Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2018003862

Datum 5 februari 2018
Betreft Pakketadvies nusinersen (Spinraza®)

Onze referentie
2018003862

Geachte heer Bruins,

Zorginstituut Nederland heeft de beoordeling van nusinersen (Spinraza®) voor de behandeling van 5q spinale musculaire atrofie (SMA) afgerond. In deze brief vindt u ons advies over de opname van nusinersen in het basispakket en de afwegingen waarop dit is gebaseerd. Daarnaast willen wij ingaan op het uitblijven van de maatschappelijke verantwoordelijkheid van fabrikanten, wat de beoordeling van weesgeneesmiddelen zoals nusinersen ernstig vertroebelt.

Pakketadvies nusinersen (conclusie)
Nusinersen is een weesgeneesmiddel dat versneld is geregistreerd voor de behandeling van SMA, een zeldzame, erfelijke, progressieve spierziekte. Op dit moment bestaat er voor SMA geen ander alternatief dan symptomatische behandeling en compensatie van verloren functies. Grofweg worden vier typen SMA onderscheiden op basis van het optreden van de eerste symptomen en de bereikte motorische mijlpalen. Hoe jonger iemand is bij het optreden van de eerste symptomen, hoe ernstiger het beloop van de ziekte.

Het Zorginstituut heeft nusinersen beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria: effectiviteit, kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. De beoordeling laat zien dat het middel effectief is voor drie groepen patiënten:

- SMA met de *eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (jonger dan 6 maanden)* met een ziekteduur korter dan 26 weken bij de start van de behandeling.
- SMA met de *eerste symptomen op latere leeftijd (van 6-20 maanden)* bij kinderen met een ziekteduur korter dan 94 maanden bij de start van de behandeling.
- *presymptomatische zuigelingen* met een genetische diagnose van 5q spinale spieratrofie en met 2 of 3 SMN2-kopieën.

Nusinersen is niet kosteneffectief. De schatting die het Zorginstituut heeft gemaakt van de kosteneffectiviteit (ICER) voor de inzet bij de drie patiëntengroepen waarvoor het middel effectief is, ligt ver boven de relevante referentiewaarde van € 80.000 per gewonnen levensjaar van goede kwaliteit

(QALY). Het Zorginstituut schat de ICER voor type 1 SMA-patiënten op ongeveer € 600.000 per QALY en voor type 2/3a patiënten op ongeveer € 1.700.000 per QALY.

Uitgaande van bovenstaande groepen patiënten komen de meerkosten in 2020 bij instroom van nusinersen in het pakket uit op totaal € 30,1 miljoen. Hierbij is ook rekening gehouden met de toedieningskosten van nusinersen via een ruggenprik**.**

Op basis van de beoordeling adviseert het Zorginstituut u om nusinersen als toevoeging aan best ondersteunende zorg niet op te nemen in het verzekerde pakket, tenzij u door prijsonderhandeling de kosteneffectiviteit van deze behandeling kunt verbeteren en de impact op het zorgbudget kunt reduceren. Om in de buurt te komen van de referentiewaarde voor kosteneffectiviteit die we voor deze ziekte relevant achten, zou de geneesmiddelprijs van nusinersen met minimaal 85 procent moeten dalen.

Wij voegen aan ons advies toe dat er onzekerheid is over de effectiviteit van nusinersen op de langere termijn voor de groepen waarvoor we concluderen dat het middel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daarom adviseren wij u ook te onderzoeken of een *pay-for-performance*regeling met de fabrikant getroffen kan worden. Met zo'n regeling wordt het geneesmiddel alleen vergoed als het daadwerkelijk effect heeft voor patiënten. Hierbij hechten wij eraan op te merken dat de uitwerking ervan niet tot vertraging in de besluitvorming over de vergoeding en beschikbaarheid voor de patiënt mag leiden.

Als prijsonderhandeling leidt tot opname in de basisverzekering, zal het Zorginstituut een weesgeneesmiddelarrangement afsluiten. Hierin staan de afspraken over gepast gebruik (bijvoorbeeld start- en stopcriteria en zo mogelijk een Europees register voor het volgen van het effect op de kwaliteit van leven). De initiatieven van het SMA expertisecentrum voor gepast gebruik bieden hiervoor goede aanknopingspunten. Indien nusinersen zal instromen in het basispakket zal het Zorginstituut het gebruik en de kosten actief gaan volgen in de monitor weesgeneesmiddelen. Om hiermee het beleid van de overheid en zorgverzekeraars te ondersteunen en gepast gebruik te bevorderen.

Buiten het verzekerde pakket om, adviseren wij u om met de fabrikant afspraken te maken over onderzoek naar de effectiviteit van nusinersen bij alle groepen SMA-patiënten, zodat ook voor hen op termijn een uitspraak kan worden gedaan over vergoeding. De kosten van het onderzoek en van het geneesmiddel zullen tot die tijd voor rekening moeten komen van de fabrikant. Wij wegen hierbij mee dat de fabrikant werkt onder de paraplu van de Europese patentbescherming. Die is bedoeld als juridische bescherming tegen ongebreidelde concurrentie en dient een publiek belang, namelijk: de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen. Wij vinden dat in ruil voor de bescherming die de fabrikant geniet, de fabrikant bereid moet zijn om de inzet van nusinersen daadwerkelijk verder te bevorderen. Ons advies sluit nadrukkelijk aan bij de door de fabrikant tijdens de ACP-vergadering uitgesproken ambitie om de patiënten met SMA centraal te zetten.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
5 februari 2018

Onze referentie
2018003862

Afwegingen bij het pakketadvies nusinersen
Op 13 maart 2017 en in de aanvullende brief op 12 juni 2017 vroeg u het Zorginstituut om het geneesmiddel nusinersen (Spinraza®) te beoordelen, wegens het plaatsen in de sluis (Staatscourant 25 mei 2016 nr. 27900).

Momenteel worden alle kinderen met type 1 behandeld in een Expanded Acces Program (EAP). Sinds december 2017 kunnen ook 50 patiënten met SMA type 2 en 3a met "een dringende behandelbehoefte" worden behandeld door afspraken die u heeft gemaakt met Biogen. Deze afspraken gelden tot 1 mei 2018. De behandeling met nusinersen wordt in Nederland uitgevoerd door het SMA expertisecentrum van het UMC Utrecht.

Bij een beoordeling kijkt het Zorginstituut eerst of het geneesmiddel voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' (ofwel de effectiviteit). Als een interventie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, toetst het Zorginstituut vervolgens of het geneesmiddel voldoet aan de overige pakketcriteria noodzakelijkheid, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid. Het Zorginstituut wordt daarbij geadviseerd door twee onafhankelijke commissies: de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR - voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit) en de Adviescommissie Pakket (ACP - voor de maatschappelijke afweging). Ook worden belanghebbende partijen tijdens het proces geconsulteerd.

Effectiviteit
Nusinersen is het eerste geneesmiddel dat, via versnelde registratie, beschikbaar is gekomen voor de behandeling van de zeldzame aandoening SMA. Dit is een ernstige, erfelijke, progressieve spierziekte. De aandoening wordt veroorzaakt door het ontbreken van een stukje DNA, het SMN1-gen, dat verantwoordelijk is voor de productie van het SMN-eiwit. Er is nog wel een reserve-gen (sommige patiënten hebben er meerdere (kopieën) van), het SMN2-gen, dat ook SMN-eiwit kan produceren. Dit reserve-gen is echter veel minder efficiënt: het maakt maar 10 procent normaal functionerend eiwit aan. Bij een tekort van dit eiwit worden de zenuwcellen in het ruggenmerg (motorische voorhoorncellen) die onze spieren aansturen, ernstig aangetast en kunnen uiteindelijk afsterven. Hierdoor ontstaat er een toenemende zwakte en atrofie (verdunning) van spieren. De progressieve spierzwakte uit zich onder andere in problemen in de mobiliteit en verlies van de arm- en handfunctie. Ook kunnen slikproblemen optreden en een verminderde ademhaling, door zwakte van de ademhalingsspieren. Dit kan weer leiden tot een verhoogd risico op longinfecties en voedingsdeficiënties.

Nusinersen pakt de onderliggende oorzaak van SMA aan: het verbetert de werking van het reserve-gen. Hierdoor komt er meer SMN-eiwit beschikbaar. Nusinersen kan de progressie van SMA vertragen of verminderen, maar niet de reeds opgetreden schade herstellen. Uit onder andere studies met nusinersen blijkt dat hoe vroeger en op jongere leeftijd de behandeling start, hoe groter het effect van nusinersen is. Dit hangt waarschijnlijk samen met het feit dat op dat moment nog geen schade is opgetreden.

Er zijn twee studies uitgevoerd waarin nusinersen is vergeleken met alleen best ondersteunende zorg bij kinderen met SMA die nooit hebben kunnen lopen. De ENDEAR-studie is uitgevoerd bij kinderen met naar verwachting type 1, gelet op het begin van de eerste symptomen (jonger dan 6 maanden). Bij de start van de

behandeling was de ziekteduur korter dan 26 weken. Na 13 maanden werd in deze studie in de nusinersengroep ten opzichte van de controlegroep vastgesteld:

- een afname van de mortaliteit met 63 procent en van het risico op overlijden/permanente beademing met 47 procent;
- een verbetering van de spierfunctie, gemeten op basis van het behalen van motorische mijlpalen: 51 procent behaalde een motorische mijlpaal, zoals controle van de hoofdbeweging bij 22 procent, en zitten en staan zonder ondersteuning bij respectievelijk 8 en 1 procent. In de controlegroep werd geen enkele motorische mijlpaal behaald.

De CHERISH-studie is uitgevoerd bij kinderen met naar verwachting type 2 (plus klein deel type 3a), gelet op het tijdstip van optreden van de eerste symptomen (6-20 maanden). Bij de start van de behandeling was de ziekteduur korter dan 94 maanden. Na 15 maanden werd er een klinisch relevante verbetering van het motorisch functioneren vastgesteld met een specifiek voor SMA gevalideerde schaal (HFMSE schaal):

- Bij de met nusinersen behandelde patiënten trad een verbetering op met gemiddeld ongeveer 4 punten, terwijl in de controlegroep er een achteruitgang met 1 punt optrad.
- Bij de met nusinersen behandelde groep was een groter aantal patiënten met een klinisch relevante verbetering (met 3 punten of meer) op deze schaal (57 versus 26 procent).

Bij presymptomatische zuigelingen met 2-3 reservekopieën van het SMN2 gen zijn er kleine, open studies uitgevoerd die aanwijzingen geven voor een vermindering van het risico op overlijden en permanente beademing en verbetering van de motorische functie.

Nusinersen wordt goed verdragen: de ongunstige effecten hangen vooral samen met de ruggenprik. Er zijn nog geen langetermijneffecten bekend van nusinersen; we weten bijvoorbeeld niet of het effect behouden blijft.

Na advisering door de WAR is op basis van de beschikbare klinische studies geconcludeerd dat nusinersen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk (en dus effectief is) bij:

- SMA met de *eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (jonger dan 6 maanden)* met een ziekteduur korter dan 26 weken bij de start van de behandeling.
- SMA met de *eerste symptomen op latere leeftijd (van 6-20 maanden)* bij kinderen met een ziekteduur korter dan 94 maanden bij de start van de behandeling.
- *presymptomatische zuigelingen* met een genetische diagnose van 5q spinale spieratrofie en met 2 of 3 SMN2-kopieën.

Noodzakelijkheid
De ziektelast van SMA type 1 en type 2/3a is bepaald op basis van het verlies van kwaliteit van leven en de verkorting van levensduur. Voor SMA type 1 valt de berekende ziektelast met een waarde van 0,96 in de hoogste ziektelastcategorie (want ligt boven de waarde van 0,7). Voor type 2/3a valt de ziektelast volgens de berekeningen op basis van het model relatief laag uit met een waarde van 0,64. Dit komt doordat er in de modellen relatief hoge (onzekere) kwaliteit van leven gegevens worden gebruikt. Toch heeft het Zorginstituut besloten dat ook dit type SMA in de hoogste ziektelastcategorie valt.

De kosten van de behandeling met nusinersen zijn dermate hoog dat deze niet voor eigen rekening kunnen komen.

Kosteneffectiviteit
Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van nusinersen bij de behandeling van SMA van voldoende methodologische kwaliteit is. Wel bestaat er nog steeds veel onzekerheid rondom de berekende kosteneffectiviteitsratio's (ICER's). Deze hebben met name betrekking op de langetermijneffecten van nusinersen, de utiliteiten en de kostenschattingen. De fabrikant rapporteert ICER's van € 502.289/QALY voor SMA type 1 en € 1.059.269 voor SMA type 2/3a. Hierbij moet opgemerkt worden dat de huidige modellen alleen de kosteneffectiviteit inschatten van specifieke subgroepen van type 1, 2 en 3 SMA-patiënten met een relatief korte ziekteduur. Voor patiënten met een langere ziekteduur zal de ICER naar verwachting hoger uitvallen.

Om die reden heeft het Zorginstituut een eigen schatting van de ICER's gemaakt. Het Zorginstituut schat in dat de ICER die hoort bij de groep van type 1 SMA-patiënten waarvoor sprake is van stand van de wetenschap en praktijk ongeveer uitkomt rond de € 600.000/QALY. Voor de gehele groep van type 2/3a SMA-patiënten zal de ICER ongeveer uitkomen rond de € 1.700.000/QALY.

Samenvattend is de conclusie dat de kans 0 procent is dat nusinersen bij een referentiewaarde van € 80.000/QALY kosteneffectief is (dit geldt voor type 1, 2 en 3 SMA).

Door eventuele prijsdalingen van nusinersen kan de kosteneffectiviteit gunstiger uitvallen. Voor het model voor type 2/3a kan vastgesteld worden dat wanneer de prijs van nusinersen met ruim 85 procent daalt, de ICER onder de grens van € 80.000/QALY zal vallen. Voor de toepassing van nusinersen bij SMA type 1 ligt dat anders. Zelfs als nusinersen om niet zou worden gegeven, is de behandeling met nusinersen niet kosteneffectief. Dit hangt samen met het positieve effect van nusinersen op de overleving: de patiëntjes blijven langer leven. Echter, ze blijven in die periode aangewezen op de standaardzorg. Deze is wel minder door gebruik van nusinersen, maar de kosten blijven tóch hoog (bijvoorbeeld kosten voor ademhalingsondersteuning of ziekenhuisopnames). Dit betekent dat zelfs wanneer nusinersen om niet ter beschikking wordt gesteld, de ICER uitkomt op ongeveer € 90.000/QALY.

Daarnaast heeft het Zorginstituut tijdens het beoordelingsproces met vertegenwoordigers van de patiëntenvereniging, beroepsgroepen, zorgverzekeraars en de fabrikant van nusinersen verkend of er via afspraken over

gepast gebruik mogelijkheden bestaan om nusinersen kosteneffectiever in te zetten. Het SMA expertisecentrum van het UMC Utrecht spant zich al in om tot duidelijke afspraken hierover te komen. Wij zien dit als een belangrijke bijdrage om tegen te gaan dat de kosteneffectiviteit van nusinersen in de praktijk nog ongunstiger zal uitvallen.

Uitvoerbaarheid
Opname van nusinersen in het pakket gaat gepaard met aanzienlijke meerkosten. De behandeling is in principe levenslang. Uitgaande van de patiënten waarbij sprake is van stand van de wetenschap en praktijk komt de budgetimpact in 2020 uit op € 29,7 miljoen. Dit is gebaseerd op behandelkosten van € 499.800 per patiënt in het eerste behandeljaar, en € 249.900 per patiënt per jaar in de daarop volgende jaren. Daarbij is de inschatting dat in 2020 totaal 104 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met nusinersen. Als ook de kosten worden meegenomen die gepaard gaan met de toediening via een lumbaalpunctie, bedragen de meerkosten in 2020 € 30,1 miljoen.

De hoge budgetimpact in relatie tot de ongunstige kosteneffectiviteit (bij de huidige prijs) zorgt voor een grote kans dat opname van nusinersen andere zorg gaat verdringen.

Wederkerige solidariteit voor weesgeneesmidddelen
Nusinersen is een van de geneesmiddelen die de laatste jaren op de markt zijn gekomen voor het behandelen van een zeldzame, ernstige ziekte (weesgeneesmiddelen).

Het is het eerste middel dat beschikbaar komt voor de zeer invaliderende ziekte SMA. Om die reden vinden wij (net zoals vele anderen) dat nusinersen in beginsel zo snel mogelijk beschikbaar zou moeten komen, zowel voor de hulpbehoevende patiëntjes als voor de ouders die vechten voor de gezondheid van hun kind

Zoals we hiervoor in ons pakketadvies over nusinersen uiteen hebben gezet, zien we voor een deel van de patiënten een effect, waarbij de langere termijn uiterst onzeker is. We zien ook een fabrikant die hiervoor een extreme prijs vraagt, maar niet wil onderbouwen waarom deze prijs redelijk en rechtvaardig is. Dit dilemma komt bij vrijwel elke beoordeling van een weesgeneesmiddel aan de orde: een gering effect tegen een onverklaarbaar hoge prijs. Dat is betreurenswaardig en komt omdat fabrikanten nalaten hun morele verantwoordelijkheid te nemen. De patiënt staat niet centraal in hun ambitie om innovatieve middelen ook daadwerkelijk voor hen beschikbaar te krijgen via opname in het basispakket.

Maatschappelijk debat over het dilemma van zinvolle innovatieve geneesmiddelen, die voor de maatschappij en burger betaalbaar blijven, is naar onze mening dringend noodzakelijk. Wij vinden het niet ethisch dat dit debat door de fabrikant steeds over de rug van de patiënt wordt gevoerd. Te meer daar (gelukkig) steeds meer innovatieve geneesmiddelen voor zeldzame ziekten worden ontwikkeld en beoordeeld zullen worden of ze (kosten)effectief zijn. Wij mengen ons daarom na meerdere soortgelijke adviezen in het debat. We benadrukken dat we solidariteit voor ons allen als uitgangspunt willen behouden. Die solidariteit wordt ons inziens bedreigd als een steeds groter deel van de beschikbare middelen op gaat aan peperdure geneesmiddelen die elders tot

verdringing van zorg zal leiden. Die solidariteit kan niet uitsluitend van de burger gevraagd worden. Ook de fabrikanten van (wees)geneesmiddelen zullen hun verantwoordelijkheid moeten nemen in dit debat en hun wederkerigheid moeten laten zien in een prijsstelling waarbij effecten en kosten in verhouding zijn.

Met vriendelijke groet,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
5 februari 2018

Onze referentie
2018003862

Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor nusinersen (Spinraza®) bij de behandeling van SMA

onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 8 januari 2017
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2017044869
Contactpersoon	mevr. J. de Boer, arts, secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. dr. C. Sweegers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Biogen Nederland BV

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—11
1.1 Geregistreerde indicatie—11
1.2 Aandoening en verloop van de ziekte—11
1.3 Epidemiologie—12
1.4 Ziektelast—12
1.5 Onderzoeksvraag—13

2 Methoden—15
2.1 Literatuurstudie—15
2.2 Keuze vergelijkende behandeling—19
2.3 Analyse techniek—19
2.4 Inputgegevens—26
2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses—45

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—51
3.1 Incrementele en totale effecten—51
3.2 Incrementele en totale kosten—51
3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—52
3.4 Gevoeligheidsanalyses—52

4 Discussie en Conclusies—71

5 Literatuur—73

6 Bijlagen—75

Samenvatting

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland een advies uitbrengen over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van nusinersen (Spinraza®) voor patiënten met SMA.
Het farmaco-economisch onderzoek heeft als doel om bij de indicatie SMA de kosteneffectiviteit van nusinersen in de dagelijkse praktijk te onderbouwen en te schatten.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie
De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van twee verschillende Markov modellen. Het eerste model betreft patiënten met waarschijnlijk type 1 SMA. Voor het opstellen van het model is gebruik gemaakt van de resultaten van een specifieke subgroep van type 1 SMA patiënten, namelijk patiënten met de eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (< 6 maanden) en een ziekteduur < 13 weken bij de start van de behandeling. Voor dit model zijn de studieresultaten gemeten over een periode van 13 maanden geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 40 jaar. Het tweede model betreft patiënten met waarschijnlijk type 2 en 3 SMA (maar met name type 2 SMA – zie verderop in dit dossier). Ook voor dit model zijn de resultaten van een specifieke subgroep van patiënten gebruikt, namelijk van type 2 of 3 SMA patiënten met de eerste symptomen op latere leeftijd (van 6-20 maanden) en een ziekteduur < 25 maanden bij de start van de behandeling. Voor dit model zijn de studieresultaten gemeten over een periode van 15 maanden geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 80 jaar. De analyses zijn uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. De verwachting is dat dit bij type 1 SMA patiënten maximaal ongeveer 40 jaar is, en bij patiënten met type 2/3 SMA ongeveer 80 jaar. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

In de budget impact analyse is een apart scenario opgenomen waarbij de hierboven genoemde subgroepen als uitgangspunt gelden ('geoptimaliseerde populatie scenario').

Vergelijkende behandeling
In de economische evaluatie is nusinersen vergeleken met best ondersteunende zorg.

Effecten
De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG).

Type 1 SMA
Het type 1 SMA model toont een gemiddeld aantal QALY's van 8,49 per patiënt door inzet van nusinersen. Bij de controlegroep is dit 2,56. De incrementele gezondheidswinst door inzet van nusinersen is 5,93 QALY's. Voor wat betreft LYG toont het model een gemiddeld aantal LYG van 10,78 door inzet van nusinersen, bij de placebogroep is dit 3,50. Het incrementele effect voor LYG komt daarmee op 7,28.

Type 2/3 SMA
Het type 2/3 SMA model toont een gemiddeld aantal QALY's van 22,99 per patiënt

door inzet van nusinersen. Bij de controlegroep is dit 19,46. De incrementele gezondheidswinst door inzet van nusinersen is 3,53 QALY's. Voor wat betreft LYG toont het model een gemiddeld aantal LYG van 29,23 door inzet van nusinersen, bij de placebogroep is dit 27,12. Het incrementele effect voor LYG komt daarmee op 2,10.

Kosten
In het model zijn directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen.

Type 1 SMA
De gemiddelde totale kosten voor behandeling met nusinersen bedragen €3.376.122 per patiënt. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €2.976.365 ten opzichte van de kosten bij best ondersteunende zorg.

Type 2/3 SMA
De gemiddelde totale kosten voor behandeling met nusinersen bedragen €6.016.370 per patiënt. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €3.739.196 ten opzichte van de kosten bij best ondersteunende zorg.

Kosteneffectiviteit
Type 1 SMA
De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratios (ICERs) van €408.862 per LYG en van €502.289 per QALY ten opzichte van best ondersteunende zorg.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de prijs van nusinersen.

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de aanvrager laten zien dat de kans dat nusinersen kosteneffectief is ten opzichte van best ondersteunende zorg bij een grens van €80.000/QALY ongeveer 0% is. De gemiddelde ICER van de 1000 simulaties die de aanvrager deed was €503.740/QALY.

Type 2/3 SMA
De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratios (ICERs) van €1.776.536 per LYG en van €1.059.269 per QALY ten opzichte van best ondersteunende zorg.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de prijs van nusinersen. De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de aanvrager laten zien dat de kans dat nusinersen kosteneffectief is ten opzichte van best ondersteunende zorg bij een grens van €80.000/QALY ongeveer 0% is. De gemiddelde ICER van de 1000 simulaties die de aanvrager deed was €1.082.249/QALY.

