket inte bedömdes relaterat till läkemedlet. En patient avbröt studien vid 11,9 månaders ålder; denna patient var i permanent behov av andningshjälp och uppnådde inte det primära effektmåttet. Det andra primära effektmåttet att sitta utan stöd i minst 30 sekunder vid 18 månaders ålder uppnåddes av 13 patienter.

Indirekta jämförelser av behandlingseffekt har gjorts mot studier av naturalförloppsdata samt kliniska studier av Spinraza. Den indirekta jämförelsen indikerar enligt TLV:s och EMA:s bedömning att på gruppnivå har symtomatiska patienter med 5q SMA typ 1 med 2 kopior av SMN2 behandlade med Zolgensma en högre överlevnad och utvecklar fler motoriska förmågor i jämförelse med patienter behandlade med Spinraza.

Med hänsyn till avsaknaden av kliniska studiedata för symtomatiska patienter med 5q SMA typ 2 eller typ 3 bedömer TLV att det inte går att dra slutsatser om den kliniska effekten av behandling med Zolgensma för dessa patientgrupper.

Osäkerhet i den vetenskapliga dokumentationen – Zolgensma

Osäkerheten är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Studierna som ledde till godkännandet av Zolgensma är öppna och enarmade med ett litet antal patienter, men de visar kliniskt relevant effekt och ökad överlevnad. De indirekta jämförelserna med Spinraza är förknippade med stora osäkerheter bland annat i form av skillnader i definitioner av effektmått, att patientgrupperna är små och uppföljningstiden kort. Det går inte att bedöma om effekten av Zolgensma på den motoriska utvecklingen fortsätter, avstannar eller om det sker en tillbakagång på lång sikt, och inte heller hur biverkningsprofilen ser ut på lång sikt.

Åtgärdens kostnadseffektivitet – Zolgensma

TLV har genomfört en hälsoekonomisk värdering av Zolgensma. TLV bedömer att Spinraza och bästa understödjande behandling är relevanta jämförelsealternativ och presenterar 6 hälsoekonomiska scenarier, baserad på antagande om effektdurationen, för respektive jämförelsealternativ.

Jämfört med bästa understödjande behandling skattas kostnaden per vunnet QALY till 5,7 Mkr för 10 års effektduration och 2,9 Mkr för aldrig avtagande effekt. Jämfört med Spinraza skattas kostnaden per vunnet QALY till 3,2 Mkr för 10 års effektduration och 0,9 Mkr för aldrig avtagande effekt. Beräkningarna tar inte hänsyn till regionernas sekretessbelagda rabatterade pris för Spinraza, vilket innebär att kostnaden per vunnet QALY i praktiken är högre än TLV:s beräknade värden.

Nationella förhandlingar genomförts med företaget vilket har resulterat i avtal om sekretessbelagd reducerad kostnad för Zolgensma. Det innebär att den faktiska kostnaden per vunnet QALY som ligger till grund för NT-rådets bedömning, är lägre än TLV:s beräknade värden, även inräknat det rabatterade priset för Spinraza. Bedömningen baseras på antagandet att effekten är livslång.

Osäkerhet i den hälsoekonomiska bedömningen – Zolgensma

Osäkerheten i den hälsoekonomiska värderingen är mycket hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Den hälsoekonomiska värderingens osäkerhet beror i stor utsträckning på den begränsade uppföljningstiden i de kliniska studierna, vilket innebär att det krävs antaganden om durationen av behandlingens effekt och biverkningar på lång sikt. Vidare beror osäkerheten bland annat på

osäkerheten i den relativa effekten mellan Zolgensma och jämförelsealternativen eftersom denna bygger på en naiv indirekt jämförelse, samt på prisutvecklingen för Spinraza.

Uppföljning

Patienterna ska följas i det nationella kvalitetsregistret för neuromuskulära sjukdomar, NMIS. Ordination av Evrysdi ska registreras med åtgärdskoderna DT026 och M09AX10. Administrering av Spinraza ska registreras med åtgärdskoderna DT012 och M09AX07. Administrering av Zolgensma ska registreras med åtgärdskoderna DT016 och M09AX09. Användningen av läkemedel mot 5q SMA i riket följs inom regionernas samverkansmodell genom behandlingsrådet, NMIS, Socialstyrelsens patientregister och försäljningsstatistik.

Tidpunkter för revision av yttrandet

Det här yttrandet har uppdaterats 2023-09-04 med anledning av att Socialstyrelsen rekommenderar ett nationellt screeningprogram för SMA. Rekommendationen ersätter den tidigare rekommendationen för Evrysdi, Spinraza och Zolgensma från 2022-02-01.

Referenser

[TLV:s avslag på förmånsansökan – Evrysdi](#)

[TLV:s hälsoekonomiska värdering – Spinraza](#)

[TLV:s hälsoekonomiska värdering - Zolgensma](#)

[EPAR \(produktresumé\) – Evrysdi](#)

[EPAR \(produktresumé\) – Spinraza](#)

[EPAR \(produktresumé\) – Zolgensma](#)

[Socialstyrelsens beslut om högspecialiserad vård](#)

[Socialstyrelsens rekommendation om att införa screeningprogram för SMA](#)

NT-rådets behandlingsråd för SMA (5q)

Behandlingsrådet för SMA är utsett av NT-rådet och består av läkare från respektive sjukvårdsregion. Läkarna har bred kompetens inom området sällsynta diagnoser samt inom barn- och vuxen-neurologi. Regionrepresentanterna är jävsdeklarerade och bedömer i patientärenden om kriterier för behandling är uppfyllda samt deltar i val av läkemedel. Även samordnaren för NT-rådets behandlingsråd ingår i behandlingsrådet.

Ricard Nergårdh, ordförande behandlingsrådet, Sjukvårdsregion Stockholm-Gotland; Ralph Bågenholm, Västra sjukvårdsregionen; Bettina Herm, Norra sjukvårdsregionen; Jesper Petersson, Södra sjukvårdsregionen; Eric Steninger, Sjukvårdsregion Mellansverige; Johan Wahlström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Lena Persson, samordnare NT-rådets behandlingsråd (bedömer ej i patientärenden).

Regionrepresentanterna har adjungerat följande experter på SMA till rådet (deltar ej i behandlingsrådets beslut gällande val av läkemedel): Christoffer Ehrstedt, Akademiska sjukhuset Uppsala; Erik Eklund, Skånes universitetssjukhus; Helgi Hjartarson, Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm; Thomas Sejersen, Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm.

Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen; Åsa Derolf, Sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Maria Palmetun Ekbäck, Sjukvårdsregion Mellansverige; Maria Landgren, Södra sjukvårdsregionen; Anna Lindhé, Västra sjukvårdsregionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.