



## Evrysdi (risdiplam) och Spinraza (nusinersen) vid spinal muskelatrofi

NT-rådets yttrande till regionerna 2021-12-14

### Rekommendation och sammanvägd bedömning

#### NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att i första hand bör Evrysdi och i andra hand Spinraza användas vid spinal muskelatrofi (SMA) för barn under 18 år, i de fall fastställda kriterier i denna rekommendation uppfylls
- att behandlingen initieras och utvärderas av behandlande läkare tillsammans med det nationella behandlingsråd för SMA som utsetts av NT-rådet
- att behandlingen följs i det nationella kvalitetsregistret för neuromuskulära sjukdomar, NMiS
- 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 och Spinraza

Spinala muskelatrofier (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 SMA baserat på svårighetsgrad. För 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 SMA typ 1. Varje år diagnostiseras 2-3 personer med SMA typ 2 respektive typ 3.

Åtgärdens effektstorlek är stor och bedöms likvärdig för Evrysdi och Spinraza.

Osäkerheten i den vetenskapliga dokumentationen är måttlig.

Osäkerheten i de hälsoekonomiska värderingarna är mycket hög.

NT-rådet rekommenderar sedan december 2017 att Spinraza används för vissa patienter med SMA. Det avtal som togs fram i samband med nationell samverkan för Spinraza löpte ut i november 2021. Ett nytt avtal finns nu som möjliggör behandling av samma grupp patienter som tidigare. 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 behandlingskosten 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. Beslut om behandling ska ske i samråd med NT-rådets behandlingsråd för 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 Evrysdi och 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 från 2 månaders ålder, 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.



## 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 SMA kommer därför att koncentreras till två enheter i riket.

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

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

- SMA-diagnosen är genetiskt verifierad och uppgift om vilka mutationer i SMN 1- genen patienten har samt från vilken förälder respektive mutation härrör ska registreras. Antal SMN 2-kopior ska bestämmas.
- Patienten 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 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 nogga 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 SMA vid 1 veckas kronologisk ålder eller gestationsvecka 38.
- Patienten ska utan assisterad andning (gäller även CPAP) eller extra syrgas ha en SAO<sub>2</sub> >95 %.
- Patienten ska ha minst 2 kopior av SMN 2-genen.

Kriterier för att avbryta behandling:

- Patienten försämras med avseende på nutritionsstatus och andningsfunktion vid utvärdering ett år efter behandlingsstart (för Spinraza före dos nr 7). Bedömning av andningsfunktion baserat på tid med ventilator/dygn, PAO<sub>2</sub> och PACO<sub>2</sub> 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 ska ny ställning tas till fortsatt behandling, på samma sätt som vid start av behandlingen, var 12:e månad.

### Patienter med SMA typ 2

Kriterier för att behandling ska kunna startas:

- Patienten är inte beroende av assisterad ventilation eller syrgas för SAO<sub>2</sub> >96 %.
- Patienten har minst 2 kopior av SMN 2-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 SMA typ 3**

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

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

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 SMA typ 1 är 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).

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

### **Förekomst av tillståndet**

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



### Åtgärdens effektstorlek – Evrysdi

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

Effekten för Evrysdi vid 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 SMA typ 2 och 3 har studerats i en randomiserad och placebokontrollerad fas III-studie med 180 barn och vuxna med 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 hundrigradig 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 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 SMA typ 1 och måttlig för SMA typ 2 (på en skala av liten, måttlig, stor, och mycket stor). Effekten av Spinraza vid SMA typ 3 är fortfarande oklar.

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 interimanalys avbröts studien i förhand då gynnsamma utfall påvisades i Spinrazagruppen. 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 Spinrazagruppen. 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.

### 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 SMA typ 1 och 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 SMA typ 5q, 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**

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 SMA typ 1 och 7,9 miljoner kronor för 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 SMA typ 1 och 7,3–12,8 miljoner kronor för SMA typ 2 (exklusive avtalad rabatt). Med regionernas avtalade rabatt blir kostnaden per vunnet QALY lägre. TLV bedömde resultaten för SMA typ 3 alltför osäkra för att presentera några resultat.

Den lägre svårighetsgraden gör att betalningsviljan är lägre för 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**

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

Osäkerheten beror i huvudsak på frågetecken kring långsiktiga effekten för Spinraza och Evrysdi, behandlingens påverkan på överlevnad, samt vilken livskvalitet patienter med 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.

## **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.

Användningen av läkemedel mot SMA i riket följs inom regionernas samverkansmodell genom behandlingsrådet, NMiS, Socialstyrelsens patientregister och försäljningsstatistik.

## **Tidpunkter för revision av yttrandet**

Det här yttrandet omfattar både Evrysdi och Spinraza och ersätter den tidigare rekommendationen för Spinraza från 2019.

## **Referenser**

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



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

[Socialstyrelsens beslut om högspecialiserad vård](#)

## **NT-rådets behandlingsråd för SMA**

Behandlingsrådet för SMA är utsett av NT-rådet och består av läkare från respektive sjukvårdsregion. Läkarna är barn- och vuxenneurologer med bred kompetens inom området sällsynta diagnoser och har erfarenhet av horisontella prioriteringar.

Ricard Nergårdh, ordförande behandlingsrådet, Sjukvårdsregion Stockholm-Gotland; Ralph Bågenholm, Västra sjukvårdsregionen; Bettina Herm, Norra sjukvårdsregionen; Jesper Petersson, Södra sjukvårdsregionen; Eric Stenninger, Sjukvårdsregion Mellansverige; Johan Wahlström, Sydöstra sjukvårdsregionen

Regionrepresentanterna har adjungerat följande experter på SMA till rådet:  
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.