Discussie
Het Zorginstituut heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

De analyse techniek
- Er is op dit moment onvoldoende reden om aan te nemen dat patiënten vrijwillig zullen stoppen met de behandeling bij weinig of zelfs geen effect van de behandeling. Bovendien lijken patiënten met de huidige scoliose operatietechnieken niet meer te hoeven stoppen met het gebruik van nusinersen (er wordt nu vanuit gegaan dat toch 20% de behandeling

staakt).
- De aanvrager heeft een soort plateau fases in de modellen gebouwd. De invulling hiervan is slecht onderbouwd. Het Zorginstituut vraagt zich af of de plateaumomenten niet pas erg laat in het model zijn ingebouwd. Zoals uit de resultaten blijkt, bereikt een groot deel van de patiënten al 'hoge gezondheidstoestanden' voordat het plateau in werking treedt.

De inputgegevens
- Een groot deel van de patiënten (ruim 1/3) leert in beide modellen (zelfstandig of met hulp) lopen. Aangezien er maar data zijn van 1 of 2 patiënten die dankzij nusinersen hebben leren lopen, zijn deze langetermijneffecten enorm onzeker. Het Zorginstituut is van mening dat de aanvrager de langetermijneffecten erg optimistisch heeft ingeschat.
- De utiliteiten zijn vastgesteld door PedsQL scores te 'mappen' naar EQ-5D scores. Deze mapping-methode is een ondergeschikte methode ten opzichte van meer gevalideerde methoden zoals de EQ-5D-3L (direct gemeten), SF-6D, HUI of domein- of ziektespecifieke QALY vragenlijsten. Bovendien is de gebruikte mapping-methode niet gevalideerd voor de huidige patiëntenpopulatie. In scenario analyses worden ook andere methoden onderzocht. Deze verschillende manieren om de utiliteiten te bepalen leveren zeer uiteenlopende resultaten op. Dit maakt het kwaliteit van leven aspect in de modellen erg onzeker.
- Er zijn grote verschillen in de jaarlijkse uitgaven per type SMA wanneer gekeken wordt naar verschillende methoden om deze vast te stellen (Klug. vs. Bastida vs. Nederlandse klinische experts). Dit maakt dit onderwerp een onzekere factor in het model.

Validatie en gevoeligheidsanalyses
- De aanvrager heeft de externe validiteit alleen beperkt onderzocht voor de gehele intention to treat (ITT) populatie (niet de subgroepen), en met een oude versie van het model.

Eindconclusie
Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van nusinersen bij de behandeling van SMA van voldoende methodologische kwaliteit is. Dit geldt voor beide modellen. Wel bestaat er nog steeds veel onzekerheid rondom de berekende ICERs. Deze hebben met name betrekking op de langetermijneffecten van nusinersen, de utiliteiten en de kostenschattingen. De aanvrager rapporteert ICERs van €502.289/QALY voor SMA type 1 en €1.059.269 voor SMA type 2/3. Hierbij moet opgemerkt worden dat de huidige modellen alleen de kosteneffectiviteit inschatten van specifieke subgroepen van type 1, 2 en 3 SMA patiënten met een relatief korte ziekteduur (deze komen overeen met het 'geoptimaliseerde populatie scenario' in de budget impact analyse). Derhalve sluiten de modellen op dit moment niet goed aan bij de conclusie omtrent de therapeutische meerwaarde. Er kan gesteld worden dat de geschatte ICERs een ondergrens aangeven van de kosteneffectiviteit (het meest gunstige scenario). Voor de patiënten met een langere ziekteduur zal de ICER naar verwachting hoger uitvallen. Het Zorginstituut schat in dat de ICER die hoort bij de gehele groep van type 1 SMA patiënten waarvoor een meerwaarde is vastgesteld ongeveer uitkomt rond de €600.000/QALY. Voor de gehele groep van type 2/3 SMA patiënten waarvoor een meerwaarde is vastgesteld zal de ICER ongeveer uitkomen rond de €1.700.000/QALY. Hierbij kan nog opgemerkt worden dat deze laatste analyse voornamelijk is uitgevoerd op type 2 patiënten en de resultaten met betrekking tot type 3 patiënten nog onzekerder (en mogelijk minder kosteneffectief) zijn. Samenvattend kan er geconcludeerd worden dat de kans 0% is dat nusinersen bij

een referentiewaarde van €80.000/QALY kosteneffectief is (dit geldt voor type 1, 2 en 3 SMA).

Door eventuele prijsdalingen van nusinersen kan de kosteneffectiviteit gunstiger uitvallen. Zoals hierboven reeds staat aangegeven toont het model voor type 1 patiënten aan dat patiënten door de inzet van nusinersen enkele jaren langer leven. In deze gewonnen levensjaren krijgen de patiënten naast nusinersen ook nog standaardzorg. Omdat het hier gaat om een ernstige aandoening zijn de kosten voor deze standaardzorg hoog (vb. kosten voor ademhalingsondersteuning of ziekenhuisopnames). Dit betekent dat zelfs wanneer nusinersen om niet ter beschikking wordt gesteld de ICER uitkomt op ongeveer €90.000/QALY. Voor het model voor type 2/3 patiënten ligt dit anders omdat hier de nusinersen groep en de controlegroep ongeveer even lang standaardzorg krijgen. Voor dit model kan vastgesteld worden dat wanneer de prijs van nusinersen met ruim 85% daalt, de ICER onder de grens van €80.000/QALY zal vallen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 18 december 2017.

Afkortingen

AIC	Akaike information criterion
ALS	Amyotrofische Laterale Sclerose
BIC	Bayesian information criterion
CEAC	cost-effectiveness acceptability curve
CHOP INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
CI	confidence interval
EVPI	expected value of perfect information
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded
HINE	Hammersmith Infant Neurological Exam
HR	hazard ratio
HRQoL	health-related quality of life
ICER	incremental cost-effectiveness ratio
ITT	intention to treat
KM	Kaplan-Meier
Loss	loss of Type II/IIIa motor function
LY	life-year
LYG	life-year-gained
Max	maximum
Min	minimum
N/A	not available
Nimp	stabilization of baseline function
OS	overall survival
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PSA	probabilistic sensitivity analysis
QALY	quality-adjusted life-year
RWC	real-world care
SE	standard error
Sits w/o	sits without support
SMA	spinal muscular atrophy
SMN	survival motor neuron
WHO	World Health Organization

1 Inleiding

Ten behoeve van eventuele opname in het basispakket beoordeelt Zorginstituut Nederland nusinersen (Spinraza®) voor de behandeling van SMA. De toetsing door Zorginstituut Nederland betreft de therapeutische waardebepaling, budget impact en de bepaling van de initiële kosteneffectiviteit, conform de huidige richtlijn Kosteneffectiviteit in de praktijk.[1] Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor nusinersen is geregistreerd[2] en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld.

Het Zorginstituut heeft de initiële kosteneffectiviteitsanalyse beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

Deze farmaco-economische beoordeling is samen met de beoordeling van de therapeutische waarde en de budget impact analyse gebruikt om tot een oordeel over de vergoeding van nusinersen middels het basispakket te komen.

1.1 Geregistreerde indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor nusinersen. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: "behandeling van 5q spinale spieratrofie".[2] In dit rapport wordt dit afgekort als SMA (spinale musculaire atrofie).

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

5q spinale spieratrofie is een genetische neuromusculaire aandoening. Bij de aandoening zijn beide kopieën van het SMN1-gen op chromosoom 5q afwezig of gemuteerd. Hierdoor is er slechts een beperkte hoeveelheid 'survival motor neuron' (SMN-eiwit) beschikbaar. Afwezigheid of een substantieel tekort aan SMN-eiwit zorgt voor degeneratie van de motorneuronen in de motorische voorhoorncellen van het ruggenmerg. Dit veroorzaakt spierzwakte en atrofie van de spieren, inclusief de ademhalingsspieren.

Er wordt onderscheid gemaakt in vier typen SMA die variëren van het meest ernstige fenotype dat optreedt bij pasgeborenen (type 1) tot fenotype's die kunnen optreden bij kinderen > 6 maanden (type 2 en 3) of volwassenen (type 4).

Hieronder wordt per type SMA een korte omschrijving gegeven:

- SMN type 1: symptomen: ernstige spierslapte, gedwongen standen van gewrichten; soms botbreuken en extreem dunne ribben. Vervolgens: ontstaan van problemen met slikken en ademen. Gedurende het leven zal het kind steeds verder verlamd raken. De baby's zullen over het algemeen nooit zelfstandig kunnen zitten. De levensverwachting is ongeveer 2 jaar.
- SMA type 2: start van de symptomen ligt tussen de 7 en 18 maanden. De spiersterkte neemt in het begin toe, waardoor kinderen wel zelfstandig kunnen zitten, maar kunnen (volgens de classificatie definitie van type 2)

nooit lopen. Halverwege de tienerjaren verliest men het vermogen zelfstandig te zitten. Frequent: scoliose, slapte en trillen van de vinger. Ook bij SMA type 2 is de levensverwachting beperkt (door verminderde longfunctie). Maar zijn er grote verschillen in levensverwachting: van ongeveer 10 tot 40 jaar.

- SMA type 3 of ziekte van Wohlfart-Kugelberg-Welander: start van de symptomen: vanaf 18 maanden tot 30 jaar. Symptomen: problemen met trap- en hardlopen, vaak vallen. Bij ong. 50%: scoliose. Patiënten met SMA type 3 kunnen uiteindelijk rolstoelafhankelijk worden. De levensverwachting bij SMA type 3 is afhankelijk van het klinisch beloop, maar hoeft niet verkort te zijn.
- SMA 4 en Finkel SMA: deze vormen van SMA ontstaan bij volwassenen vanaf een leeftijd van 30 jaar. De eerste symptomen zijn krachtverlies in bovenbenen en bovenarmen, waardoor traplopen, opstaan uit een stoel of de was ophangen lastiger wordt. De levensverwachting bij SMA type 4 hoeft niet verkort te zijn, maar is ook afhankelijk van het klinisch beloop.

1.3 Epidemiologie

SMA treedt op bij 1:6.000 tot 1:10.000 mensen in Nederland.[3] Dit komt neer op 17 à 20 nieuwe gevallen per jaar. Hiervan heeft ongeveer 50% type 1, deze patiënten leven echter kort (< 2 jr). De meeste bestaande SMA-gevallen betreffen type 2 SMA.

In het dossier van de aanvrager wordt een schatting gepresenteerd van de huidige patiëntenaantallen in Nederland (opgesteld door een klinische expert): in totaal 441 SMA patiënten, van wie 16 met type 1 (allemaal kinderen); 250 met type 2 (waaronder 90 kinderen) en 185 met type 3 (waaronder 55 kinderen). Type 4 komt niet of nauwelijks voor.

1.4 Ziektelast

Er zijn bij SMA grote verschillen in de ernst van de aandoening: bij type 1 is de aandoening al in de eerste weken of maanden van het leven ontstaan en is de levensverwachting ernstig verkort. Bij de andere types zijn de klachten later (> 6 maanden) of op de kinderleeftijd ontstaan of zelfs pas op volwassen leeftijd. Er is een breed spectrum van zeer ernstige tot minder ernstige ziekteprogressie.

Berekening ziektelast

Met behulp van de iMTA Disease Burden Calculator is een berekening gemaakt van de ziektelast ('burden of disease'). Dit is apart gedaan voor type 1 (zie tabel 1) en type 2 & 3 samen (zie tabel 2).

Tabel 1: berekening ziektelast SMA type 1

Remaining QALYs with standard treatment	2,81
QALYs without disease (corrected for age and gender)	73,96
Absolute QALY loss (fair innings)	71,15
Proportional shortfall	0,96

Tabel 2: Berekening ziektelast SMA type 2/3

Remaining QALYs with standard treatment	25,97
QALYs without disease (corrected for age and gender)	72,32
Absolute QALY loss (fair innings)	46,35
Proportional shortfall	0,64

Het valt op dat de ziektelast voor type 2/3 relatief laag uitvalt, ondanks dat het hier gaat om een ernstige aandoening. Dit komt doordat er in de modellen relatief hoge (onzekere) utiliteiten gebruikt worden. In de base case analyse zijn de utiliteiten bovendien bepaald aan de hand van een mapping-methode – een methode die volgens het Zorginstituut zeker niet de voorkeur heeft.[1] Wanneer andere methoden worden gebruikt om de utiliteiten te bepalen, bijvoorbeeld op basis van een andere ernstige aandoening als Duchenne of Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS), dan valt de ziektelast een stuk hoger uit (± 0,8 / 0,9). Dit alles overwegende, acht het Zorginstituut bij zowel type 1 als type 2/3 SMA een ziektelast boven de 0,7 het meest realistisch. In deze kosteneffectiviteitsanalyse wordt daarom uitgegaan van een referentiewaarde van €80.000 per QALY voor type 1, 2 en 3 SMA.

1.5 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van nusinersen in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, d.w.z. dat de investering in nusinersen in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van nusinersen ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

2 Methoden

2.1 Literatuurstudie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.

De aanvrager heeft een systematische literatuur review uitgevoerd naar economische modellen met het middel nusinersen. Dit heeft geen relevante studies opgeleverd. Het Zorginstituut vindt ook geen relevante farmaco-economische studies die gebaseerd zijn op de klinische studies met nusinersen.

De economische modellen zijn met name gebaseerd op twee shamgecontroleerde fase 3 RCT's waarin de effectiviteit van nusinersen is onderzocht (zie ook tabel 3):

1. CS3B (ENDEAR) werd uitgevoerd bij SMA patiënten met eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (≤7 maanden, overeenkomend met naar verwachting SMA type 1).[4,5]
2. CS4 (CHERISH) werd uitgevoerd bij SMA patiënten met eerste symptomen op latere leeftijd (2-12 jaar, overeenkomend met verwacht SMA type 2 en 3).[4]

Beide studies (ENDEAR en CHERISH) zijn op grond van interim-resultaten voortijdig gestopt; de patiënten uit deze RCT's zijn overgezet in de open vervolgstudie SHINE. De interim- en/of eindresultaten van de fase 3 studie CHERISH (type 2-3) zijn niet gepubliceerd, maar worden wel gedeeltelijk beschreven in de EPAR.[4] Gegevens uit de nog lopende open SHINE studie zijn volgens de aanvrager nog niet beschikbaar.

In dit rapport zullen ook de CS3A en CS12 studies aan bod komen (zie tabel 3):

3. Studie CS3A[6] is een open fase 2 studie bij 20 baby's met de eerste symptomen < 6 maanden (naar verwachting type 1 SMA). Een interim analyse van dit onderzoek is uitgevoerd na een follow-up duur van maximaal 27 maanden.
4. Studie CS12[4] is een eenarmige fase 1 open label vervolg van totaal 47 patiënten uit twee fase 1 studies. De populatie omvat net als de CHERISH studie naar verwachting zowel type 2 als type 3 patiënten. Deze studie bevat data met een follow-up van ongeveer 2 jaar.

Tabel 3: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling, overgenomen uit het FT dossier.

1e auteur en jaar van publicatie [ref]	*onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]*	*patiënten*		*interventie en controle*	*belangrijkste uitkomstmaten*
		aantal	*kenmerken*		
Cruciale studies					
ENDEAR, CS3B[5] NCT02193074 Multicenter incl Europa	Dubbelblind, sham-gecontroleerd RCT fase 3; Tot ong. 13 maanden; range 6-442 d.* ITT	N=121 (ITT=80;41)	Type 1 SMA; genetische diagn. 5q SMA (2 SMN2 kopieën); leeftijd ≤7 mnd; SMA aanvang ≤6 mnd	Nusinersen intrathecaal leeftijdequivalent^ van 12 mg (2,4 mg/ml) op dag 1, 15, 29, 64, 183 en 302 Schijnbehandeling	-% responders op mijlpalen (HINE-2); -voorvalvrije overleving[a] -overleving Aanvullend: CHOP-INTEND; EFS; CMAP
CHERISH, CS4 NCT02292537 Multicenter wereldwijd	Dubbelblind, sham-gecontroleerd RCT fase 3; Tot ong. 15 maanden[b]; range 170-470 d. ITT	N=126 (ITT=84;42)	Type 2 en 3 SMA; genetische diagn. 5q SMA; leeftijd 2-12 jr; SMA aanvang >6 mnd; kan zitten; nooit lopen	Nusinersen intrathecaal leeftijdequivalent van 12 mg (2,4 mg/ml) 3 oplaaddoses en onderhoudsdosis om de 6 maanden. Schijnbehandeling	-Verandering in motorische functie: ΔHFMSE Aanvullend: HFMSE; ULM; CGI; PedsQL; ACEND; safety.
Ondersteunende studies					
Finkel,[6] 2016; CS3A NCT01839656	Finkel, CS3A NCT01839656	Finkel, 2016; CS3A NCT01839656	Finkel, 2016; CS3A NCT01839656	Finkel, 2016; CS3A NCT01839656	Finkel, 2016; CS3A NCT01839656
CS12 4 centra in VS	CS12 4 centra in VS	CS12 4 centra in VS	CS12 4 centra in VS	CS12 4 centra in VS	CS12 4 centra in VS

* Follow-up was 13 maanden; hoewel de behandelduur met nusinersen slechts 10 maanden bedroeg, zijn de patiënten door de lange halfwaardetijd van nusinersen langer blootgesteld. De

studie is verder voortijdig afgerond na een geplande interimanalyse met een positieve uitkomst op een verbetering in mijlpalen ('cut-off' was op 15 juni 2016, waarop ong. 80 patiënten dag 183 hadden bereikt. De laatste einddata zijn de veiligheidsdata op 21 november vóór het laatste patiëntbezoek: mediane follow-up in studie was 280 dagen voor nusinersen en 187 dagen voor sham). Van de 80 patiënten In de arm met nusinersen maakten 26 de studie af gedurende de follow-up en 39 door de eerdere studie beëindiging. Van de 41 patiënten in de controle-arm met schijnbehandeling maakten 11 de studie af gedurende de follow-up en 13 door de studie beëindiging. Deze patiënten zijn vervolgens overgezet naar een open label studie.
[a] voorvalvrije overleving: aantal patiënten dat overleed of permanente beademing kreeg. Permanente beademing: ≥ 16 uur/dag gedurende ≥ 21 dagen zonder een acute event of tracheostomie.
[b] Follow-up was 15 maanden; hoewel de behandelduur met nusinersen slechts 9 maanden bedroeg, zijn de patiënten door de lange halfwaardetijd van nusinersen langer blootgesteld. De studie is verder voortijdig afgerond na een geplande interimanalyse met een positieve uitkomst op.
[c] lopende studie met een duur van 868 dagen (29 mnd).
[d] lopende studie met een duur van 1352 dagen (45 mnd).
ITT= Intention-to-treat populatie; gedefinieerd als alle gerandomiseerde deelnemers die tenminste één dosering van de studiemedicatie kregen toegediend.
HINE-2=Hammersmith Infant Neurological Exam-Part 2; CHOP-INTEND=Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorder;
HFMSE= Hammersmith Functional MotorScale Expanded; PedsQL= Pediatric Quality of Live Inventory;
ULM= Upper Limb Module

2.2 Keuze vergelijkende behandeling

De standaardbehandeling is beste symptomatische, ondersteunende zorg en is gericht op primaire symptomen en (voorkomen van) secundaire complicaties; deze is niet gericht op de oorzaak van de ziekte. De zorg is vastgelegd in een zorgstandaard.
Onderdelen zijn afhankelijk van het type SMA en binnen het type van de ziektefase:

- hulp bij voeding als voedingssonde, gastrostomie (door problemen met zuigen en slikken (bij type 1, 2 en laat bij 3) en vermoeidheid);
- ondersteuning bij hoesten en bij ademhaling (door progressieve verslechtering van pulmonale functie); opnames voor luchtweginfectie (geen kracht om te hoesten, met name bij type 1 en 2);
- hulpmiddelen (rolstoel, inlays in aangepaste of confectieschoenen);
- fysiotherapie, ergotherapie, logopedie, psychologie en maatschappelijk werk;
- vastzetten (operatie) van de rug (type 2);
- streven naar voorkomen van deconditioneren door inactiviteit.

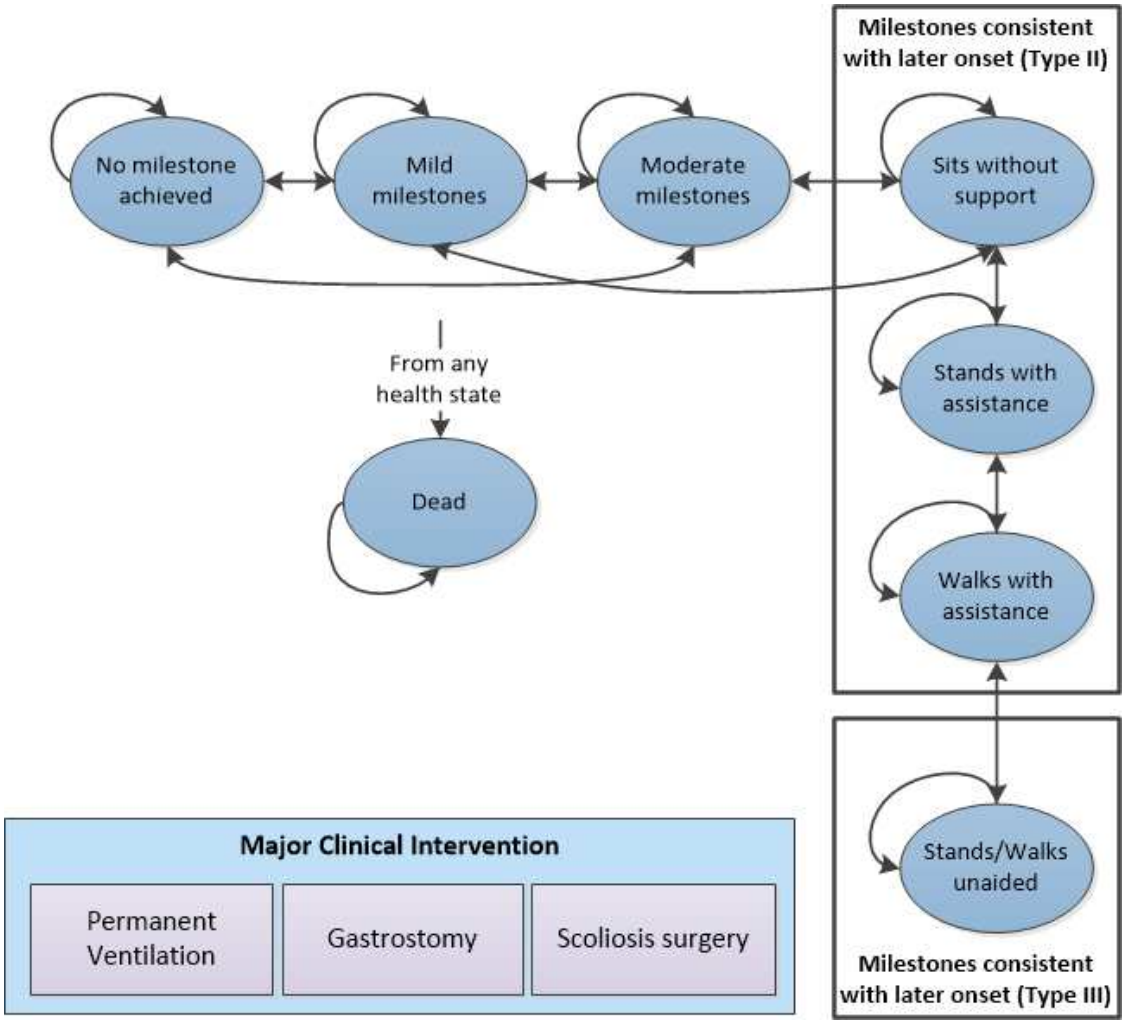
Conclusie:
Het Zorginstituut kan zich vinden in de keuze van de vergelijkende behandeling.

2.3 Analyse techniek

Soort analyse
Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse om de doelmatigheid van behandeling met nusinersen aan te kunnen tonen.

Economisch model
Modelstructuur
De aanvrager heeft twee aparte modellen aangeleverd, opgesteld door RTI Health Solutions. Het eerste model heeft betrekking op patiënten met waarschijnlijk SMA type 1, waarbij de eerste symptomen op zuigelingenleeftijd zijn ontstaan (< 6 maanden) en de ziekteduur minder dan 13 weken is bij de start van de behandeling (gebaseerd op de ENDEAR studie). Het tweede model heeft betrekking op patiënten met waarschijnlijk SMA type 2 en 3, waarbij de eerste symptomen zijn ontstaan tussen de 6 en 20 maanden, en de ziekteduur minder dan 25 maanden is bij start van de behandeling (gebaseerd op de CHERISH studie). Er bestaat ook een model, ontwikkeld door de aanvrager, dat gebaseerd is op alleen type 3 SMA patiënten. Dit model is echter gebaseerd op een zeer kleine open label studie, waardoor het vertrouwen in de voorspellingen van dit model zeer laag is. Dit model is door de aanvrager niet verder uitgewerkt in het ingediende dossier en zal daarom hier ook niet behandeld worden.

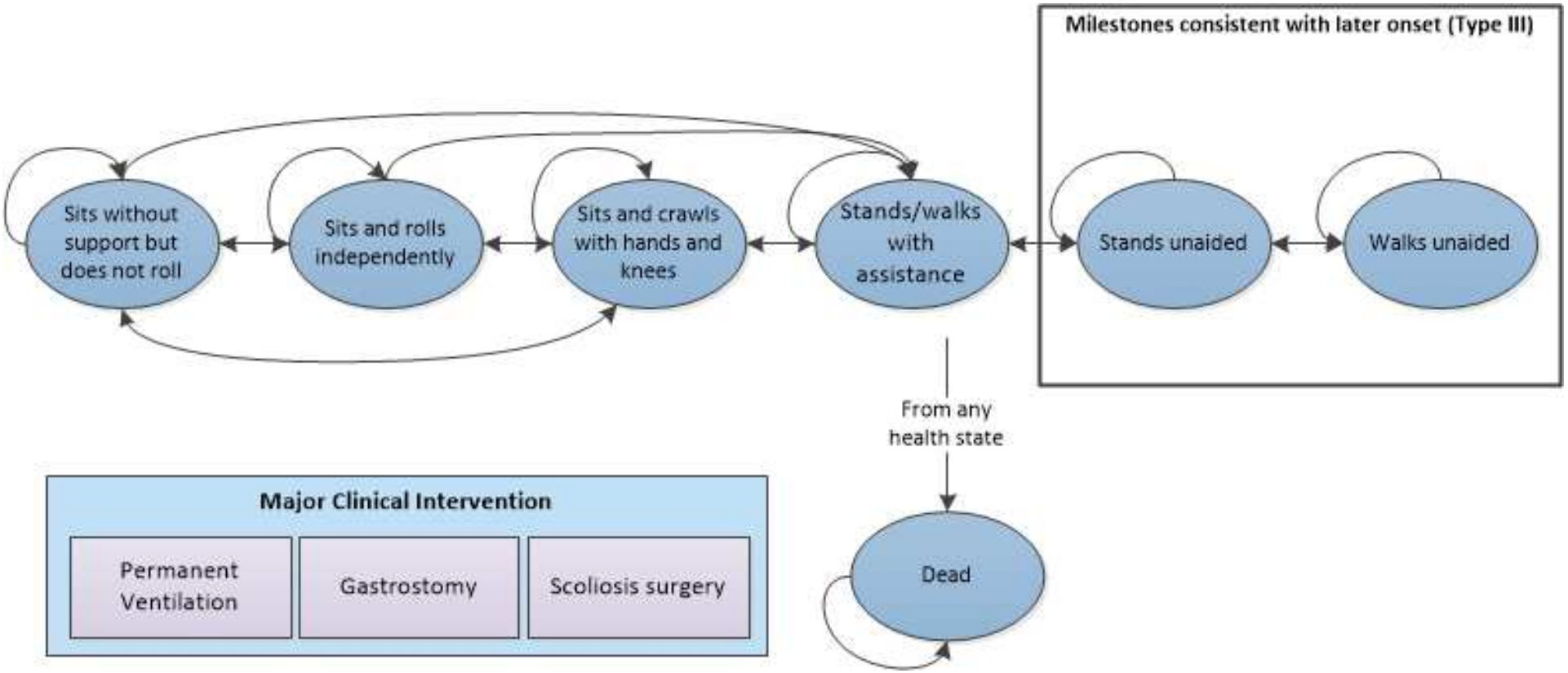
In figuur 1 en 2 zijn de modelstructuren weergegeven welke betrekking hebben op respectievelijk type 1 SMA en type 2/3 SMA.



Figuur 1: Modelstructuur: SMA type 1.

Score descriptions:

- No milestones: Patients have a score of 0 in all HINE items. Voluntary grasp any score.
- Mild milestones: Patients have a score of 1 in at least one of the following items: head control, ability to kick, or crawling. Patient also has a score of 0 in other items. Voluntary grasp any score.
- Moderate milestones: Patient has any of the following scores in at least one of the following items: Head control = 2; Sitting = 1; Ability to kick = 2 or 3; Rolling = 1 or 2; Crawling = 2; Standing = 1. Patient also has a score of 0 in walking. Voluntary grasp any score.
- Sits without support. Patient has a score of 2 or 3 in Sitting ability and score <2 in Standing ability. Any score in other items except walking.
- Stands with assistance. Patient has a score of 2 in standing ability. Any score in other items except walking.
- Walks with assistance. Patient has a score of 2 in Walking. Any score in other items.
- Stands/Walks unaided: Patient has a score of 3 either in Standing or Walking ability. Any score in other items.



Figuur 2: Modelstructuur: SMA type 2/3.

Score descriptions:

- Sits without support but does not roll: Sits in WHO criteria and has a score <2 in Rolls Prone to Supine right and left in HFMSE score.
- Sits and rolls independently: Sits in WHO criteria and has a score of 2 in Rolls Prone to Supine right or Rolls Prone to Supine left in HFMSE score.
- Sits and crawls and higher health states based on WHO criteria.

De aanvrager geeft aan dat er verschillende modellen zijn opgesteld omdat het ziektebeloop van patiënten met type 1 SMA anders is dan patiënten met type 2/3 SMA. Zo bevat het type 1 model verschillende toestanden voor patiënten die niet zelfstandig leren zitten (dit is kenmerkend voor type 1 SMA). Het type 2/3 SMA model bevat met name gezondheidstoestanden waarbij de patient wel zelfstandig kan zitten, en daarnaast bijvoorbeeld ook kan omrollen of kruipen.

Hieronder volgt per model een uitgebreidere omschrijving. Met een (1) en een (2/3) wordt nog extra duidelijk aangegeven of de tekst gaat over het model horende bij type 1 SMA (1) of type 2 en 3 (2/3).

Model SMA type 1

Gezondheidstoestanden (1)
Dit model bestaat uit 8 gezondheidstoestanden die gebaseerd zijn op Hammersmith Infant Neurological Exam (HINE) scores. De gezondheidstoestanden 'No milestones', 'Mild milestones' en 'Moderate milestones' worden gezien als SMA type 1 gezondheidstoestanden; de gezondheidstoestanden 'Sits without support', 'Stands with assistance' en 'Walks with assistance' als SMA type 2 gezondheidstoestanden en tot slot 'Stands/Walks unaided' als een SMA type 3 gezondheidstoestand. Figuur 1 toont een overzicht van het model en bevat een gedetailleerde omschrijving van de indeling in gezondheidstoestanden.

Modelaannames (1)

- *Patiënten in de 'No milestones' toestand zullen na 13 maanden het gebruik van nusinersen stoppen.*
  Deze aanname is op dit moment niet onderbouwd aan de hand van stopcriteria en daarom erg onzeker.
- *Wanneer patiënten die nusinersen gebruiken een scoliose operatie ondergaan, zal 20% stoppen met de behandeling.*
  Deze aanname is slecht onderbouwd. Het lijkt erop alsof de huidige operatiemethode de toediening van nusinersen wel mogelijk maakt.
- *Een deel van de patiënten zal na een vastgesteld aantal maanden een plateau bereiken (zij tonen geen verbetering meer) of zelfs verslechteren. Alleen patiënten die al een plateau bereikt hebben, kunnen verslechteren. Het moment waarop een plateau bereikt wordt (aantal maanden na start van het model), en het percentage patiënten dat een plateau bereikt, is verschillend per gezondheidstoestand (zie figuur 3). Het percentage patiënten dat verslechtert, is berekend aan de hand van de daadwerkelijk geobserveerde 'verslechteringen' in de ENDEAR trial – en is vastgesteld op 8%. De patiënten die verslechteren, zullen hetzelfde ziektebeloop hebben als de patiënten die best ondersteunende zorg krijgen.*
  Het lijkt realistisch dat een bepaald percentage van de patiënten op den duur stopt met verbeteren, of zelfs verslechtert. Een klinische expert geeft ook aan dat verwacht kan worden dat sommige patiënten op den duur toch luchtweginfecties krijgen.

  Voorbeeld: het model gaat ervan uit dat patiënten die na 24 maanden nog in de 'Sits without support' toestand zitten, nooit leren staan. Ook zullen patiënten die na 24 maanden nog in de 'Stands with assistance' toestand zitten nooit leren lopen.

  De aanvrager gaat er verder vanuit dat slechts een klein deel van de patiënten het vermogen om zelfstandig te staan en lopen ('Stands/Walks unaided') zal verliezen. Dit is waarschijnlijk de reden waarom voor deze groep het

percentage patiënten dat een plateau bereikt op 50% is gezet. Slechts 8% van deze 50% zal een verslechtering laten zien.
Hoewel het dossier van de aanvrager geen goede onderbouwing voor de gekozen 'plateau-momenten' bevat – ontbreekt het op dit moment ook aan data om meer geinformeerde schattingen te maken.

Month after which a proportion of patients still on treatment reach an improvement plateau and stay in current health state	
No Milestones	14
Mild Milestones	14
Moderate Milestones	14
Sits without support	24
Stands with assistance	24
Walks with assistance	36
Stands/Walks unaided	60
% patients still on treatment reaching improvement plateau (remain on the same health state)	
No Milestones	50%
Mild Milestones	50%
Moderate Milestones	50%
Sits without support	100%
Stands with assistance	100%
Walks with assistance	100%
Stands/Walks unaided	50%
% of patients of those reaching an improvement plateau which start getting worse	8%

Figuur 3: Model type 1 SMA: Ingebouwde plateaufases

Cyclusduur (1)
De eerste cyclus duurt 2 maanden; de daarop volgende cycli duren 4 maanden. Gedurende de eerste 2 maanden worden de oplaaddoseringen van nusinersen toegediend (op dag 0, 14, 28 en 63). Vervolgens is de toedieningsfrequentie eens per 4 maanden, waaraan de cyclusduur dus gelijk is gesteld. De cycli vallen daarmee gelijk met de testmomenten: er zijn data verzameld op dag: 1, 64, 183, 302 en 394.

Cohortgrootte (1)
Het cohort bestaat uit 1000 fictieve patiënten, gebaseerd op de gemiddelde patiëntkenmerken uit de klinische studie – zie paragraaf 2.4.

Moment van instroom in model (1)
Patiënten starten in verschillende gezondheidstoestanden, zie tabel 4 voor een overzicht. Deze percentages zijn overgenomen uit de klinische studie.

Tabel 4: Model type 1 SMA

	nusinersen	placebogroep
No Milestones	50%	67%
Mild Milestones	44%	17%
Moderate Milestones	6%	17%
Sits without support	0%	0%
Stands with assistance	0%	0%
Walks with assistance	0%	0%
Stands/Walks unaided	0%	0%

Tijdshorizon (1)
De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Er is gekozen voor een tijdshorizon van 40 jaar, dit lijkt in deze situatie lang genoeg. In het model is na 40 jaar ruim 98% van de patiënten overleden.

Perspectief (1)
Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De aanvrager heeft inderdaad een maatschappelijk perspectief gebruikt in de economische analyse.

Discontering (1)
Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

Model SMA type 2/3

Gezondheidstoestanden (2/3)
Dit model bestaat uit 7 gezondheidstoestanden die gebaseerd zijn op HFMSE scores en behaalde motorische mijlpalen (WHO motor milesone criteria).[7] De gezondheidstoestanden 'Sits without support but does not role', 'Sits and rolls independently', 'Sits and crawls with hands and knees', en 'Stands/Walks with assistance' worden gezien als SMA type 2 gezondheidstoestanden; de gezondheidstoestanden 'Stands unaided' en 'Walks unaided' als SMA type 3 gezondheidstoestanden. Figuur 2 toont een overzicht van het model en bevat een gedetailleerde omschrijving van de indeling in gezondheidstoestanden.

Modelaannames (2/3)
- *Patiënten in de 'Sits without support but does not roll' toestand zullen na 15 maanden het gebruik van nusinersen stoppen.*
  Deze aanname is op dit moment niet onderbouwd aan de hand van stopcriteria en daarom erg onzeker.
- *Een deel van de patiënten zal na een vastgesteld aantal maanden een plateau bereiken (zij tonen geen verbetering meer) of zelfs verslechteren (zie figuur 4). Het percentage patiënten dat verslechtert, is berekend aan de hand van de daadwerkelijk geobserveerde 'verslechteringen' in de ENDEAR trial – en is vastgesteld op 7%.*
- *57% van de patiënten ondergaat een scoliose operatie. Dit kan een operatie zijn bij een ambulante of een niet-ambulante patiënt (de verhouding hiertussen is ongeveer 2:3). De gemiddelde leeftijd waarop een operatie bij een ambulante of een niet-ambulante patiënt wordt uitgevoerd is respectievelijk 12,9 en 8,6 jaar. De aanvrager doet de aanname dat 20% van de patiënten die een scoliose operatie ondergaat stopt met de behandeling.*
  De aanname met betrekking tot het stoppen met nusinersen na een scoliose operatie is slecht onderbouwd. Het lijkt erop alsof de huidige operatiemethode de toediening van nusinersen wel mogelijk maakt.

Month after which a proportion of patients still on treatment reach an improvement plateau and stay in current health state	
Sits without support but does not rolls	24
Sits and rolls independently	24
Sits and crawls with hands and knees	24
Stands/Walks with assistance	36
Stands unaided	60
Walks unaided	60
% patients still on treatment reaching improvement plateau (remain on the same health state)	
Sits without support but does not rolls	50%
Sits and rolls independently	50%
Sits and crawls with hands and knees	100%
Stands/Walks with assistance	100%
Stands unaided	50%
Walks unaided	10%
% of patients of those reaching an improvement plateau which start getting worse	7%

Figuur 4: Model type 2/3 SMA: Ingebouwde plateaufases

Cyclusduur (2/3)
Gedurende de eerste 15 maanden duren de cycli steeds 3 maanden – dit komt overeen met de meetmomenten in de klinische studie. Daarna duren de cycli steeds 4 maanden – in overeenstemming met de aanbevolen frequentie van de onderhoudstoediening met nusinersen in de SmPC.

Cohortgrootte (2/3)
Het cohort bestaat uit 1000 fictieve patiënten, gebaseerd op de gemiddelde patiëntkenmerken uit de klinische studie – zie paragraaf 2.4.

Moment van instroom in model (2/3)
Patiënten starten in verschillende gezondheidstoestanden, zie tabel 5 voor een overzicht. Deze percentages zijn overgenomen uit de klinische studie.

Tabel 5: Model type 2/3 SMA: Verdeling over gezondheidstoestanden bij start van het model.

	nusinersen	placebogroep
Sits without support but does not roll	46%	67%
Sits and rolls independently	13%	0%
Sits and crawls with hands and knees	25%	11%
Stands/Walks with assistance	8%	17%
Stands unaided	8%	6%
Walks unaided	0%	0%

Tijdshorizon (2/3)
De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Er is gekozen voor een tijdshorizon van 80 jaar, hiermee gaat het Zorginstituut akkoord. In het model zijn na 80 jaar alle patiënten overleden.

Perspectief (2/3)
Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle

kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De aanvrager heeft inderdaad een maatschappelijk perspectief gebruikt in de economische analyse.

Discontering (2/3)
Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

Discussie analyse techniek (voor beide modellen samengenomen)

- Er is op dit moment onvoldoende reden om aan te nemen dat patiënten vrijwillig zullen stoppen met de behandeling bij weinig of zelfs geen effect van de behandeling. Bovendien lijken patiënten met de huidige scoliose operatietechnieken niet meer te hoeven stoppen met het gebruik van nusinersen (er wordt nu vanuit gegaan dat toch 20% de behandeling staakt).
- De aanvrager heeft een soort plateau fase in de modellen gebouwd. De invulling hiervan is slecht onderbouwd. Het Zorginstituut vraagt zich af of de plateaumomenten niet pas erg laat in het model zijn ingebouwd. Zoals uit de resultaten blijkt bereikt een groot deel van de patiënten al 'hoge gezondheidstoestanden' voordat het plateau in werking treedt.

Conclusie:
De modelstructuur is voldoende. Er is wel veel onzekerheid omtrent de 'plateau-momenten' (na hoeveel maanden een plateau is ingebouwd) en het percentage patiënten dat een plateau bereik. Hiervoor ontbreekt een goede onderbouwing.

2.4 Inputgegevens

In de onderstaande paragrafen wordt ingegaan op achtereenvolgens de studiepopulatie, de effectiviteit en de kosten. Om geen zaken dubbel in dit rapport op te nemen is ervoor gekozen om de stukken over de studiepopulatie en de kosten voor beide modellen samen te bespreken, maar de effectiviteit per model apart te bespreken.

Studiepopulatie
In onderstaande tabel (6) zijn de patiëntkenmerken van de klinische studies weergegeven. Voor het model m.b.t. type 1 SMA is gebruikt gemaakt van subgroep data uit de ENDEAR trial: het betreft hier patiënten met de eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (< 6 maanden) en een ziekteduur van maximaal 13 weken bij start van de behandeling. Waar nodig zijn deze data aangevuld met gegevens uit de CS3A trial. Voor het model m.b.t. type 2/3 SMA is gebruik gemaakt van subgroep data uit de CHERISH trial: het betreft hier patiënten met de eerste symptomen vóór een leeftijd van 20 maanden, en een ziekteduur van maximaal 25 maanden bij start van de behandeling. Deze data zijn aangevuld met gegevens uit de CS12 trial.

Het is belangrijk dat de patiënten in de klinische studies vergelijkbaar zijn met de Nederlandse praktijksituatie. De aanvrager heeft de patiënten uit de ENDEAR en CHERISH trial vergeleken met de patiënten in de Nederlandse SMA studie van Wadman et al.[8] Voor wat betreft het type 1 model stelt de aanvrager dat de patiëntkenmerken redelijk overeenkomen: de patiënten in de ENDEAR trial komen het meest overeen met patiënten met type 1b SMA in de Wadman studie. Voor wat betreft het type 2/3 model kan vastgesteld worden dat de patienten uit de CHERISH studie met name overeenkomen met Nederlanse type 2a/2b patiënten (en dus niet type 3a of 3b).

Tabel 6: Baselinekarakteristieken van de RCT's, overgenomen uit het FT rapport.

	ENDEAR, 2017		**CS3A**	**CHERISH, 2017**		**CS12**
	nusinersen N=80	sham n=41	nusinersen N=20	nusinersen N=84	Sham N=42	nusinersen N=47
Leeftijd met 1e symptomen, mediaan (range) %≤13 w %>13 w	6,5 wk 90% 10%	8 wk 78% 22%	56 d.(21-154)	10 mnd (6-20) < 6 j: 84% 6-9 j: 16%	11 mnd (6-20)	NR
Ziekteduur (median) %≤13 w %>13 w	13,1 wk 43% 57%	-	15-151 d.	39,3 mnd (8-94) < 25 mnd n=24 25-44 mnd n=30 ≥ 44 mnd n=30	30,2 (10-80) N=18 N=13 N=11	NR
Leeftijd met eerste dosis, mediaan (range)	165 d	205 d	162 d.(36-210)	4 j (2-9) < 6jr n=70 ≥ 6 jr n=14	3 j (2-7) N=36 N=6	7 j (3-17j.)
Leeftijd met SMA diagnose, mediaan	11 wk	20 wk		18 mnd (0-48)	18 mnd (0-48)	47%Type 2 54% Type 3
Aantal SMN kopiën	2 (99%)	2	2 (85%) 3 (10%) Onbek. (5%)	3 (88%) 2 (7%) 4 (2%)	3 (88%) 2 (10%) 4 (2%)	3 (83%) 4 (17%)
% man	45	-	60	47	50	50
% met hypotonie	100	100				
% met vertraagde motorische ontwikkeling	89	95				
% met beademing	26	15				
% uit N Amerika	48	54	100	56	-	100

% uit Europa	38	41	0	33	-	0
% uit Azië	15	5	0	11	-	0
% met ernstige paradoxale ademhaling	89	66		NR	NR	
% met slikklachten of voedingsproblemen	51	29		NR	NR	
% met ademhalingsklachten of longontsteking	35	22				
Ooit bereikte motorische mijlpalen: % lopen met steun % staan zonder steun % zelfstandig lopen	nvt	nvt		 24 13 0	 33 29 0	 45
% met rolstoelgebruik	nvt	nvt		76	69	
Gemidd. HFMSE totaal score (SD)				22,4 (8,3)	19,9 (7,2)	
Gemidd WHO total score (SD)				1.4 (1.0)	1.5 (1.0)	
Gemidd RULM total score (SD)				19.5 (6.2)	18.4 (5.7)	
CHOP-INTEND mediaan (range); max=64	28 (8-50,5)	30(17-64)				27 (16-64)
CMAP ulnaar (mV) mediaan (range) peroneaal	0,2 (0-0,87) 0,3 (0-1,5)	0,5(0-3,2) 0,55(0-2,7)				0,235 0,345

Data zijn mediaan, tenzij anders aangeven.

– = geen specifieke gegevens over verschillende armen; de gegeven waarde is overal voor beide armen

NR= niet gerapporteerd

Effectiviteit

Model SMA type 1

Klinische effecten (1)
In de ENDEAR studie (met een vervolgduur van 13 maanden) werd aangetoond dat patiënten die nusinersen gebruikten 78% minder kans hadden om te overlijden dan de controlegroep (dit zijn resultaten van de subgroepanalyse). Naast dit effect op algehele overleving, werden er in de ENDEAR trial ook gunstige effecten gevonden op motorische functie. Dit uitte zich in verhoogde scores op tests als de CHOP-INTEND en de HINE voor de patiënten die nusinersen gebruikten. In de totale ITT groep bereikten patiënten die nusinersen gebruikten mijlpalen zoals controle van hoofdbeweging (22%), zitten zonder ondersteuning (8%) en zelfs staan zonder ondersteuning (1%), die niet door patiënten in de controlegroep werden bereikt.

Patiënten die nusinersen gebruikten, werden ook minder vaak opgenomen in het ziekenhuis: het aantal opnamen was 76% van de controlegroep. Ook had de nusinersen groep minder ademhalingsondersteuning nodig: dit percentage lag op 66% van de controlegroep. Deze percentages zijn berekend aan de hand van data van de totale ITT groep – en zodanig in het model gebruikt. Deze percentages spelen met name een rol bij het bepalen van de kosten in het model.

Tabel 7 geeft een samenvatting van de relevante uitkomstmaten die gebruikt zijn voor het bepalen van de effectiviteit. Hiervoor zijn ook aanvullende gegevens uit het studierapport van de ENDEAR studie gehaald.[9] Let op: het economische model gebruikt – waar mogelijk - parametersgegevens van de subgroep met een ziekteduur van maximaal 13 weken.

Tabel 7: Model type 1 SMA: Gunstige effecten van nusinersen versus 'sham'. De tabel is overgenomen uit het FT dossier.

	*ENDEAR tot 13 mnd**				*CS3A* (2 j.)[g]
	nusinersen[c] *(n = 80)*	*Sham** *(n = 41)*	*Verschil/HR (95% BI); p*	*p*	*Nusinersen N=20*
primaire eindpunt					
% met motorische mijlpaal-respons op HINE-2 (n) [a, e]	51 (37/73)	0 (0/37)	HR: ?; Δ:50,58% (31,81 – 66,48);	p<0,0001	65 (13/20) (40% kan zitten)
-in subgroep ≤ 12 weken	*75 (24/32)*	*0 (0/16)*	*Δ: 75 % (47,6-92,7)*		
-in subgroep > 12 weken.	*?*	*?*	*Δ: 32 %*	*p<0,0001*	
-In interimanalyse	*41 (21/51)*	*0 (0/27)*			
Tijd tot overlijden of permanente beademing (wkn) [b]	NB [36,3 – NB]	22,6 [13,6 – 31,3]	HR= 0,53 (0,32–0,89)	p=0,0046	Cons. schatting: mediaan 25 mnd.
-in subgroep met ziekteduur ≤13 w.	*NB [NB-NB]*	*25,4 [13,1-40,3]*	*0,24 [0,10-0,57]*	*p=0,0003*	
-in subgroep met ziekteduur >13 w.	*27,4 [12,0-NB]*	*19,0 [11,3-27,1]*	*0,84 [0,43-1,67]*	p=0,3953	
% dat overleed of permanent beademing kreeg [b]	39 (31/80)	68 (28/41)	HR=0,53 (0,32 – 0,89)	p=0,0046	35% (7/20)
secundaire eindpunten					
% dat overleed [b]	16 (13/80)	39 (16/41)	HR=0,37 (0,18– 0,77)	p=0,0041	25% (4/20)
-in subgroep ≤ 12 weken			0,22 (0,056-0,86)		
-in subgroep > 12 weken.			0,46 (0,18-1,12)		
% met permanente beademing [b]	25 (18/73)	32 (12/37)	HR=0,66 (0,32 – 1,37)	p=0,1329	15% 3/20

CHOP INTEND [a f]					
-% met 4 pnt verbetering	71 (52/73)	3 (1/37)	Δ:68,53% (51,3-82,0)	p<0,001	55(11/20)
-% met een verbetering	73 (53/73)	3 (1/37)			
-% met verslechtering	7 (5/73)	49 (18/37)			
- gemiddeld					+11,5 (n=18)[h]
% CMAP ulnaar-responders	36 (?/?)	5 (?/?)	Δ:30,21% (10,35-48,1)	p=0,1329	+0,4 mV

* Follow-up was 13 maanden; hoewel de behandelduur met nusinersen slechts 10 maanden bedroeg, zijn de patiënten door de lange halfwaardetijd van nusinersen langer blootgesteld. De studie is verder voortijdig afgerond na een geplande interimanalyse ('cut-off' was op 15 juni 2016, waarop ong. 80 patiënten dag 183 hadden bereikt) met een positieve uitkomst op een verbetering in mijlpalen. 21 november is de studie voortijdig beëindigd. In de eindanalyse ('cut-off' op 16 december 2016) maakten van de 80 patiënten in de nusinersenarm 26 de studie af gedurende de follow-up en 39 (49%) door de vroegere studiebeëindiging; 15 patiënten zijn gestopt met de studie (13 vanwege bijwerkingen (lees overlijden) en 2 zijn vrijwillig gestopt. Van de 41 patiënten in de controle-arm met schijnbehandeling maakten 11 de studie af gedurende de follow-up en 13 (32%) door de studie beëindiging; 17 patiënten zijn gestopt met de studie (16 vanwege bijwerkingen (lees overlijden) en 1 is vrijwillig gestopt. Deze patiënten zijn vervolgens overgezet naar een open label studie.
**de schijnbehandeling was een nep-ruggenprik, waarbij er bij de baby alleen oppervlakkig een naald werd gezet op dezelfde plaats als na een echte ruggenprik en hierop vervolgens eenzelfde pleister is geplakt.
[a] Bij de eindanalyse van ENDEAR zijn HINE-2 respons, CHOP INTEND respons en permanente beademing beoordeeld op basis van werkzaamheidsset (interim efficacy set; IES).
Werkzaamheidsset is gedefinieerd als de proportie deelnemers in de ITT populatie die de mogelijkheid hadden gehad om na zes maanden (dag 183) klinisch te worden beoordeeld; 73 vs. 37; dit is inclusief de patiënten die gedurende deze minimale vervolgperiode van tenminste 6 maanden zijn gestorven of gestopt (deze patiënten kregen de slechtste uitkomst in hun categorie). Uit een ENDEAR- rapport voor de MCID's (p. 12) blijkt dat de CHOP-INTEND en HINE op dag 183, dag 302 en dag 394 daadwerkelijk slechts bij resp. 82, 52 en 37 van de 121 patiënten in de studie is gemeten; op dag 394 kwam het percentage ontbrekende waarden uit op 69%.
ITT omvat de patiënten met tenminste 1 dosering (80:41); dit is de werkzaamheidsset en ook de patiënten met een daadwerkelijke vervolgduur korter dan 6 maanden.
[b] Bij de finale analyse van ENDEAR werden voorvalvrije overleving en algehele overleving beoordeeld op basis van de ITT populatie. Bron voor subgroepen met ziekteduur < de mediane ziekteduur: EPAR p. 110/111.
[c] nusinersen 2,4 mg/ml als intrathecale lumbale ruggenprik op dagen 1,15, 29, 183 en 302. De precieze dosering nusinersen was afhankelijk van het volume van de intrathecale injectie die werd bepaald door de voor de leeftijd geschatte hoeveelheid CSF op de dag van dosering. Hierdoor was de dosering voor baby's van 0-3

maanden 9,6 mg; van 3-6 maanden 10,3 mg; van 6-12 maanden 10,8 mg; van 12-24 maanden 11,3 mg. Vóór elke intrathecale injectie werd 4-5 ml cerebrospinaal vocht (CSF) afgenomen.

[d] Permanente beademing: ≥ 16 uur/dag gedurende ≥ 21 dagen zonder een acute event of tracheostomie.

[e] Mijlpaalrespons op HINE-2 is gedefinieerd als een toename van ≥2 punten (of maximale score) op vermogen om te schoppen, OF een toename van ≥1 punt op de motorische mijlpalen met betrekking tot hoofdbewegingen, rollen, zitten, kruipen, staan of lopen, EN verbetering in meer categorieën van motorische mijlpalen dan verslechteringen.

[f] respons op CHOP INTEND is gedefinieerd als een verbetering van ≥4 punten t.o.v. baseline op de CHOP-INTEND motorische functie totaal score (geëvalueerd na het laatst afgelegde controlebezoek op dag 183, 302 of 394).

[g] interimanalyse van lopend open label fase 1 onderzoek; mediane follow-up 670 dagen; primaire eindpunt % HINE-2 respons. Bron: SmPC, Finkel,2016.

[h] gemiddeld op cut off op jan 2016 vg. Finkel, 2016. SmPC en synopsis melden een hogere gemiddelde verandering: +16,9

NB=Niet bereikt;

?/NR=Niet gerapporteerd.

Transitiekansen & extrapolatie (1)
Gedurende de eerste 13 maanden van het model zijn de transities bepaald aan de hand van de daadwerkelijk geobserveerde transities in de ENDEAR trial. Deze werden bepaald aan de hand van scores op de HINE, en aan de hand van eventueel behaalde motorische mijlpalen. Ook overleed een deel van de patiënten al in dit eerste jaar.

Om een inschatting te maken van de transities na deze 13 maanden heeft de aanvrager voor de volgende aanpak gekozen: er is een gemiddelde maandelijkse verbetering/verslechtering op de CHOP-INTEND score uitgerekend. Deze kwam voor de nusinersen groep uit op 1,54 punt verbetering per maand en voor de controlegroep op een verslechtering van 1,87 punt per maand. Om vervolgens te schatten wanneer een patiënt 'doorschuift' naar een andere gezondheidstoestand is een berekening gemaakt van de gemiddelde CHOP-INTEND score van patiënten in een bepaalde gezondheidstoestand. Deze berekening vond plaats aan het einde van de trial, en zowel patiënten in de nusinersen groep als de controlegroep zijn meegenomen voor deze berekening (zie tabel 8).

Rekenvoorbeeld: Een patiënt bevindt zich in de 'Stands with assistance' toestand en heeft een CHOP INTEND score van 52,7. Na 1 cyclus van 4 maanden is deze score opgehoogd met (4 x 1,54 =) 6,16 punten en is dan dus 58,86. Om naar de volgende toestand door te stromen zijn in totaal 63 punten nodig, ofwel een verhoging van 10,3 punten. De kans dat deze patiënt doorstroomt komt daarmee op 6,16/10,3 = 59,8%.

Tabel 8: Model type 1 SMA, gemiddelde CHOP-INTEND score per gezondheidstoestand: deze zijn gebruikt om de transitiekansen te schatten.

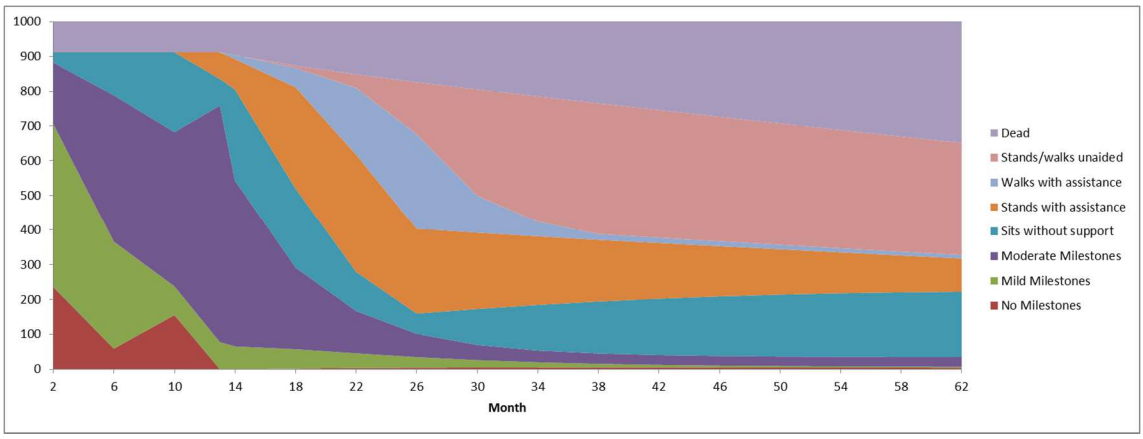
Health State (Last Assessment Day)	Mean CHOP INTEND Score	N	Source
No Milestones: both arms (day 394)	21.6	68	Biogen Idec data on file (ENDEAR trial)
Mild Milestones: both arms (day 394)	32.3	55	Biogen Idec data on file (ENDEAR trial)
Moderate Milestones: both arms (day 394)	42.6	39	Biogen Idec data on file (ENDEAR trial)
Sits With Support: nusinersen (day 394)	47.5	11	Biogen Idec data on file (ENDEAR trial)
Stands With Assistance: nusinersen (days 631, 694, and 820)	52.7	3	Biogen Idec data on file (CS3A trial)
Walks With Assistance: nusinersen (days 568 and 820)	63.0	2	Biogen Idec data on file (CS3A trial)

In bovenstaande tabel ontbreekt de gezondheidstoestand 'Stands/walks unaided'. De aanvrager geeft aan dat voor de transitie van 'Walks with assistance' naar 'Stands/walks unaided' dezelfde kans is aangehouden als voor de transitie van 'Stands with assistance' naar 'Walks with assistance'. Dit is zo gedaan omdat de CHOP-INTEND score van de patiënt die zelfstandig leerde lopen op 64 lag – de hoogst haalbare score op de CHOP-INTEND, en daarmee slechts 1 punt hoger dan de score van de patiënt in de 'Walks with assistance' toestand. Wanneer uitgegaan wordt van deze getallen zou dit betekenen dat alle patienten in 1 cyclus van 'Walks with assistance' naar 'Stands/walks unaided' zouden doorstromen (in 1 cyclus verbeteren de patienten ruim 4 punten – genoeg om door te stromen). Dit vond de aanvrager onrealistisch, en daarom is gekozen voor de hierboven omschreven

conservatieve benadering.

Een belangrijk discussiepunt omtrent de transitiekansen betreft het feit dat sommige transities zijn gebaseerd op slechts enkele datapunten (zie kolom 3 van table 8). Dit betreft met name de hogere gezondheidstoestanden waarin patienten leren lopen met hulp, of zelfstandig leren staan en lopen. Dit zijn wel gezondheidstoestanden waar uiteindelijk veel patienten in terecht komen (ruim 1/3 komt in de hoogste gezondheidstoestand terecht – zie figuur 5). De vraag rijst dan ook hoe realistisch deze modelvoorspellingen zijn wanneer in werkelijkheid dit soort transities slechts bij enkele patiënten geobserveerd zijn. Het model lijkt een erg optimistische schatting te maken, gebaseerd op minimale data.

Het valt tot slot op dat het model gebruik maakt van de HINE voor het bepalen van de gezondheidstoestanden en de transities gedurende de trial periode, maar dat voor de extrapolatie van de transitiekansen de CHOP-INTEND is gebruikt. De aanvrager geeft hiervoor geen onderbouwing. Het Zorginstituut kan niet inschatten of het consistent inzetten van ofwel de HINE ofwel de CHOP-INTEND tot andere resultaten zou leiden.

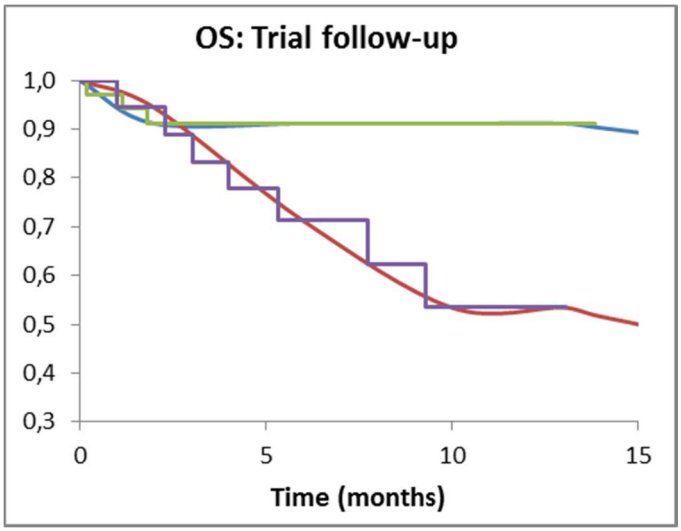


Figuur 5: Model type 1 SMA: Markov trace van de nusinersen arm.
Op de x-as staan de eerste 5 jaar van het model aangegeven (de tijdshorizon van het totale model is 40 jaar). Op de y-as staat het aantal patiënten. Hoe dikker de 'stroom', hoe meer patiënten zich in die gezondheidstoestand bevinden. Vooral de 'dead' en 'stands/walks unaided' toestand worden steeds prominenter over de tijd.

Om de transitiekansen naar de 'dood' toestand te schatten is gebruik gemaakt van zowel de overlevingsdata van de ENDEAR studie als 'natural history' overlevingsdata uit de studie van Zerres and Rudnik-Schoneborn (1995)[10.] De studie van Zerres et al. is door de aanvrager geselecteerd omdat deze studie (vergeleken met andere studies) de meeste patiënten (n= 287) omvatte en de langste follow-up duur had (20 jaar). In de studie van Zerres et al. is voor verschillende subtypen SMA de overleving geanalyseerd.

Op de Kaplan-Meier data van beide studies (ENDEAR en Zerres et al.) zijn diverse modellen gefit. Uiteindelijk bleek in alle situaties de 'flexible-spline–based Weibull function with two knots' het meest geschikt. Dit is bepaald aan de hand van de Akaike Information Criterion, de Bayesian Information Criterion en de visuele inspectie van de fit. Zie figuur 6 voor de Kaplan-Meier survival plots met de gefitte 'flexible weibull' curves (de kleuren van de lijnen staan uitgelegd onder het figuur). De aanvrager maakt daarnaast ook nog gebruik van de hazard ratio die is geobserveerd in de studie van Zerres et al. Deze hazard ratio van 557,9 geeft aan

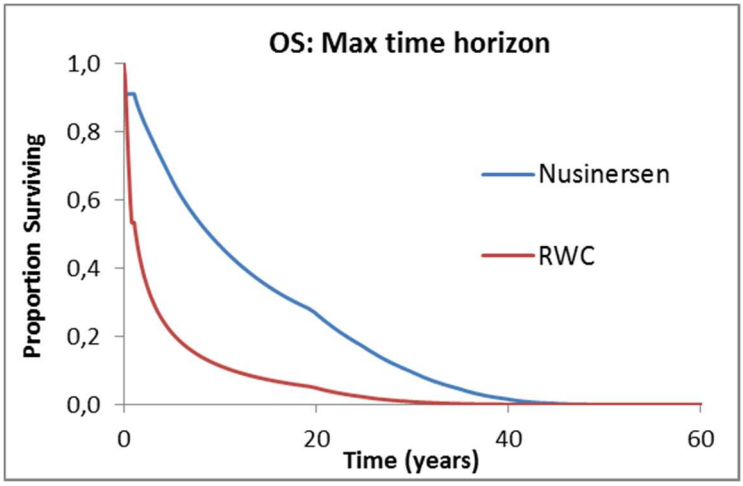
dat patiënten met type 1 SMA een overlijdenskans hebben die 557,9 groter is dan de algemene bevolking. In de paragraaf hieronder wordt uitgelegd hoe deze hazard ratio wordt ingezet in het model.



Figuur 6: Model type 1 SMA: Kaplan-Meier survival uit de ENDEAR trial met daar overheen de gefitte 'flexible-spline–based Weibull function with two knots'.
De bovenste 2 lijnen representeren de Kaplan-Meier data (groen) en gefitte weibull functie (blauw) van de nusinersen behandelarm. De onderste twee lijnen (paars en rood) betreffen de placebo behandelarm.

Gedurende de eerste 13 maanden in het model wordt de kans op overlijden bepaald aan de hand van de HR van de functies die zijn gefit op de data uit de ENDEAR trial (dus aparte functies voor nusinersen en placebo). De HR is hier voor de nusinersen arm duidelijk gunstiger dan voor de placebo arm.

Na deze 13 maanden wordt voor de controlegroep ofwel de HR genomen van de functie die is gefit op de 'natural history' data van de Zerres studie voor SMA type 1, ofwel een HR die 557,9 keer hoger ligt dan die van de algehele bevolking. De methode die de hoogste HR oplevert wordt gebruikt. De nusinersen arm bouwt na de eerste 13 maanden in het model de gunstigere HR (die is geobserveerd in de ENDEAR trial) geleidelijk af over een periode van 12 maanden. Na deze 12 maanden zijn de HR's van beide armen hetzelfde (zie figuur 7 voor de extrapolatie van de OS).



Figuur 7: Model type 1 SMA: extrapolatie van de OS in de ENDEAR trial

Tot slot is de kans op overlijden niet in elke gezondheidstoestand hetzelfde. De aanvrager doet de aanname dat patiënten die in een gezondheidstoestand zitten die kenmerkend is voor type 2 of type 3 SMA (zie figuur 1), ook een hogere levensverwachting zullen hebben dan patiënten die in een type 1 SMA toestand zitten. Patiënten die in een gezondheidstoestand zitten die kenmerkend is voor type 2 krijgen een geschatte overleving precies tussen type 1 en 2 in. Voor type 3 wordt dezelfde beredenering aangehouden, zij krijgen een geschatte overleving tussen type 2 en 3 in. Deze aanpak wordt door de aanvrager omschreven als het gebruik van een ratio van 0,5 (dit is relevant voor de tabellen omtrent de gevoeligheidsanalyses).

Kwaliteit van leven en utiliteiten (1)
Omdat de patiënten in de ENDEAR trial erg jong waren, is geen kwaliteit van leven gemeten. De aanvrager geeft aan dat er ook geen studies beschikbaar zijn waarin het behalen van motorische mijlpalen is gekoppeld aan kwaliteit van leven bij SMA patiënten onder de 2 jaar.

De aanvrager heeft ervoor gekozen om de kwaliteit van leven data uit de CHERISH studie (type 2/3 SMA) ook te gebruiken voor het type 1 SMA model. In de CHERISH studie is de Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 3.0 en 4.0 afgenomen. Deze vragenlijst meet de kwaliteit van leven bij kinderen tussen de 2 en 18 jaar. Kinderen vanaf 5 jaar vulden de vragenlijst zelf in; voor kinderen onder de 5 jaar werd één van de verzorgers gevraagd om de vragenlijst in te vullen. Vervolgens zijn de PedsQL scores met behulp van een algoritme dat is ontwikkeld door Khan et al.[12] omgezet in EQ-5D waardes (dit wordt een mapping-methode genoemd). Deze waardes zijn gebruikt om de utiliteiten te bepalen in de base case (zie tabel 9).

Omdat het type 1 model enkele gezondheidstoestanden bevat die niet terugkomen in het type 2/3 model heeft de aanvrager besloten om de laagste utiliteit in het type 2/3 model (0,733 – horende bij 'Sits without support but does no roll') te gebruiken voor de SMA type 1 toestanden: 'No milestones', 'Mild milestones' en 'Moderate milestones'. De aanvrager geeft aan dat dit wellicht een overschatting is, en dat daarom in een scenario analyse is gekeken naar het effect van het verlagen van deze utiliteiten met 10%.

Tot slot heeft de aanvrager een correctie voor leeftijd toegepast, gebaseerd op de geobserveerde schommelingen (als gevolg van leeftijd) in kwaliteit van leven beoordelingen van gezonde Nederlanders.[13]

Tabel 9: Model type 1 SMA: utiliteiten per gezondheidstoestand – zoals gebruikt in de base case.

Health States	Utility	Source
No Milestones	0,733	Biogen Idec data on file (2017b)
Mild Milestones	0,733	Biogen Idec data on file (2017b)
Moderate Milestones	0,733	Biogen Idec data on file (2017b)
Sits without support	0,752	Biogen Idec data on file (2017b)
Stands with assistance	0,807	Biogen Idec data on file (2017b)
Walks with assistance	0,807	Biogen Idec data on file (2017b)
Stands/Walks unaided	0,878	Biogen Idec data on file (2017b)

De aanvrager heeft diverse scenario analyses uitgevoerd waarbij de utiliteiten zijn bepaald aan de hand van een kwaliteit van leven studie uit 2016, uitgevoerd door Biogen (Bastida et al. – niet gepubliceerd). Er is hierbij gebruikt gemaakt van de 3-level EQ-5D, die in dit geval werd ingevuld door de ouders van kinderen met SMA. De studie is uitgevoerd in Spanje, het Verenigd Koninkrijk, Frankrijk en Duitsland. Voor de specifieke utiliteiten die zijn gebruikt in de scenario analyses wordt hier verwezen naar de tabel met scenario analyses in paragraaf 3.4.

Er zijn ook scenario analyses uitgevoerd waarbij utiliteiten zijn gebruikt afkomstig van andere ernstige spieraandoeningen zoals amyotrophic lateral sclerosis (ALS) en Duchenne Muscular Dystrophy (DMD).

Model SMA type 2/3

Klinische effecten (2/3)
Het primaire eindpunt van de CHERISH studie was het effect op de HFMSE na 15 maanden. De studie toont aan dat nusinersen de motorische functie gemeten met de HFSME score na 15 maanden klinisch relevant verbetert met gemiddeld 10 punten (resultaat afkomstig van de subgroepanalyse). Als gekeken wordt naar de totale ITT groep dan kan vastgesteld worden dat de nusinersen groep ook meer motorische mijlpalen behaalde (13,8% meer dan de controlegroep), maar dit effect was niet significant. In de CHERISH studie zijn geen patiënten overleden, en dus is een voordeel op OS ook niet aangetoond.

Tabel 10 geeft een samenvatting van de relevante uitkomstmaten die gebruikt zijn voor het bepalen van de effectiviteit van de behandelingen in het model. Hiervoor zijn ook aanvullende gegevens uit het studierapport van de CHERISH studie gehaald.[11] Let op: voor het economische model zijn – waar mogelijk – de data gebruikt afkomstig van de subgroep met een ziekteduur van maximaal 25 maanden.

Tabel 10: Model type 2/3 SMA: Gunstige effecten van nusinersen versus 'sham'. De tabel is overgenomen uit het FT dossier.

	*CHERISH tot 15 mnd **				*CS12[g]*
	nusinersen[c] (n = 84)	*Sham** (n = 42)*	*Verschil Δ/HR (95% BI);*	*p-waarde*	*nusinersen[c] (n = 47)*
primaire eindpunt interim (SmPC)					
Gemiddelde verandering in HFMSE-score [a] (95% BI)	4 (2,9; 5,1)	-1,9 (-3,8;0,0)		p=0,0000002	+0.29 tot 1,27
Uitkomstmaten finale analyse (CSR)					
LS gemiddelde verandering in HFMSE-score (95% BI)	3,9 (3,0; 4,9)	-1,0 (-2,5;0.5)	Δ LS mean= 4,9 (3,1;6,7)	p=0,0000001	Vg SmPC Δ in CS2-subgroepen na 1050 d.: type 2 SMA: 12,3 (SD 5,46;n=6) type 3 SMA: 1,6 (SD 3,91;n=7)
Leeftijd screening		(n=19)			
- < 6 jaar	4,8	-0,7	5,5 (3,5; 7,5)		
- ≥6 jaar	-1,8	-2,8	1,0 (-5,9; 7,9)		
Ziekteduur					
-<25 maanden	8,4	-1,6	10 (6,9;13,1)		
-25 tot <44 maanden	3,4	0,9	2,5 (-0,5;5,5)		
-≥44 maanden	0,4	-1,0	1,4 (-2,4;5,1)		
% met ≥ 3 punten verbetering in HFMSE-score tov baseline [e]	56,8 (?/?)	26,3 (?/?)[d]	Δ 30,5% OR=0,37 (0,18– 0,77)	p=0,0041	25,5 [h] (8,5% met 3 pnt afname)
% met nieuwe WHO motorische mijlpalen [f]	19,7 (10,9-31,3) (13/66)	5,9 (0,7-19,7) (2/34)	Δ 13,8% (-6,6 tot 34,2)	p=0,0811	
% dat zonder hulp kan staan [b]	1,5 (?/?)	2,9 (?/?)	Δ -1,4 (-21,8;19,3)	p>0,999	45% was al ambulant (bij n=6 Δ 6MWD+96,7 m (SD 42,36)[i]

% dat zonder hulp kan lopen [b]	1,5 (?/?	0 (?/?	Δ 1,5 (-19,1;19,3)	p>0,999	
LS gemiddelde verandering in RULM [b]	4,2	0,5	Δ LS mean= 3,7 (2,3;5,0)	P=0,000001	0,26 tot 0,96 (stabiel)
PedsQL generic core -patiënten (n=28) -ouders (n=99) - ouders: Physical functioning PedsQL neuromuscular (ouders)	 4,5 -0,7 0,2 -2,0	 -2,3 -5,7 -2,6 -6,8	 6,8 (-9.5, 23.1) 5,0 (0.7, 9.3 2.7 (-2.6, 8.1) 4.7 (0.1, 9.4)	 P=0.3836 P=0.0241 P=0.3092 P=0.0475	NR (stabiel)

* Zie voetnoten bij tabel 7.

Transitiekansen & extrapolatie (2/3)
Gedurende de eerste 15 maanden van het model zijn de transities bepaald aan de hand van de daadwerkelijk geobserveerde transities in de CHERISH trial. Deze werden bepaald aan de hand van scores op de HFMSE en aan de hand van eventueel behaalde motorische mijlpalen. Er waren geen patiënten die gedurende deze periode overleden.

Om een inschatting te maken van de transities na deze 15 maanden heeft de aanvrager een vergelijkbare aanpak gebruikt als bij het model voor SMA type 1. Er is een gemiddelde maandelijkse verbetering/verslechtering op de HFMSE score uitgerekend. Deze kwam voor de nusinersen groep uit op 0,56 punt verbetering per maand en voor de controlegroep op een verslechtering van 0,11 punt per maand. Tabel 11 bevat de gemiddelde HFMSE scores per toestand die gebruikt zijn om te berekenen of patiënten doorstromen naar een 'hogere' toestand (dit is op dezelfde manier uitgevoerd als bij het model van SMA type 1).

Tabel 11: Model type 2/3 SMA, gemiddelde HFMSE score per gezondheidstoestand: deze zijn berekend om de transitiekansen te schatten.

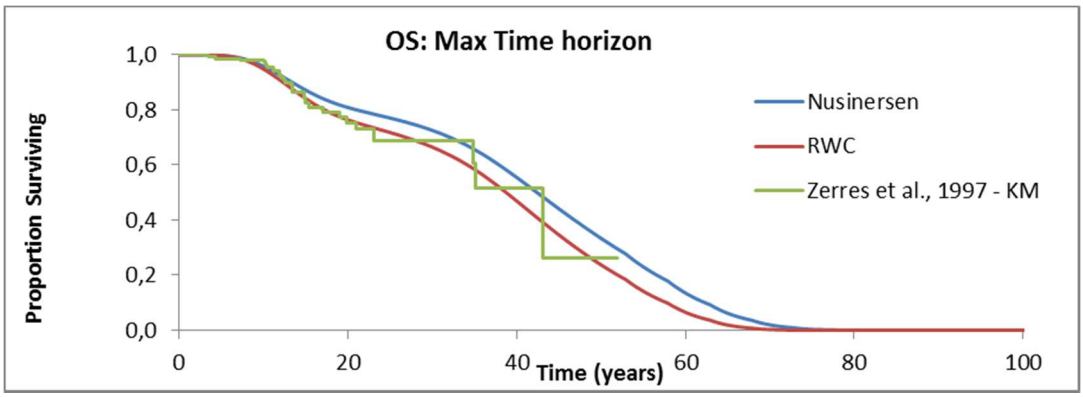
Health State (Last Assessment Day)	Mean HFMSE Score	N	Source
Sits Without Support but Does Not Roll: both arms (day 456)	16.8	129	Biogen Idec data on file (CHERISH trial)
Sits and Rolls Independently: both arms (day 456)	25.2	34	Biogen Idec data on file (CHERISH trial)
Sits and Crawls With Hands and Knees: both arms (day 456)	33.4	39	Biogen Idec data on file (CHERISH trial)
Standing: both arms (day 456)	33.9	27	Biogen Idec data on file (CHERISH trial)
Walking: nusinersen (day 1050)	51.0	1	Biogen Idec data on file (CS2+CS12 trial)

In bovenstaande tabel ontbreekt de gezondheidstoestand 'Stands/walks with assistance' – de aanvrager heeft daarover geen gegevens aangeleverd. Het lijkt erop alsof voor de transitie van 'Stands/walks with assistance' naar 'Stands unaided' dezelfde transitiekans is aangehouden als voor de transitie van 'Sits and crawls with hands and knees' naar 'Stands/Walks with assistance' (per cyclus is de kans om door te stromen 27%).

Ook hier speelt de discussie omtrent het maken van langetermijn schattingen op basis van slechts enkele observaties. Er lijkt op dit moment maar 1 patiënt te zijn met type 2/3 SMA die tijdens behandeling met nusinersen zelfstandig heeft leren lopen. Deze gegevens komen uit de CS2 + CS12 studie. In de CHERISH studie was de 'walking with assistance' mijlpaal het hoogste wat bereikt werd – 1 patiënt bereikte deze mijlpaal. Ook hier lijkt het model dus een erg optimistische schatting te maken, gebaseerd op minimale data.

De transitiekansen naar de 'dood' toestand worden bepaald aan de hand van de overlevingsdata uit de studie van Zerres and Rudnik-Schoneborn.[10] Ook hier wordt gebruik gemaakt van zowel de gefitte overall survival curves, als ook de HR die voor type SMA 2 is bepaald. In de studie werd gevonden dat patiënten met SMA type 2 een overlijdenskans hebben die 26,4 keer hoger ligt dan de algemene bevolking. Per cyclus in het model wordt de hoogste HR van de twee methodes aangehouden (bepalen van HR aan de hand van de gefitte curves vs. HR algemene bevolking x 26,4). Zie figuur 8 voor de KM van de Zerres et al. studie, en de geschatte OS voor beide behandelarmen in het model.

De kans op overlijden in het model hangt af van de gezondheidstoestand waarin de patiënt zich bevindt. In gezondheidstoestanden die kenmerkend zijn voor SMA type 2 (alles behalve 'stands unaided' en 'walks unaided') wordt de overlijdenskans bepaald zoals hierboven uitgelegd. Voor de 'hoogste' twee toestanden wordt een overlijdenskans bepaald die halverwege die van SMA type 2 ligt, en de algehele bevolking. Patiënten met type 3 SMA hebben namelijk een levensverwachting die niet veel afwijkt van die van de algehele bevolking.



Figuur 8: Model type 2/3 SMA: KM van de algehele overleving in de studie van Zerres et al., aangevuld met de overleving zoals geschat in het model

Kwaliteit van leven en utiliteiten (2/3)
De PedsQL data uit de CHERISH studie (hierboven reeds omschreven) zijn gebruikt om de utiliteiten te schatten (zie tabel 12).

Tabel 12: Model type 2/3 SMA: utiliteiten per gezondheidstoestand, bepaald aan de hand van de PedsQL – zoals gebruikt in de base case.

Variable	Value	Source
Sits without support but does not roll	0,733	Biogen data on file
Sits and rolls independently	0,752	Biogen data on file
Sits and crawls with hands and knees	0,780	Biogen data on file
Stands/Walks with assistance	0,807	Biogen data on file
Stands unaided	0,805	Biogen data on file
Walks unaided	0,878	Biogen data on file

In scenario analyses zijn alternatieve methoden onderzocht om de utiliteiten te bepalen. Hierbij is gebruik gemaakt van een vignet studie waarbij 5 klinische experts schattingen hebben gemaakt van de utiliteiten horende bij de gezondheidstoestanden in het model. Ook is gebruik gemaakt van de utiliteiten uit een kwaliteit van leven studie uit 2016, uitgevoerd door Biogen (Bastida et al. – niet gepubliceerd). Voor de specifieke utiliteiten die zijn gebruikt in de scenario analyses wordt hier verwezen naar de tabel met scenario analyses in paragraaf 3.4.

Tot slot heeft de aanvrager een correctie voor leeftijd toegepast (gebaseerd op de geobserveerde schommelingen (als gevolg van leeftijd) in kwaliteit van leven beoordelingen van gezonde Nederlanders).[13]

Kosten
De kosten zullen hier voor beide modellen gezamenlijk besproken worden.

Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse.

De aanvrager heeft directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten meegenomen in het model. Deze kosten zijn verschillend voor patiënten met type 1, type 2 of type 3 SMA (zie hieronder). Zoals in figuur 1 en 2 te zien is, bevatten beide modellen gezondheidstoestanden die kenmerkend zijn voor het type SMA dat de patiënt heeft (1, 2 of 3). De aanname wordt gedaan dat als een patiënt zich in een toestand bevindt die kenmerkend is voor een bepaald type SMA, ook de kosten die horen bij dat type SMA worden berekend.

Een belangrijke bron voor het bepalen van de kosten per patiënt per jaar is de kosten van ziekte studie uitgevoerd door Klug et al. in Duitsland in 2016.[14] Hier is per type SMA bepaald wat de gemiddelde medische en niet-medische uitgaven zijn per patiënt. Alle uitgaven zijn ingedeeld in verschillende kostenposten.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor het prijsniveau van 2017.

Directe medische kosten
De directe medische kosten (of directe kosten binnen de gezondheidszorg) zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling.

Wanneer gestart wordt met nusinersen volgt eerst een oplaadfase: 4 oplaadinjecties van 12 mg intrathecaal op dag 0, 14, 28 en 63. Vervolgens wordt overgegaan op de onderhoudsdosering van 12 mg/4 maanden. Nusinersen wordt toegediend via een intrathecale bolusinjectie (in 1-3 min.).[2]

Omdat er patiënten zijn die al overlijden gedurende de oplaadfase, heeft de aanvrager een aanvullende berekening uitgevoerd. Alle patiënten die starten met de behandeling met nusinersen krijgen de eerste oplaadinjectie. De patiënten die nog in leven zijn aan het eind van de eerste cyclus krijgen alle oplaadinjecties. De twee middelste doseringen van de oplaadfase (injectie 2 en 3) worden berekend voor de helft van alle patiënten die overlijden in de eerste cyclus.

Nusinersen is verkrijgbaar in flacons van 5ml (12 mg) à €83.300. De dosering is afhankelijk van de leeftijd. Echter, omdat het op dit moment onwaarschijnlijk is dat met 1 flacon meerdere patiënten behandeld kunnen worden omdat o.a. de flacons (na openen) niet langer dan 6 uur houdbaar zijn, wordt hier uitgegaan van 1 flacon per toediening.

Omdat nusinersen via een lumbaalpunctie of ruggenprik wordt toegediend, zal dit altijd in het ziekenhuis gedaan worden. De kosten die hieraan verbonden zijn hangen af van of de behandeling zonder (poliklinisch) of met een opname plaats vindt. De kosten zijn hiervoor respectievelijk €283[15] en €1.006[16] per toediening. De aanvrager geeft aan dat bij de jongste patiënten de behandeling altijd met opname plaats zal vinden. Zie tabel 13 voor een verdeling van behandeling met (inpatient)/zonder(outpatient) opname op basis van de leeftijd van de patiënt.

Tabel 13: Beide modellen: kosten direct gerelateerd aan de toediening van nusinersen in het ziekenhuis.

Parameter	Value	Uncertainty (Distribution)	Source
Drug-acquisition costs (€)			
Nusinersen	83,300	Fixed	
Administration costs (€)			
Inpatient lumbar puncture [a]			
19 years and older	1,006[b]	SE = 99.0 (Gamma)[c]	OpenDIS data (2016)[16]
13-18 years	1,006[b]	SE = 99.0 (Gamma)[c]	OpenDIS data (2016)[16]
6-12 year	1,006[b]	SE = 99.0 (Gamma)[c]	OpenDIS data (2016)[16]
5 years or younger	1,006[b]	SE = 99.0 (Gamma)[c]	OpenDIS data (2016)[16]
Outpatient lumbar puncture [a]			
19 years and older	283[d]	SE = 27.6 (Gamma)[c]	Kostenhandleiding[15]
13-18 years	283[d]	SE = 27.6 (Gamma)[c]	Kostenhandleiding[15]
6-12 year	283[d]	SE = 27.6 (Gamma)[c]	Kostenhandleiding[15]
5 years or younger	283[d]	SE = 27.6 (Gamma)[c]	Kostenhandleiding[15]
Percentage of patients having an inpatient procedure			
19 years and older	50%	SE = 0.05 (beta)[c]	Dutch clinical expert
13-18 years	70%	SE = 0.07 (beta)[c]	Dutch clinical expert
6-12 year	90%	SE = 0.09 (beta)[c]	Dutch clinical expert
5 years or younger	100%	SE = 0.10 (beta)[c]	Dutch clinical expert
Non-health care costs (€) associated with each administration visit			
Transport	32[e]	SE = 3.1 (Gamma)[c]	Kostenhandleiding[15]
Informal care	—	Fixed	Assumption
Other out of pocket	—	Fixed	Assumption
Lost productivity	285[f]	SE = 27.8 (Gamma)[c]	Kostenhandleiding[15]
Starting working age (yrs)	21.3	SE = 2.1 (Normal)[c]	Centraal Bureau voor de Statistiek[17]
End working age (yrs)	65	SE = 6.5 (Normal)[c]	Assumption
% patients with type 1 SMA working	0%	Fixed	Klug, et al.[14]
% parents of patients with type 1 SMA working	45%	SE = 0.05 (beta)[c]	Klug, et al.[14]
% patients with type 2/3 SMA working	38%	SE = 0.04 (beta)[c]	Klug, et al.[14]
% parents of patients with type 2/3 SMA working	64%	SE = 0.06 (beta)[c]	Klug, et al.[14]

SE = standard error; SMA = spinal muscular atrophy; ZiN = Zorginstituut Nederland.
Note: Costs inflated to 2017 values.
[a] Lumbar puncture is carried out by a doctor or specially trained nurse. It can be performed in the outpatient department or on a ward in the hospital. Lumbar punctures are usually carried out under local anesthetic. The procedure usually takes about 30 to 45 minutes in most cases.
[b] OpenDIS (2016): Specialty 0330 (neurology); diagnosis 0521 (Anterior horn cell disorders) and 0999 (Other neuromuscular diseases); ZP-code 069599004.
[c] Assumed to be 10% of the uninflated mean value.
[d] Reference price for day care treatment in hospital.
[e] Based on an average distance to an academic hospital of 73.5 km, a cost per kilometer of €0.19, and a cost of parking of €3.00 (2014 price levels). The average distance is approximately 10.5 times longer than the mean distance between a household and a hospital in the Netherlands (ZiN, 2016b). For this evaluation, it was assumed that nusinersen will be provided only in selected academic hospitals.
[f] Assumes 1 working day lost per administration visit (8 hours at €34.75 per hour).

Een overzicht van de overige direct medische kosten staat in tabel 14. Het gaat hier om 4 kostencategorieën: kosten op het gebied van zorg omtrent de ademhaling, het maag-darm stelsel, voeding en orthopedie. Al deze kosten zijn gebaseerd op de studie van Klug et al. Met behulp van enkele klinische experts heeft de aanvrager de kostencategorieën van Klug et al. ingedeeld naar de hierboven genoemde 4 categorieen. Dit was nodig omdat er een specifieke inschatting gemaakt diende te worden van de kosten op het gebied van ademhalingsondersteuning (omdat deze beinvloed worden door het gebruik van nusinersen – zie hieronder).

De aanvrager heeft geen kosten voor bijwerkingen in het model meegenomen omdat er geen bijwerkingen zijn gerapporteerd die gerelateerd zijn aan de behandeling met nusinersen.

Zoals eerder aangegeven in paragraaf 2.3 (effectiviteit) zorgt nusinersen voor minder ziekenhuisopnames (76% t.o.v. controlegroep) en is er minder ademhalingsondersteuning nodig (66% t.o.v. controlegroep). Deze percentages zijn ook zo in beide modellen verwerkt. Hoewel alleen de ENDEAR studie (welke geldt als basis voor het type 1 model) heeft aangetoond dat patiënten die nusinersen gebruikten minder ziekenhuisopnames hadden en minder ademhalingsondersteuning nodig hadden, heeft de aanvrager ervoor gekozen om dit effect ook in het type 2/3 model op dezelfde manier mee te nemen. Hoewel deze aanname wellicht niet zomaar te maken valt, kan uit tabel 12 opgemerkt worden dat de kosten voor bijvoorbeeld ademhalingsondersteuning bij type 2 en type 3 patiënten wel een stuk lager liggen dan bij type 1 patiënten. Het effect van dit 'kostenvoordeel' is in het type 2/3 model dan ook een stuk minder groot.

Tabel 14: Beide modellen: overige direct medische en direct niet-medische kosten per type SMA.

Health-state costs (€ per year): **Real-world care (RWC) arm**	**Type I**	**Type II**	**Type III**
Respiratory care	€ 48.345	€ 10.130	€ 5.044
Gastrointestinal care	€ 4.129	€ 1.663	€ 1.243
Nutritional care	€ 3.843	€ 1.552	€ 1.133
Orthopedic care	€ 4.886	€ 4.036	€ 2.896
Total costs	**€ 61.203**	**€ 17.381**	**€ 10.316**
Health-state costs (€ per year): **Nusinersen arm**	**Type I**	**Type II**	**Type III**
Respiratory care	€ 36.159	€ 7.607	€ 3.900
Gastrointestinal care	€ 3.536	€ 1.570	€ 1.190
Nutritional care	€ 3.832	€ 1.543	€ 1.126
Orthopedic care	€ 4.173	€ 3.545	€ 2.568
Total costs	**€ 47.700**	**€ 14.265**	**€ 8.784**
Non-health care costs (€ per year): **(Same for nusinersen and RWC arm)**	**Type I**	**Type II**	**Type III**
Transport	€ 2.336	€ 2.304	€ 3.867
Informal care	€ 35.623	€ 32.267	€ 14.571
Other out of pocket	€ 14.081	€ 32.816	€ 12.592
Lost productivity	€ 15.765	€ 40.714	€ 28.348
Total costs	**€ 67.805**	**€ 108.101**	**€ 59.378**
Based on Klug, et al. 2016[14] (Converted to Dutch price level using German vs Dutch PPP)			

(EURO2013 converted to 2017 level with CPI)

Directe niet-medische kosten
Directe niet-medische kosten (of kosten buiten de gezondheidszorg) zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die wel een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

Per toediening berekent de aanvrager ook kosten voor transport en productiviteitsverliezen (zie tabel 13). Op het gebied van productiviteitsverliezen wordt er gerekend met de arbeidskosten van één volle dag werk (8 uur à €34,75). Dit kunnen ofwel productiviteitsverliezen zijn van de verzorger van de patiënt of de patiënt zelf (dit zal alleen het geval zijn bij type 2 of 3 patiënten).

Indirecte niet-medische kosten
Indirecte niet-medische kosten zijn kosten gemaakt buiten de gezondheidszorg. In deze categorie valt o.a. mantelzorg. De kosten voor mantelzorg zijn gebaseerd op de resultaten van de studie van Klug et al.[14] Deze zijn per jaar zijn voor type 1, 2 en 3 SMA respectievelijk: €35.623, €32.816 en €14.571. De categorie 'non health care costs' heeft betrekking op zeer diverse kostenposten zoals juridische bijstand, of aanpassingen aan het huis of auto. Ook worden er in deze kostencategorie productiviteitsverliezen meegenomen. Het Zorginstituut vraagt zich af of deze kosten wel juist zijn berekend en of ze hier wel gepast zijn. Zo zouden deze kosten bepaald moeten worden aan de hand van de frictiekostenmethode - dit lijkt in de studie van Klug et al. niet te zijn gedaan. Bovendien zouden er pas productiviteitskosten berekend moeten worden wanneer patiënten als gevolg van hun aandoening hun huidige baan niet meer kunnen uitvoeren. Dit lijkt hier niet het geval te zijn.

Tot slot geeft de aanvrager aan dat de kosten ook op andere manieren bepaald zijn, en dat deze zijn onderzocht in scenario analyses. Het gaat daarbij ten eerste om de kosten zoals deze bepaald zijn in de studie van Bastida et al (waarin ook de utiliteiten zijn onderzocht). Voor deze studie zijn gegevens verzameld met betrekking tot het zorggebruik van SMA patiënten in Spanje, het Verenigd Koninkrijk, Frankrijk en Duitsland. De informatie over het zorggebruik is aangeleverd door verzorgers van 167 SMA patiënten. De grootste verschillen ten opzichte van de base case betreffen de direct medische kostenposten: deze liggen bij de studie van Bastida ruim 60% lager dan in de base case.

In een tweede scenario analyse is het zorggebruik vastgesteld door Nederlandse klinische experts, en zijn de kosten per eenheid vastgesteld aan de hand van de kostenhandleiding[15] en DBC tarieven. Opvallend is dat hier de direct medische kostenposten juist zo'n 30% hoger zijn dan die in de base case.

<u>Discussie inputgegevens (voor beide modellen samengenomen)</u>

- Een groot deel van de patiënten (ruim 1/3) leert in beide modellen (zelfstandig of met hulp) lopen. Aangezien er maar data zijn van 1 of 2 patiënten die dankzij nusinersen hebben leren lopen, zijn deze langetermijneffecten enorm onzeker. Het Zorginstituut is van mening dat de aanvrager de langetermijneffecten erg optimistisch heeft ingeschat.
- Er bestaat veel onzekerheid rondom de gebruikte utiliteiten in de modellen. Zo zijn de utiliteiten gebaseerd op PedsQL scores die ofwel door jonge kinderen ofwel door hun ouders zijn bepaald. In het model bereiken echter veel patiënten de volwassen leeftijd, terwijl de enige beschikbare utiliteiten

dus verkregen zijn bij jonge kinderen. Deze utiliteiten zijn bovendien gebaseerd op een mapping-methode, en niet op meer gevalideerde methoden zoals de EQ-5D-3L, SF-6D, HUI of domein- of ziektespecifieke QALY vragenlijsten. Naast dat een mapping methode dus niet de voorkeur geniet, lijkt de gebruikte mapping ook niet geschikt voor de huidige patientenpopulatie. De mapping is namelijk alleen gevalideerd bij kinderen die een stuk ouder zijn (11-15 jaar) en een vrij hoge gemiddelde EQ-5D-Y score hebben (0.89). Alles samengenomen heeft het Zorginstituut meer vertrouwen in de scenario analyses waarbij bijvoorbeeld wordt uitgegaan van de utiliteiten van andere aandoeningen als Duchenne of ALS.
- Het Zorginstituut stelt ook vast dat er bij de studie van Bastida et al. veel verschillen waren in de utiliteiten van verschillende landen, voor de verschillende typen SMA. Er lijkt dus een grote mate van onzekerheid te zijn omtrent de kwaliteit van leven van patiënten met SMA.
- Er zijn grote verschillen in de jaarlijkse uitgaven per type SMA wanneer gekeken wordt naar verschillende methoden om deze vast te stellen (Klug. vs. Bastida vs. Nederlandse klinische experts). Dit maakt dit onderwerp een onzekere factor in het model.

2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

Validatie
De aanvrager heeft gekeken naar de *face validity*, en de interne en externe validiteit.

De *face validity* is onderzocht door een klinische expert en twee senior gezondheidseconomen uit het Verenigd Koninkrijk. Ook heeft er een 'advisory board' plaatsgevonden waaraan een klinische expert en een senior gezondheidseconoom hebben deelgenomen (beiden wederom uit het Verenigd Koninkrijk).

Bovenstaande experts geven met name aan dat het lastig is om in te schatten wat er op lange termijn verwacht kan worden. Het lijkt realistisch om te verwachten dat een type 1 patient die met nusinersen verbetert, een ziektebeloop volgt dat gelijk is aan een type 2 patiënt. Men geeft verder aan dat een type 2 patiënt waarschijnlijk nooit volledig zal herstellen, en dat bewegingen als springen en traplopen bij deze patiënten mogelijk nooit bereikt worden. Omdat het huidige type 2/3 model ook niet uitgaat van deze 'inspannende bewegingen', heeft dit geen invloed op het model. Het Zorginstituut had graag gezien dat de aanvrager de langetermijnvoorspellingen van het model had voorgelegd aan klinische experts. De aanvrager geeft echter aan dat ook de klinische experts moeite hebben met het voorspellen van de langetermijneffecten van nusinersen.

De validiteit van de modelimplementatie is onderzocht door experts van RTI Health Solutions die niet direct betrokken waren bij het ontwikkelen van het model. Er is een test uitgevoerd aan de hand van een vooraf vastgesteld protocol. Waar nodig is het model naar aanleiding van deze analyse aangepast.

De operationele validiteit is onderzocht door de uitkomsten van het model te vergelijken met zowel de studies die gebruikt zijn om het model te bouwen, als ook data uit studies waarin het natuurlijk beloop van SMA is onderzocht.[10.18-23] De resultaten hiervan staan in tabel 15 (SMA type 1 model) en 16 (SMA type 2/3 model). Belangrijk om hierbij op te merken is dat de aanvrager de externe validiteit

alleen beperkt heeft onderzocht voor de gehele ITT populatie (niet de subgroepen), en met een oude versie van het model. Dit is een belangrijk kritiekpunt op het dossier van de aanvrager.

Hieronder worden kort de resultaten besproken die gebaseerd zijn op het geupdate model, uitgaande van de hierboven reeds omschreven subgroepen.

Type 1 model: Het model voorspelt dat na 2 jaar nog 87% van de nusinersen groep in leven is, versus 46% van de controlegroep. Wat opvalt, is dat de overleving van de controlegroep een stuk hoger ligt dan de overleving zoals bijvoorbeeld gerapporteerd in Zerres et al (46% vs. 32%, zie tabel 15). Mogelijk heeft dit deels te maken met de subgroep analyse. Na 10 jaar is de overleving in de nusinersen groep 48% en in de controlegroep 12% (vs. 8% in de studie van Zerres).

Type 2/3 model: Het model voorspelt dat na 10 jaar van zowel de nusinersen groep als de best ondersteunende zorg groep nog 98% in leven is. Na 25 jaar is dit voor de nusinersen groep 79% en voor de best ondersteunende zorg groep 74%. Deze percentages komen redelijk overeen met de resultaten van de 'natural history' studies (zie tabel 16).

Wat verder opvalt, is dat de overlevingsdata uit de verschillende studies enorm uiteenlopen. Mogelijk heeft dit deels te maken met verschillen tussen landen in de geleverde best ondersteunende en palliatieve zorg.

Tabel 15: Model type 1 SMA: OS voorspellingen van het model vs. data uit natural history studies.

Study	Model Prediction for Nusinersen	Model Prediction for Real-World Care	Zerres and Rudnik-Schoneborn (1995)[a]	Gregoretti et al. (2013)[b]	Gregoretti et al. (2013)[b]	Gregoretti et al. (2013)[b]	Oskoui et al. (2007)[c]	Oskoui et al. (2007)[c]	Farrar et al. (2013)	Ge et al. (2012)
Time frame			1985-NR	1992-2010	1999-2010	1999-2010	1995-2006	1980-1994	1995-2010	2003-2008
Country			Germany	Italy (TV)	Italy (NRA)	Italy (NT)	US	US	Australia	China
N			287[b]	42	31	121	78	65	20	107
Age (in years)										
1	85%	63%	NR	NR	NR	NR	79%	37%	40%	45%
2	74%	48%	32%	95%	68%	1.3%	74%	31%	25%	38%
4	55%	29%	18%	89%	45%	0%	65%	26%	6%	33%
5	50%	24%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	29%
10	35%	13%	8%	NR	NR	NR	50%	25%	0%	20%
20	20%	6%	0%	NR	NR	NR	0%	18%	NR	NR

NR = not reported; NRA = noninvasive respiratory muscle aid; NT = no treatment ("letting nature take its course"); OS = overall survival; SMA = spinal muscular atrophy; TV = tracheostomy and invasive mechanical ventilation; US = United States.

Tabel 16: Model type 2/3 SMA: OS voorspellingen van het model vs. data uit natural history studies.

Study	Model Prediction for Nusinersen	Model Prediction for Real-World Care	Mannaa et al. (2009)	Zerres et al. (1997)	Farrar et al. (2013)	Ge et al., 2012
Time frame			1989-2005	1985/1960 to NR	1995-2010	2003-2008
Country			US	Germany Poland Combined	Australia	China
N			13	133 107 240	30	105
Age (in years)						
2	100%	100%	100%	NR	NR	100%
4	100%	100%	100%	NR	97%	NR
5	100%	100%	NR	99.1% 97.8% 98.5%	NR	97%
10	96%	95%	82%	99.1% 96.1% 97.8%	93%	NR
15	87%	85%	NR	87.1% 77.5% 82.8	NR	NR
20	81%	77%	NR	79.6% 68.2% 75.1%	93%	NR
25	78%	72%	NR	75.4% 59.1% 68.5%	NR	NR
40	58%	48%	NR	NR NR 52%[a]	53%	NR

NR = not reported; OS = overall survival; SMA = spinal muscular atrophy; US = United States.

Gevoeligheidsanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

De gevoeligheidsanalyses zullen hieronder per model beschreven worden.

Model SMA type 1

Univariate gevoeligheidsanalyses

Zie tabel 1 (model type 1 SMA) in de bijlage voor een overzicht van alle parameters die zijn gevarieerd, met de bijbehorende bandbreedte.

Waar mogelijk heeft de aanvrager 2 standaard error's gebruikt als onder- en bovengrens van de bandbreedte. Voor de overige variabelen is de ondergrens 75% van de base case waarde, en de bovengrens 125% van de base case waarde. Belangrijke variabelen zijn voor beide modellen o.a.: de kosten, utiliteiten, de maandelijkse verhoging/verlaging van de CHOP-INTEND, de momenten (na hoeveel

maanden) waarop de plateaufases zijn ingebouwd, het percentage patiënten dat een plateau bereikt, en de ratio van ademhalingssupport en ziekenhuisopname van de controlegroep t.o.v. de nusinersen groep. Het Zorginstituut is van mening dat alle belangrijke parameters hier onderzocht zijn.

Probabilistische gevoeligheidsanalyses
De aanvrager geeft aan dat de parametrische gevoeligheidsanalyse (PSA) alle model parameters bevat. Voor de PSA zijn 1000 simulaties gerund. De aanpak staat hieronder door de aanvrager omschreven:

Parameters were sampled from appropriate statistical distributions[24], such as the following:

- *Survival function parameters are sampled from correlated distributions defined by their mean, standard error (SE), and covariance.*
- *Hazard ratios are sampled from a log-normal distribution.*
- *Negative utility weights are converted to decrements and sampled from a gamma distribution of the parameter defined by the mean and SE.*
- *Mean costs are sampled from a gamma distribution defined by the mean and SE.*

In de bijlage staat in tabel 3 een overzicht van alle base case parameters en de distributies die zijn aangehouden in de probabilistische gevoeligheidsanalyse.

Scenarioanalyses
De aanvrager heeft diverse scenario analyses uitgevoerd. Om deze niet dubbel te presenteren wordt hier verwezen naar tabel 22 waarin alle scenario analyses staan omschreven, inclusief de resultaten daarvan.

Model SMA type 2/3

Univariate gevoeligheidsanalyses
Zie tabel 2 (model type 2/3 SMA) in de bijlage voor een overzicht van alle parameters die zijn gevarieerd, met de bijbehorende bandbreedte.

Waar mogelijk heeft de aanvrager 2 standaard error's gebruikt als onder- en bovengrens van de bandbreedte. Voor de overige variabelen is de ondergrens 75% van de base case waarde, en de bovengrens 125% van de base case waarde. Belangrijke variabelen zijn voor beide modellen o.a.: de kosten, utiliteiten, de maandelijkse verhoging/verlaging van de HFMSE, de momenten (na hoeveel maanden) waarop de plateaufases zijn ingebouwd, het percentage patiënten dat een plateau bereikt, en de ratio van ademhalingssupport en ziekenhuisopname van de controlegroep t.o.v. de nusinersen groep. Het Zorginstituut is van mening dat alle belangrijke parameters hier onderzocht zijn.

Probabilistische gevoeligheidsanalyses
De aanpak van de PSA is hetzelfde als bij het model van type 1 SMA.
In de bijlage staat in tabel 4 een overzicht van alle base case parameters en de distributies die zijn aangehouden in de probabilistische gevoeligheidsanalyse.

Scenarioanalyses
De aanvrager heeft diverse scenario analyses uitgevoerd. Om deze niet dubbel te presenteren wordt hier verwezen naar tabel 24 waarin alle scenario analyses staan omschreven, inclusief de resultaten daarvan.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses (voor beide modellen samengenomen):
Hoewel de validatie zeker verbeterd kan worden, gaat het Zorginstituut hier nu wel mee akkoord. Een belangrijk discussiepunt is dat de aanvrager de externe validiteit alleen zeer beperkt heeft onderzocht voor de gehele ITT populatie (niet de subgroepen), en met een oude versie van het model. Tot slot lijken alle relevante gevoeligheidsanalyses te zijn uitgevoerd.

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

3.1 Incrementele en totale effecten

Model SMA type 1

Behandeling met nusinersen ten opzichte van best ondersteunende zorg resulteert in een gemiddelde winst van 7,28 levensjaren en 5,93 voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY), zie tabel 17.

Tabel 17: Model type 1 SMA: Incrementele effecten van behandeling met nusinersen versus best ondersteunende zorg, discontering 1,5%

	nusinersen	*best ondersteunende zorg*	*incrementeel*
Gewonnen levensjaren (LYG)	10,78	3,50	7,28
QALYs	8,49	2,56	5,93

Model SMA type 2/3

Behandeling met nusinersen ten opzichte van best ondersteunende zorg resulteert in een gemiddelde winst van 2,10 levensjaren en 3,53 voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY), zie tabel 18.

Tabel 18: Model type 1 SMA: Incrementele effecten van behandeling met nusinersen versus best ondersteunende zorg, discontering 1,5%

	nusinersen	*best ondersteunende zorg*	*incrementeel*
Gewonnen levensjaren (LYG)	29,23	27,12	2,10
QALYs	22,99	19,46	3,53

3.2 Incrementele en totale kosten

Model SMA type 1

De behandeling met nusinersen ten opzichte van best ondersteunende zorg resulteert in €2.976.365 extra kosten (verdisconteerd). Zie tabel 5 in de bijlage voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Model SMA type 2/3
De behandeling met nusinersen ten opzichte van best ondersteunende zorg resulteert in €3.739.196 extra kosten (verdisconteerd). Zie tabel 6 in de bijlage voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

Model SMA type 1

De aanvrager rapporteert voor behandeling van nusinersen ten opzichte van best ondersteunende zorg de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €408.862 per LYG en €502.289 per QALY (zie tabel 19).

Tabel 19: Model type 1 SMA: Incrementele kosteneffectiviteit van nusinersen versus best ondersteunende zorg.

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 408.862 / LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 502.289 / QALY

Model SMA type 2/3

De aanvrager rapporteert voor behandeling van nusinersen ten opzichte van best ondersteunende zorg de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €1.776.536 per LYG en €1.059.269 per QALY (zie tabel 20).

Tabel 20: Model type 2/3 SMA: Incrementele kosteneffectiviteit van nusinersen versus best ondersteunende zorg.

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 1.776.536 / LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 1.059.269 / QALY

3.4 Gevoeligheidsanalyses

De 3 typen gevoeligheidsanalyses zullen eerst voor het model van type 1 SMA besproken worden, en daarna van het model van type 2/3 SMA.

Model SMA type 1

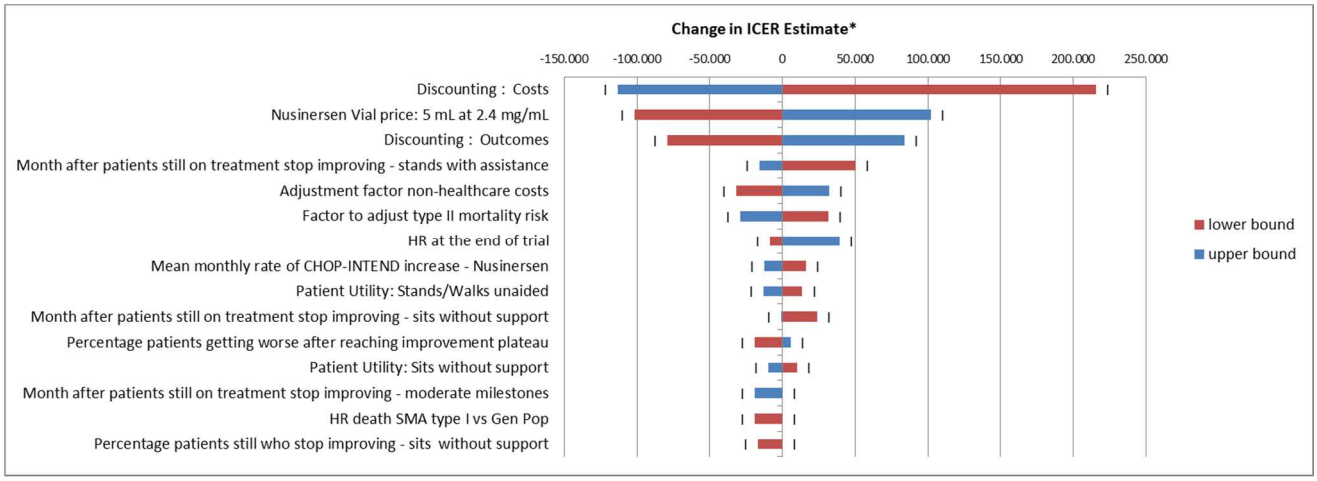
Univariate gevoeligheidsanalyses (1)
Zie figuur 9 voor het tornado diagram en tabel 21 voor een overzicht met de 15 meest invloedrijke variabelen.

Afgezien van de parameters omtrent het disconteren, is het model vooral gevoelig voor de prijs van nusinersen, het moment waarop patiënten in de 'Stands with assistance' een plateau bereiken en eventuele niet-medische kostenbesparingen (waarschijnlijk met name omtrent mantelzorgkosten) in de nusinersen groep ten opzichte van de controlegroep. In de base case analyse wordt er vanuit gegaan dat de niet-medische kosten in beide behandelarmen gelijk zijn. Wanneer deze dus aangepast zouden worden (in het voordeel van nusinersen), zouden zij grote invloed hebben op de uitkomsten van het model.

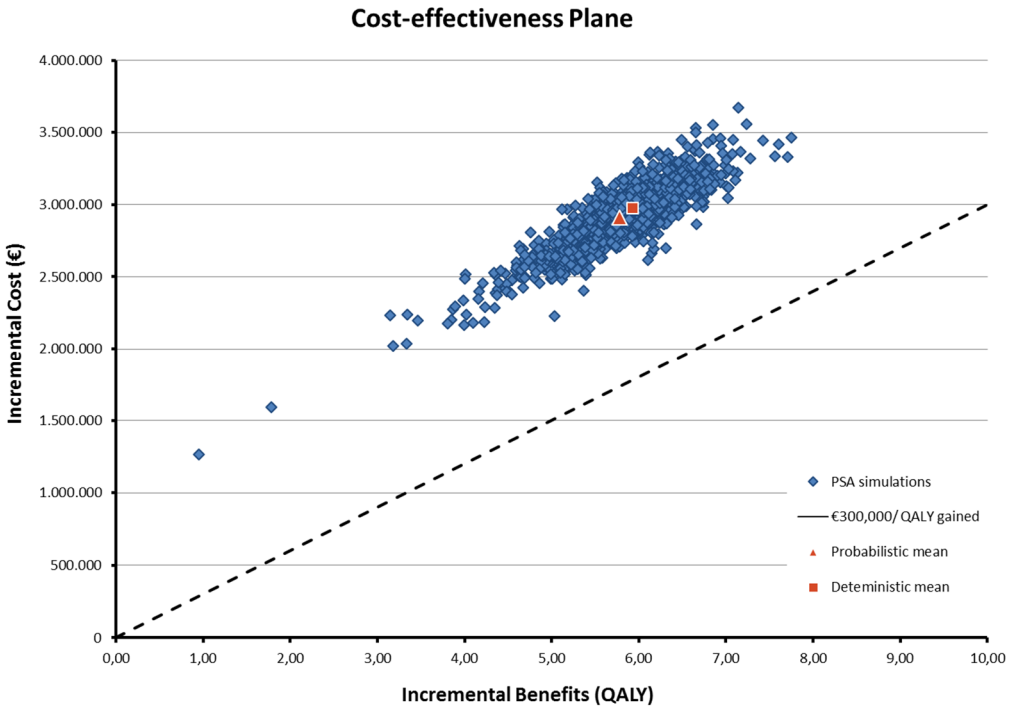
Tabel 21: Model type 1 SMA: Resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse (top 15 parameters).

	Change in ICER (€)		
Parameter	**Lower Bound**	**Upper Bound**	**ICER Difference**
Discounting: costs	215.524	−113.307	−328.831
Nusinersen vial price: 5 mL at 2.4 mg/mL	−101.865	101.865	203.73
Discounting: outcomes	−79.177	83.665	162.841
Month after patients still on treatment stop improving: Stands With Assistance	50.192	−15.493	−65.685
Adjustment factor: nonhealth care costs	−31.903	31.903	63.806
Factor to adjust Type II mortality risk	31.762	−29.048	−60.810
HR at the end of trial	−8.418	39.25	47.668
Mean monthly rate of CHOP INTEND increase: nusinersen	16.033	−12.227	−28.260
Patient utility: Stands/Walks Unaided	13.662	−12.957	−26.619
Month after patients still on treatment stop improving: Sits Without Support	23.982	−1.101	−25.083
Percentage of patients getting worse after reaching improvement plateau	−19.100	5.833	24.933
Patient utility: Sits Without Support	10.129	−9.736	−19.865
Month after patients still on treatment stop improving: Moderate Milestones	—	−18.985	−18.985
HR death SMA Type I vs. general population	−18.916	—	18.916
Percentage of patients still who stop improving: Sits Without Support	−17.049	—	17.049

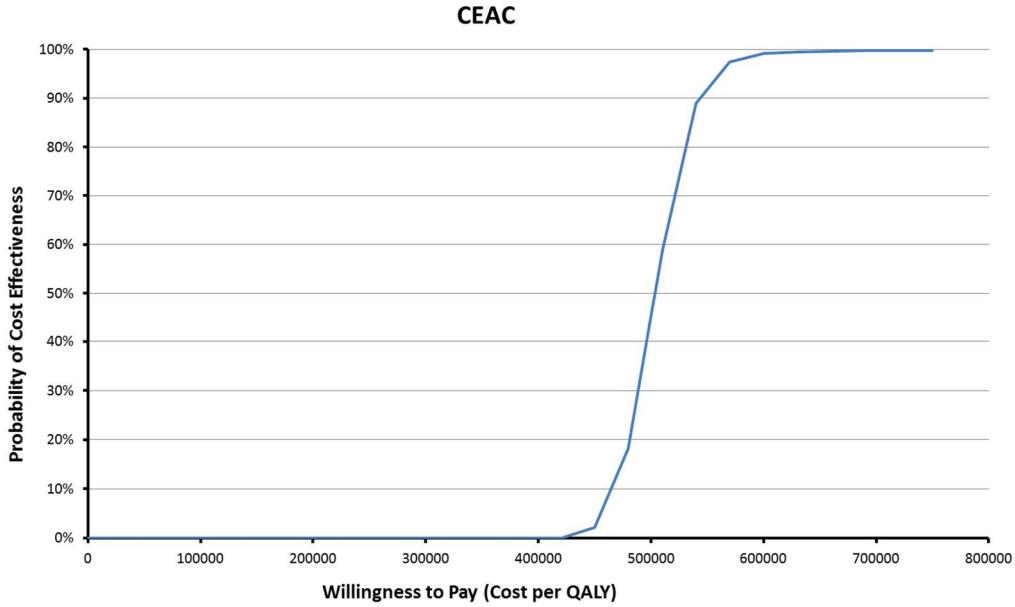
Figuur 9: Model type 1 SMA: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse.



Probabilistische gevoeligheidsanalyses (1)
Figuur 10 en 11 geven de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses (probabilistic sensitivity analysis, PSA) ten opzichte van best ondersteunende zorg weer. De gemiddelde ICER bedroeg bij 1000 simulaties €503.740/QALY. Bij een drempelwaarde van € 80.000 per QALY is de kans dat nusinersen kosteneffectief is 0%.



Figuur 10: Model type 1 SMA: Incrementele kosten en effecten van nusinersen ten opzichte van best ondersteunende zorg: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 1000 simulaties van 1000 patiënten.



Figuur 11: Model type 1 SMA: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen nusinersen vs best ondersteunende zorg (gebaseerd op PSA met 1000 simulaties van 1000 patiënten).

Scenarioanalyses (1)
Op de volgende pagina's staan alle resultaten van de scenarioanalyses. Met name de scenario's waar alternatieve manieren worden onderzocht om de utiliteiten te bepalen zorgen voor een flinke stijging van de ICER: deze komt dan ruim boven de €1 miljoen uit.
Er zijn weinig scenario's waarbij de ICER veel lager wordt. De volgende scenario's laten de ICER ongeveer met ongeveer €100.000 dalen: het nemen van een gezondheidszorgperspectief, 0% verslechtering en een overleving van patiënten in type 2 gezondheidsstadia die overeenkomt met de algehele bevolking.

Interessant om te vermelden is dat de ICER uitkomt op €626.344 wanneer ervan uitgegaan wordt dat patiënten die nusinersen gebruiken na het einde van de studieduur (13 maanden) geen verbetering meer laten zien (ook hier wordt rekening gehouden met 8% achteruitgang).

Tabel 22: Model type 1 SMA: Resultaten van de scenarioanalyses

Parameter	Base Case	Scenario Analysis	Δ Cost (€)	Δ QALY	ICER
Base case results			2.976.365	5,93	502.289
Time horizon	40 years	25 years	2.848.034	5,44	523.933
		15 years	2.422.420	4,18	579.895
		5 years	1.337.709	1,57	854.146
Discount rates	4.0% and 1.5% per annum for costs and outcomes	0% for costs, 0% for outcomes	4.253.472	7,03	604.663
		3% for costs, 3% for outcomes	3.217.971		633.519
Perspective	Societal (direct + nonhealth care costs)	Health care payer (direct costs)	2.420.249	5,93	408.439
Survival function fitted to ENDEAR trial data	Kaplan Meier for the subgroup "≤ 12 weeks disease duration"	Kaplan Meier for the ITT	2.681.437	5,01	535.407
		Flexible-spline–based Weibull (1 knot) - ITT	2.656.217	4,94	537.567
		Gompertz - ITT	2.655.399	4,94	537.852
		Log-normal - ITT	2.558.728	4,68	546.168
		Flexible-spline–based Weibull (2 knots) - ITT	2.664.457	4,95	538.090
Survival function fitted to Zerres and Rudnik-Schoneborn (1995) data	Flexible-spline–based Weibull (2 knots)	Flexible-spline–based Weibull (3 knots)	2.944.114	5,77	509.812
		Generalized gamma	3.180.973	6,49	490.275
External data used after trial follow-up	Zerres and Rudnik-Schoneborn (1995) data: Flexible-spline–based Weibull (2 knots)	Gregoretti et al. (2013): Noninvasive respiratory aid: log-normal	3.363.934	6,51	516.493

Treatment stopping rule	Month after which patients discontinue treatment: 13	Month after which patients discontinue treatment: 36	2.978.183	5,93	502.377
	Percentage of patients that discontinue after scoliosis surgery: 20%; Percentage of patients having scoliosis surgery (nusinersen/RWC): 0%/0%	Percentage of patients that discontinue after scoliosis surgery: 20%; Percentage of patients having scoliosis surgery (nusinersen/RWC): 57%/0%	2.665.028	5,49	485.354
Treatment effect after trial follow-up	Taper the HR over a defined period: 50 months	Taper the HR over a defined period: 12 months	2.548.217	4,71	541.048
		No treatment effect (HR = 1.0 after end-of-trial follow-up)	2.455.227	4,45	551.440
		Apply in-trial HR indefinitely	4.293.613	10,02	428.398
Age-specific mortality: increased risk for SMA patients	HR for SMA vs. general population = 557.9	No increased risk vs. general population (HR = 1.00)	3.132.159	6,48	483.373
Disease-progression probabilities	Mean monthly rate of CHOP INTEND decline: RWC: 1.87	Mean monthly rate of CHOP INTEND decline: RWC: 0.11 (natural history from Finkel et al. [2014])	3.010.264	6,4	470.034
	Mean monthly rate of CHOP INTEND increase: Nusinersen: 1.54	Mean monthly rate of CHOP INTEND increase: nusinersen: 0.38 (75% decrease)	2.651.215	4,39	603.501
		Mean monthly rate of CHOP INTEND increase: nusinersen: 0.77 (50% decrease)	2.883.105	5,15	560.357
		Mean monthly rate of CHOP INTEND increase: nusinersen: 01.15 (25% decrease)	2.974.368	5,67	524.276
		Mean monthly rate of CHOP INTEND increase: Nusinersen: 1.360 (25% increase)	2.968.195	6,08	487.818
		Mean monthly rate of CHOP INTEND increase: Nusinersen: 1.632 (50% increase)	2.962.514	6,21	476.703

		Mean monthly rate of CHOP INTEND increase: Nusinersen: 1.903 (75% increase)	2.961.237	6,31	469.546
Drug-administration costs	Length of inpatient stay (days): 1 day (80% of inpatient administrations)	Length of inpatient stay (days): 2 days (80% of inpatient administrations)	3.002.260	5,93	506.659
Health-state costs	Estimated by Klug et al. (2016)	Estimated by Bastida et al. (2016)	2.638.667	5,93	445.300
		Estimated by Klug et al. (2016) – excluding costs of house and car modifications	2.950.495	5,93	497.923
		Resource use based on Dutch clinical expert opinion and costs from recognized Dutch sources	3.268.190	5,93	551.538
		Klug et al. (2016) – only include lost productivity of patients	2.886.257	5,93	487.083
		Only cost major clinical events	3.127.596	5,93	527.811
		Klug et al. (2016) for respiratory, gastrointestinal, and nutritional care and Dutch estimates for orthopedic care	3.212.172	5,93	542.080
	Cost varies with motor milestones	Cost does not vary with motor milestones	3.053.955	5,93	515.383
	Ratio of ventilation use: 0.66; Ratio of hospitalizations: 0.76	Ratio of ventilation use: 1.00; Ratio of hospitalizations: 1.00	3.016.440	5,93	509.052
Utilities	No Milestones, Mild milestones, Moderate Milestones = 0.733	10% reduction = 0.660	2.976.365	6,05	492.316
	Stands with assistance/Walks with assistance = 0.807; Stands/Walks unaided = 0.878	Stands with assistance 5% reduction = .767; Stands/Walks unaided = Walks with assistance = 0.807	2.976.365	5,67	524.494

	Clinical experts: PedsQL mapping	Clinical experts: PedsQL mapping (≤12 weeks subgroup)	2.976.365	6,09	488.685
		Clinical experts: EQ-5D (youth version) vignette study	2.976.365	2,86	1.039.672
		Clinical experts: EQ-5D (youth version) vignette study: Negative values set to 0.	2.976.365	2,51	1.186.965
		Clinical experts: EQ-5D (youth version) Type II vignette study	2.976.365	3,25	914.544
		ALS utilities: No milestones, Mild milestones, Moderate milestones = 0.37 Sits without support = 0.51 Stands with assistance, Walks with assistance = 0.63 Stands/Walks unaided = 0.74	2.976.365	4,82	617.738
		DMD utilities: No milestones, Mild milestones, Moderate milestones = 0.146 Sits without support = 0.224 Stands with assistance, Walks with assistance = 0.607 Stands/Walks unaided = 0.699	2.976.365	3,93	756.783
		Bastida et al. (2016): Health Utility Index measure for all SMA types in the UK	2.976.365	2,24	1.326.307
		Bastida et al. (2016): EQ-5D visual analog scale for each type of SMA in the UK	2.976.365	5,36	555.111
Stopping rule	Dependent on health state and scoliosis surgery: No milestones	0% of patients stop treatment dependent on health state	2.994.170	5,94	503.806

Improvement plateau	Month/% reaching improvement plateau: No Milestones: 14/50% Moderate Milestones:14/50% Sits without support: 24/100% Stands with assistance: 24/100% Walks with assistance: 36/100% Stands/Walks unaided: 60/50% Worsening: 8%	Month/% reaching improvement plateau: Sits without support: 36/100%; Stands with assistance: 36/100%	2.963.964	6,21	477.012
		Percentage reaching improvement plateau (all health state) 100%	2.245.726	4,14	542.917
		Month reaching improvement plateau: 36/50% (all health states); 8% worsening	2.903.659	6,92	419.561
		Month reaching improvement plateau: 36/50% (all health states); 0% worsening; Clinical experts: EQ-5D (youth version) vignette study	2.873.488	7,17	400.492
		Stands/Walks unaided: 60/10%	2.940.032	6,06	485.434
		Stands/Walks unaided: 60/0% ; Worsening 0%	3.009.195	6,45	466.269
		Worsening: 100%	1.815.916	3,91	464.732
		Worst case scenario no improvement after follow-up (13/100% all health states; 8% Worsening)	1.893.667	3,02	626.349

Transition probabilities after trial follow-up – Nusinersen	From Moderate milestones to Sits without support = 100%; From Sits without support to Stands with assistance =100%	From Moderate milestones to Sits without support = 60% From Moderate milestones to Moderate milestones = 40% From Sits without support to Stands with assistance =60% From Sits without support to Sits without support =40%	2.906.091	5,48	529.831
Apply Type II mortality rates from Zerres et al. (1997) to patients with motor milestones characteristic of Type II/III patients	Apply (factor = 0.5)	Same risk as Type I patients (factor = 0.0)	2.111.444	3,24	651.583
		Same risk as Type II patients (factor = 1.0)	4.825.522	12,12	398.001
		Same risk as general population mortality	5.527.574	14,72	375.550

CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE = Hammersmith Infant Neurological Exam; HR = hazard ratio; ICER = incremental cost-effectiveness ratio; QALY = quality-adjusted life-year; RWC = real-world care; SMA = spinal muscular atrophy; UK = United Kingdom.

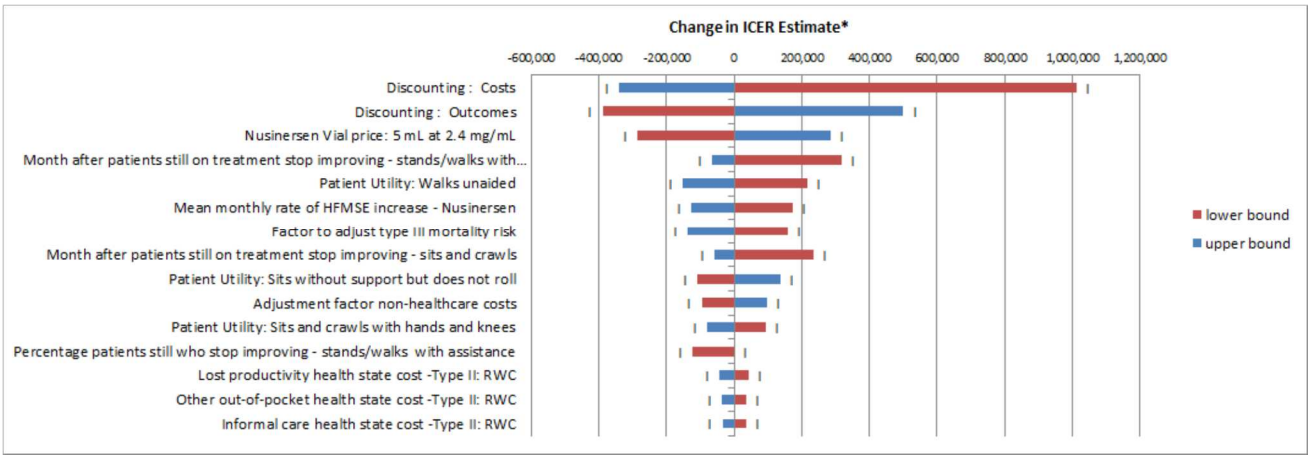
Model SMA type 2/3

Univariate gevoeligheidsanalyses (2/3)
Zie figuur 12 voor het tornadodiagram en tabel 23 voor een overzicht van de 15 meest invloedrijke variabelen.

Afgezien van de parameters omtrent het disconteren, is het model vooral gevoelig voor de prijs van nusinersen, het moment waarop patiënten in de 'Stands/Walks with assistance' een plateau bereiken, en de utiliteit in de 'Walks unaided' gezondheidstoestand.

Tabel 23: Model type 2/3 SMA: Resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse (top 15 parameters).

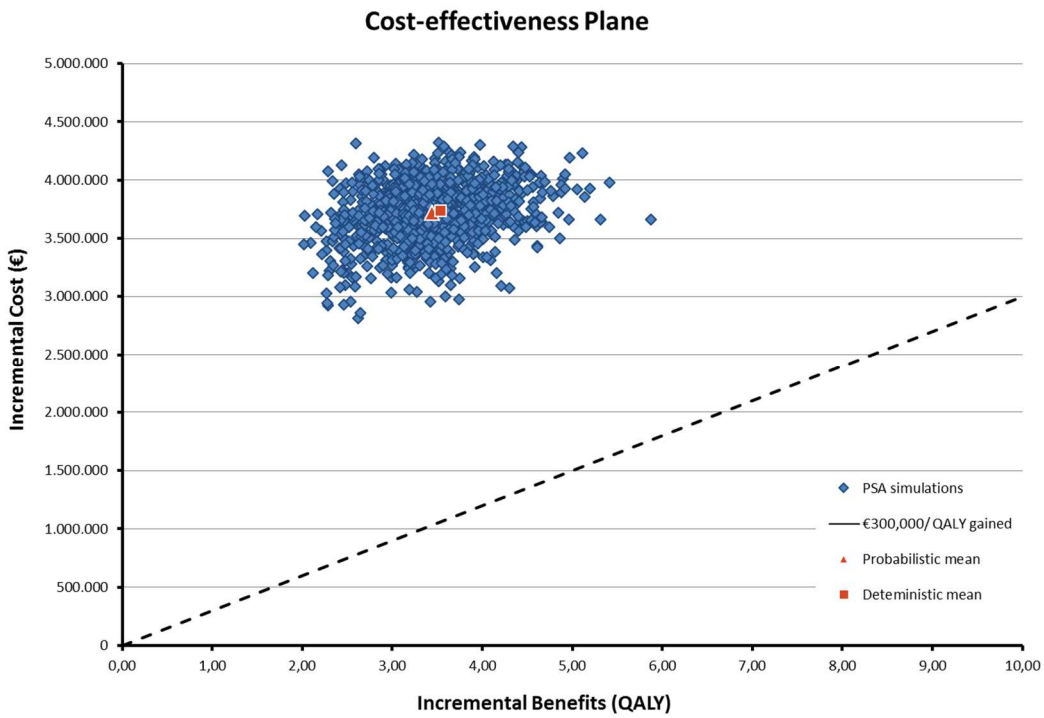
	Change in ICER (€)		
Parameter	**Lower Bound**	**Upper Bound**	**ICER Difference**
Discounting: costs	1.011.773	−341.506	−1.353.279
Discounting: outcomes	−388.799	500.639	889.438
Nusinersen vial price: 5 mL at 2.4 mg/mL	−285.803	285.803	571.607
Month after patients still on treatment stop improving: Stands/Walks With Assistance	317.684	−65.905	−383.589
Patient utility: Walks Unaided	215.957	−153.406	−369.363
Mean monthly rate of HFMSE increase: nusinersen	174.084	−127.436	−301.520
Factor to adjust SMA Type III mortality risk	157.355	−137.618	−294.973
Month after patients still on treatment stop improving: Sits and Crawls	233.296	−58.144	−291.440
Patient utility: Sits Without Support but Does Not Roll	−108.040	135.727	243.767
Adjustment factor: nonhealth care costs	−95.711	95.711	191.422
Patient utility: Sits and Crawls With Hands and Knees	92.06	−78.428	−170.488
Percentage of patients still who stop improving: Stands/Walks With Assistance	−123.414	—	123.414
Lost productivity health-state cost, SMA Type II: RWC	43.506	−43.506	−87.012
Other out-of-pocket health-state cost, SMA Type II: RWC	35.067	−35.067	−70.134
Informal care health-state cost, SMA Type II: RWC	34.48	−34.480	−68.961



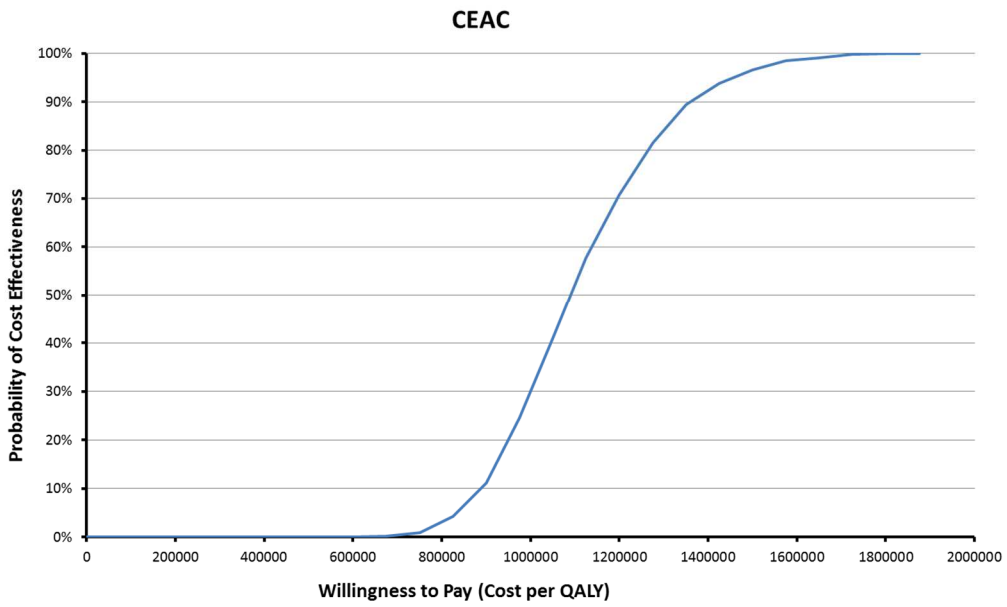
Figuur 12: Model type 2/3 SMA: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de aanvrager.

Probabilistische gevoeligheidsanalyses (2/3)

Figuur 13 en 14 geven de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses (probabilistic sensitivity analysis, PSA) ten opzichte van best ondersteunende zorg weer. De gemiddelde ICER bedroeg bij 1000 simulaties € 1.082.249 /QALY. Bij een drempelwaarde van € 80.000 per QALY is de kans dat nusinersen kosteneffectief is 0%.



Figuur 13: Model type 2/3 SMA: Incrementele kosten en effecten van nusinersen ten opzichte van best ondersteunende zorg: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 1000 simulaties van 1000 patiënten.



Figuur 14: Model type 2/3 SMA: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen nusinersen vs best ondersteunende zorg (gebaseerd op PSA met 1000 simulaties van 1000 patiënten).

Scenarioanalyses (2/3)
Op de volgende pagina's staan alle resultaten van de scenarioanalyses. De twee scenario's die de ICER het meest doen stijgen (tot boven de 2 miljoen per QALY) zijn het aanhouden van een tijdshorizon van 20 jaar en het scenario waarbij ervan uitgegaan wordt dat er na het einde van de studieduur (CHERISH: 15 maanden) geen verbetering meer optreedt.

Er zijn enkele scenario's die de ICER ook lager laten uitkomen. De volgende scenario's zorgen ervoor dat de ICER van € 1.059.269/QALY ongeveer halveert: aanhouden van utiliteiten van ALS of Duchenne, uitgaan van de overleving van de algehele bevolking in gezondheidstoestanden horende bij type 3 SMA, uitgaan van geen plateau, of een 'verlaat' plateau na 5 jaar (voor alle gezondheidstoestanden). Tot slot duikt de ICER onder de €300.000/QALY wanneer de EQ-5D utiliteiten van de vignet studie worden aangehouden.

Tabel 24: Model type 2/3 SMA: Resultaten van de scenarioanalyses

Parameter	Base Case	Scenario Analysis	Δ Cost (€)	Δ QALY	ICER
Base case results			3.739.196	3,53	1.059.269
Time horizon	80 years	60 years	3.725.559	3,38	1.102.580
		40 years	3.538.193	2,54	1.391.728
		20 years	2.802.400	1,28	2.190.206
Discount rates	4.0% and 1.5% per annum for costs and outcomes	0% for costs, 0% for outcomes	7.310.732	5,58	1.310.877
		3% for costs, 3% for outcomes	4.272.713	2,4	1.782.479
Perspective	Societal (direct + nonhealth care costs)	Health care payer (direct costs)	4.000.624	3,53	1.133.328
Survival function fitted to Zerres et al. (1997) data	Flexible-spline–based Weibull (2 knots)	Gompertz	3.726.871	3,46	1.078.551
		Weibull	3.746.269	3,53	1.060.330
Treatment stopping rule	Dependent on health state and scoliosis surgery: Sits without support but does not roll Month after which patients discontinue treatment: 15	Month after which patients discontinue treatment: 36	3.788.257	3,53	1.073.167
	Percentage of patients that discontinue after scoliosis surgery: 20%	Percentage of patients that discontinue after scoliosis surgery: 100%	2.073.650	2,25	919.677
	Year after which patients have scoliosis surgery in the nusinersen arm (nonambulant/ambulant): 8.6/12.9	Year after which patients have scoliosis surgery in the nusinersen arm (nonambulant/ambulant): 12/15	3.815.566	3,55	1.074.543
Treatment effect after trial follow-up	No treatment effect: apply HR = 1.0 after trial follow-up	Taper the HR = 0.90 over a defined period: 70 months	3.739.921	3,53	1.058.587
		Apply in-trial HR indefinitely (HR = 0.90)	3.811.493	3,96	963.622

Apply general population mortality rates to patients in motor milestones characteristic of SMA Type III patients	Apply (factor = 0.5)	Not apply (factor = 0.0)	3.497.762	1,84	1.903.955
		Apply (factor = 1.0)	4.169.756	7,44	560.750
Age-specific mortality: increased risk for SMA patients	HR for SMA vs. general population = 26.4	No increased risk vs. general population (HR = 1.00)	3.751.464	3,65	1.027.260
Disease-progression probabilities	Mean monthly rate of HFMSE decline: RWC: 0.11	Mean monthly rate of HFMSE decline: RWC: 0.05 (natural history from Kaufmann et al. [2012])	3.776.857	3,56	1.061.718
	Mean monthly rate of HFMSE increase: nusinersen: 0.56	Mean monthly rate of HFMSE increase: nusinersen: 0.14 (75% decrease)	3.670.083	1,89	1.942.612
		Mean monthly rate of HFMSE increase: nusinersen: 0.28 (50% decrease)	3.720.728	2,46	1.513.007
		Mean monthly rate of HFMSE increase: nusinersen: 0.42 (25% decrease)	3.736.615	3	1.243.700
		Mean monthly rate of HFMSE increase: nusinersen: 0.70 (25% increase)	3.735.832	4,03	926.381
		Mean monthly rate of HFMSE increase: nusinersen: 0.84 (50% increase)	3.729.624	4,51	827.613
		Mean monthly rate of HFMSE increase: nusinersen: 0.98 (75% increase)	3.722.143	4,94	752.805
Drug-administration costs	Length of inpatient stay (days): 1 day (80% of inpatient administrations)	Length of inpatient stay (days): 2 days (80% of inpatient administrations)	3.776.861	3,53	1.069.939

Health-state costs	Use cost estimates from published sources: Klug et al. (2016)	Only cost major clinical events	3.814.169	3,53	1.080.508
	Estimated by Klug et al. (2016)	Estimated by Bastida et al. (2016)	3.809.072	3,53	1.079.064
		Estimated by Klug et al. (2016)—excluding costs of house and car modifications	3.758.109	3,53	1.064.627
		Resource use based on Dutch clinical expert opinion and costs from recognized Dutch sources	3.333.986	3,53	944.478
	Cost varies with motor milestones	Cost does not vary with motor milestones	4.144.704	3,53	1.174.145
	Use cost estimates from published sources: Klug et al. (2016)	Klug et al. (2016) – only include lost productivity of patients	3.845.826	3,53	1.089.476
		Klug et al. (2016) for respiratory, gastrointestinal, and nutritional care and Dutch estimates for orthopedic care	3.515.280	3,53	995.836
	Ratio of ventilation use:0.66; Ratio of hospitalizations: 0.76	Ratio of ventilation use:1.00; Ratio of hospitalizations: 1.00	3.776.848	3,53	1.069.936
Utilities	QALY (patients only)	QALY (patients and caregivers)	3.739.196	5,17	723.058
	Mapping study: CHERISH PedsQL to EQ-5D	"Stands unaided" health states (0.807)	3.739.196	3,53	1.058.455
		Bastida et al. (2016): Health Utility Index measure for all SMA types in the UK	3.739.196	4,71	793.688
		Bastida et al. (2016): Health Utility Index measure for each type of SMA in the UK	3.739.196	5,37	696.443
		Bastida et al. (2016): EQ-5D visual analog scale for each type of SMA in the UK	3.739.196	2,41	1.551.021

		Clinical experts: PedsQL mapping (<25 months subgroup)	3.739.196	4,56	820.391
		ALS utilities Sits does not roll = 0.37 Sits and rolls, Sits and crawls = 0.51 Stands/Walks with assistance = 0.63 Stands unaided, Walks unaided = 0.74	3.739.196	6,67	560.572
		DMD utilities Sits does not roll = 0.146 Sits and rolls, Sits and crawls = 0.224 Stands/Walks with assistance = 0.607 Stands unaided, Walks unaided = 0.699	3.739.196	8,11	461.128
		Clinical experts: EQ-5D (youth version) vignette study	3.739.196	12,62	296.276
Improvement plateau	Month/% reaching improvement plateau: Sits without support but does not rolls: 24/50% Sits and rolls independently: 24/50% Sits and crawls with hands and knees: 24/100% Stands/Walks with assistance: 36/100% Stands unaided: 60/50% Walks unaided: 60/10% Worsening: 7%	Month/% reaching improvement plateau: Stands unaided: 60/0% Walks unaided: 60/0% Worsening: 100%	3.413.023	3,42	997.652
		Percentage reaching improvement plateau 100% (all health states)	3.585.347	2,91	1.230.060
		Month reaching improvement plateau: 60/50% (all health states); 0% worsening	3.746.782	6,27	597.552
		Month reaching improvement plateau: 60/100% (all health states); 7% worsening	3.725.055	4,27	871.795

		Month reaching improvement plateau: 36/100% (all health states); 7% worsening	3.684.803	2,8	1.314.743
		Stands/Walks with assistance: 60/50%	3.726.724	4,08	913.879
		Worsening: 100%	3.399.661	3,06	1.109.622
		Worst case scenario no improvement after follow-up (15/100%)	3.440.230	1,21	2.839.768
		Do not apply an improvement plateau (all patients still on treatment keep improving)	3.745.187	6,44	581.750
		Month reaching improvement plateau: 60/50% (all health states); 7% worsening	3.746.587	6,24	600.658
Transition probabilities after trial follow-up – Nusinersen	From Sits and crawls to Stands/Walks with assistance = 27%; From Stands/Walks with assistance to Stands unaided = 27%	From Sits and crawls to Stands/Walks with assistance = 100%; From Stands/Walks with assistance to Stands unaided = 100%	3.689.376	5,24	703.966
Transition probabilities after trial follow-up – RWC	From Stands/Walks with assistance to Sits and crawls = 5%; From Stands unaided to Stands/Walks with assistance = 5%	From Stands/Walks with assistance to Sits and crawls = 75%; From Stands unaided to Stands/Walks with assistance = 21%	3.717.144	3,39	1.097.189
Treatment stopping rule	Dependent on health state and scoliosis surgery: Sits without support but does not roll.	0% of patients stop treatment dependent on health state	4.241.539	3,68	1.153.184
		0% of patients stop treatment due to scoliosis surgery	4.210.494	3,68	1.142.707
		0% of patients stop treatment dependent on health state or scoliosis surgery	4.748.985	3,83	1.240.879

Scoliosis surgery	Fixed percentage (57%) to patients without scoliosis surgery after year 8.6 and 12.9 for Type II and Type III patients, respectively.	Fixed percentage (57%) at year 8.6 and 12.9 for Type II and Type III patients, respectively.	3.940.927	3,61	1.091.269
Maintenance dose	Once every 4 months	Once every 6 months	2.478.127	3,59	689.869

4 Discussie en Conclusies

Het Zorginstituut heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

De analyse techniek

- Er is op dit moment onvoldoende reden om aan te nemen dat patiënten vrijwillig zullen stoppen met de behandeling bij weinig of zelfs geen effect van de behandeling. Bovendien lijken patiënten met de huidige scoliose operatietechnieken niet meer te hoeven stoppen met het gebruik van nusinersen (er wordt nu vanuit gegaan dat toch 20% de behandeling staakt).
- De aanvrager heeft een soort plateaufase in de modellen gebouwd. De invulling hiervan is slecht onderbouwd. Het Zorginstituut vraagt zich af of de plateaumomenten niet pas erg laat in het model zijn ingebouwd. Zoals uit de resultaten blijkt bereikt een groot deel van de patiënten al 'hoge gezondheidstoestanden' voordat het plateau in werking treedt.

De inputgegevens

- Een groot deel van de patiënten (ruim 1/3) leert in beide modellen (zelfstandig of met hulp) lopen. Aangezien er maar data zijn van 1 of 2 patiënten die dankzij nusinersen hebben leren lopen, zijn deze langetermijneffecten enorm onzeker. Het Zorginstituut is van mening dat de aanvrager de langetermijneffecten erg optimistisch heeft ingeschat.
- De utiliteiten zijn vastgesteld door PedsQL scores te 'mappen' naar EQ-5D scores. Deze mapping-methode is een ondergeschikte methode ten opzichte van meer gevalideerde methoden zoals de EQ-5D-3L (direct gemeten), SF-6D, HUI of domein- of ziektespecifieke QALY vragenlijsten. Bovendien is de gebruikte mapping-methode niet gevalideerd voor de huidige patiëntenpopulatie. In scenario-analyses worden ook andere methoden onderzocht. Deze verschillende manieren om de utiliteiten te bepalen leveren zeer uiteenlopende resultaten op. Dit maakt het kwaliteit van leven aspect in de modellen erg onzeker.
- Er zijn grote verschillen in de jaarlijkse uitgaven per type SMA wanneer gekeken wordt naar verschillende methoden om deze vast te stellen (Klug. vs. Bastida vs. Nederlandse klinische experts). Dit maakt dit onderwerp een onzekere factor in het model.

Validatie en gevoeligheidsanalyses

- De aanvrager heeft de externe validiteit alleen beperkt onderzocht voor de gehele intention to treat (ITT) populatie (niet de subgroepen), en met een oude versie van het model.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van nusinersen bij de behandeling van SMA van voldoende methodologische kwaliteit is. Wel bestaat er nog steeds veel onzekerheid rondom de berekende ICERs. Deze hebben met name betrekking op de langetermijneffecten van nusinersen, de utiliteiten en de kostenschattingen. De aanvrager rapporteert ICERs van €502.289/QALY voor SMA type 1 en €1.059.269/QALY voor SMA type 2/3. Hierbij moet opgemerkt worden dat de huidige modellen alleen de kosteneffectiviteit inschatten van specifieke subgroepen van type 1, 2 en 3 SMA patiënten met een relatief korte ziekteduur (deze komen

overeen met het 'geoptimaliseerde populatie scenario' in de budget impact analyse). Derhalve sluiten de modellen op dit moment niet goed aan bij de conclusie omtrent de therapeutische meerwaarde. Er kan gesteld worden dat de geschatte ICERs een ondergrens aangeven van de kosteneffectiviteit (het meest gunstige scenario). Voor de patiënten met een langere ziekteduur zal de ICER naar verwachting hoger uitvallen. Het Zorginstituut schat in dat de ICER die hoort bij de gehele groep van type 1 SMA patiënten waarvoor een meerwaarde is vastgesteld ongeveer uitkomt rond de €600.000/QALY. Voor de gehele groep van type 2/3 SMA patiënten waarvoor een meerwaarde is vastgesteld zal de ICER ongeveer uitkomen rond de €1.700.000/QALY. Hierbij kan nog opgemerkt worden dat deze laatste analyse voornamelijk is uitgevoerd op type 2 patiënten en de resultaten met betrekking tot type 3 patiënten nog onzekerder (en mogelijk minder kosteneffectief) zijn. Samenvattend kan er geconcludeerd worden dat de kans 0% is dat nusinersen bij een referentiewaarde van €80.000/QALY kosteneffectief is (dit geldt voor type 1, 2 en 3 SMA).

Door eventuele prijsdalingen van nusinersen kan de kosteneffectiviteit gunstiger uitvallen. Zoals hierboven reeds staat aangegeven toont het model voor type 1 patiënten aan dat patiënten door de inzet van nusinersen enkele jaren langer leven. In deze gewonnen levensjaren krijgen de patiënten naast nusinersen ook nog standaardzorg. Omdat het hier gaat om een ernstige aandoening zijn de kosten voor deze standaardzorg hoog (vb. kosten voor ademhalingsondersteuning of ziekenhuisopnames). Dit betekent dat zelfs wanneer nusinersen om niet ter beschikking wordt gesteld de ICER uitkomt op ongeveer €90.000/QALY. Voor het model voor type 2/3 patiënten ligt dit anders omdat hier de nusinersen groep en de controlegroep ongeveer even lang standaardzorg krijgen. Voor dit model kan vastgesteld worden dat wanneer de prijs van nusinersen met ruim 85% daalt, de ICER onder de grens van €80.000/QALY zal vallen.

5 Literatuur

1 Kosteneffectiviteit in de praktijk. Rapport van het Zorginstituut, 26 juni 2015.
2 EMA. SPC nusinersen. 2017.
3 scopingsbijeenkomst 11 april 2017.
4 European Public Assessment Report (EPAR) nusinersen (Spinraza)
5 Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2017;377:1723-32.
6 Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. Lancet. 2016;388(10063):3017-3026. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31408-8. Supplement to: Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset
7 Zie http://www.who.int/childgrowth/standards/motor_milestones/en/ voor de WHO motor milestones.
8 Wadman RI, Stam M, Gijzen M et al. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrohpy types 0-4. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; 88: 365-7.
9 Clinical study report van de CHERISH studie: ISIS 396443-CS3B
10 Zerres K & Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. Arch Neurol 1995;52:518-23.
11 Clinical study report van de CHERISH studie: ISIS 396443-CS4.
12 Khan KA, Petrou S, Rivero-Arias O, et al. Mapping EQ-5D utility scores from the PedsQL™ generic core scales. Pharmacoeconomics 2014;32(7):693-706.
13 Versteegh MM, Vermeulen KM, Evers SM, de Wit GA, Prenger R, Stolk EA. Dutch tariff for the five-level version of EQ-5D. Value in health. 2016 Jun 30;19(4):343-52.
14 Klug, C., Schreiber-Katz, O. , Thiele, S., et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. Orphanet J Rare Dis 2016;11(1):58.
15 Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg.
16 OpenDIS data 2016, Nederlandse Zorgautoriteit.
17 Centraal Bureau voor de Statistiek. Zie: http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=37360ned&D1=0&D2=12&D3=a&D4=l&HDR=G1%2cT%2cG3&STB=G2&P=T&VW=D.
18 Gregoretti C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. Pediatrics 2013;131(5):e1509-14
19 Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, et al. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. J Pediatr 2013;162(1):155-9.
20 Ge X, Bai J, Lu Y, et al. The natural history of infant spinal muscular atrophy in China: a study of 237 patients. J Child Neurol 2012;27(4):471-7.
21 Oskoui M, Levy G, Garland CJ, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. Neurology 2007;69:1931-6.
22 Mannaa MM, Kalra M, Wong B, et al. Survival probabilities of patients with childhood spinal muscle atrophy. J Clin Neuromuscular Disorders 2009;10:85-9.
23 Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Forrest E, et al. A collaborative study

on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (Type II and III SMA): 569 patients. J Neurol Sci 1997;146:67-72.
24 Briggs, A., Nixon, R., Dixon, S., et al. (2005). Parametric modelling of cost data: some simulation evidence. *Health economics*, *14*(4), 421-428.

6 Bijlagen

Tabel bijlage 1: model type 1 SMA: parameters in de univariate gevoeligheidsanalyse

Parameter	**base case**	**lowe bound**	**upper bound**
Time horizon (years)	40	30	50
Discounting : Costs	0,04	0	0,08
Discounting : Outcomes	0,015	0	0,03
Mean age (months)	4,404903	3,980445	4,82936
Percentage of cohort = female	0,480769	0,360577	0,600962
Month after which patients discontinue treatment	13	13	24
Month after which patients discontinue treatment	13	13	24
Percentage of patients that discontinue treatment	0	0	0
Percentage of patients that discontinue after scoliosis surgery	0,2	0,15	0,25
In trial HR (Nusinersen vs. Sham) - OS indirect comparison	0,219	0,0557	0,8622
End of trial (months)	13	13	16,25
HR at the end of trial	0,219	0,0557	0,8622
Taper period (months)	50	37,5	62,5
HR at the end of the taper	1	1	1
HR at the end of trial - patients that do not discontinue	0,219	0,0557	0,8622
Taper period (months) - patients that do not discontinue	12	9	15
HR at the end of the taper - patients that do not discontinue	1	1	1
Factor to adjust type II mortality risk	0,5	0,375	0,625
Month after patients still on treatment stop improving - no milestones	14	14	17,5
Month after patients still on treatment stop improving - mild milestones	14	14	17,5
Month after patients still on treatment stop improving - moderate milestones	14	14	17,5
Month after patients still on treatment stop improving - sits without support	24	18	30
Month after patients still on treatment stop improving - stands with assistance	24	18	30
Month after patients still on treatment stop improving - walks with assistance	36	27	45
Month after patients still on treatment stop improving - stands/walks unaided	60	45	75
Percentage patients still who stop improving - no milestones	0,5	0,375	0,625
Percentage patients still who stop improving - mild milestones	0,5	0,375	0,625
Percentage patients still who stop improving - moderate milestones	0,5	0,375	0,625
Percentage patients still who stop improving - sits without support	1	0,75	1
Percentage patients still who stop improving - stands with assistance	1	0,75	1

Percentage patients still who stop improving - walks with assistance	1	0,75	1
Percentage patients still who stop improving - stands/walks unaided	0,5	0,375	0,625
Percentage patients getting worse after reaching improvement plateau	0,08046	0,03	0,100575
Mean monthly rate of CHOP-INTEND increase - Nusinersen	1,538333	1,219833	1,856833
Mean monthly rate of CHOP-INTEND decline - RWC	1,872	1,387967	2,357767
Nusinersen Vial price: 5 mL at 2.4 mg/mL	83300	62475	104125
Length of inpatient stay (days) - administration	1	0,75	1,25
Percentage patients having Inpatient administration (19 years and over)	0,5	0,375	1
Percentage patients having Inpatient administration (between 13 and 18 years)	0,7	0,525	1
Percentage patients having Inpatient administration (between 6 and 12 years)	0,9	0,675	1
Percentage patients having Inpatient administration (5 years and under)	1	0,75	1
Lumbar puncture inpatient admin. cost (19 years and over)	1005,592	754,1941	1256,99
Lumbar puncture inpatient admin. cost (between 13 and 18 years)	1005,592	754,1941	1256,99
Lumbar puncture inpatient admin. cost (between 6 and 12 years)	1005,592	754,1941	1256,99
Lumbar puncture inpatient admin. cost (5 years and under)	1005,592	754,1941	1256,99
Lumbar puncture outpatient admin. cost (19 years and over)	282,9416	212,2062	353,6771
Lumbar puncture outpatient admin. cost (between 13 and 18 years)	282,9416	212,2062	353,6771
Lumbar puncture outpatient admin. cost (between 6 and 12 years)	282,9416	212,2062	353,6771
Lumbar puncture outpatient admin. cost (5 years and under)	282,9416	212,2062	353,6771
Transport cost per administration visit	31,70792	23,78094	39,6349
Informal care cost per administration visit	0	0	0
Other out-of-pocket cost per administration visit	0	0	0
Lost productivity cost per administration visit	284,992	213,744	356,2399
Starting working age (years)	21,3	15,975	26,625
Percentage of patients with SMA Type I working	0	0	0
Percentage of parents of patients with SMA Type I working	0,45	0,3375	0,5625
Cost (€)/year of permanent ventilation	34305,45	25729,09	42881,81
Gastrostomy cost (€) per year	9477,22	7107,915	11846,53
% patients having Gastrostomy - Nusinersen	0,466667	0,35	0,583333
% patients having Gastrostomy - RWC	0,466667	0,35	0,583333
Scoliosis surgery Cost (€)	37198,33	27898,75	46497,91
% patients having scoliosis surgery - Nusinersen	0	0	0
% patients having scoliosis surgery - RWC	0	0	0
Year after which patients have scoliosis surgery (non-ambulant) - Nusinersen	8,6	6,45	10,75
Year after which patients have scoliosis surgery (non-ambulant) - RWC	8,6	6,45	10,75
Year after which patients have scoliosis surgery (ambulant) - Nusinersen	12,9	9,675	16,125
Year after which patients have scoliosis surgery (ambulant) - RWC	12,9	9,675	16,125
Ratio ventilation use (Nusinersen vs. RWC)	0,66	0,322	1,368
Ratio hospitalizations (Nusinersen vs. RWC)	0,759	0,548	1,051
Adjustment factor non-healthcare costs	1	0,75	1,25

Respiratory care Cost -Type I: Nusinersen	36158,9	27119,17	45198,62
Gastrointestinal care Cost -Type I: Nusinersen	3536,452	2652,339	4420,565
Nutritional care Cost -Type I: Nusinersen	3831,926	2873,945	4789,908
Orthopaedic care Cost -Type I: Nusinersen	4172,632	3129,474	5215,791
Respiratory care Cost -Type I: RWC	48345,08	36258,81	60431,35
Gastrointestinal care Cost -Type I: RWC	4128,882	3096,662	5161,103
Nutritional care Cost -Type I: RWC	3843,038	2882,279	4803,798
Orthopaedic care Cost -Type I: RWC	4885,923	3664,442	6107,403
Transport health state cost -Type I: Nusinersen	2335,541	1751,656	2919,426
Informal care health state cost -Type I: Nusinersen	35622,65	26716,99	44528,31
Other out-of-pocket health state cost -Type I: Nusinersen	14081,01	10560,76	17601,26
Lost productivity health state cost -Type I: Nusinersen	15764,9	11823,68	19706,13
Transport health state cost -Type I: RWC	2335,541	1751,656	2919,426
Informal care health state cost -Type I: RWC	35622,65	26716,99	44528,31
Other out-of-pocket health state cost -Type I: RWC	14081,01	10560,76	17601,26
Lost productivity health state cost -Type I: RWC	15764,9	11823,68	19706,13
Respiratory care Cost -Type II: Nusinersen	7606,69	5705,017	9508,362
Gastrointestinal care Cost -Type II: Nusinersen	1569,798	1177,348	1962,247
Nutritional care Cost -Type II: Nusinersen	1543,027	1157,27	1928,784
Orthopaedic care Cost -Type II: Nusinersen	3545,408	2659,056	4431,76
Respiratory care Cost -Type II: RWC	10130,01	7597,511	12662,52
Gastrointestinal care Cost -Type II: RWC	1663,339	1247,504	2079,174
Nutritional care Cost -Type II: RWC	1552,435	1164,326	1940,543
Orthopaedic care Cost -Type II: RWC	4036,375	3027,281	5045,469
Transport health state cost -Type II: Nusinersen	2303,919	1727,939	2879,898
Informal care health state cost -Type II: Nusinersen	32267,29	24200,46	40334,11
Other out-of-pocket health state cost -Type II: Nusinersen	32816,16	24612,12	41020,2
Lost productivity health state cost -Type II: Nusinersen	40713,86	30535,39	50892,32
Transport health state cost -Type II: RWC	2303,919	1727,939	2879,898
Informal care health state cost -Type II: RWC	32267,29	24200,46	40334,11
Other out-of-pocket health state cost -Type II: RWC	32816,16	24612,12	41020,2
Lost productivity health state cost -Type II: RWC	40713,86	30535,39	50892,32
Respiratory care Cost -Type III: Nusinersen	3899,501	2924,626	4874,377
Gastrointestinal care Cost -Type III: Nusinersen	1190,197	892,6475	1487,746
Nutritional care Cost -Type III: Nusinersen	1126,15	844,6128	1407,688
Orthopaedic care Cost -Type III: Nusinersen	2567,517	1925,637	3209,396
Respiratory care Cost -Type III: RWC	5044,001	3783,001	6305,001
Gastrointestinal care Cost -Type III: RWC	1242,727	932,0452	1553,409
Nutritional care Cost -Type III: RWC	1132,726	849,5446	1415,908
Orthopaedic care Cost -Type III: RWC	2896,229	2172,172	3620,286
Transport health state cost -Type III: Nusinersen	3866,969	2900,227	4833,712
Informal care health state cost -Type III: Nusinersen	14571,16	10928,37	18213,95
Other out-of-pocket health state cost -Type III: Nusinersen	12592,5	9444,373	15740,62

Lost productivity health state cost -Type III: Nusinersen	28348,36	21261,27	35435,46
Transport health state cost -Type III: RWC	3866,969	2900,227	4833,712
Informal care health state cost -Type III: RWC	14571,16	10928,37	18213,95
Other out-of-pocket health state cost -Type III: RWC	12592,5	9444,373	15740,62
Lost productivity health state cost -Type III: RWC	28348,36	21261,27	35435,46
End of life cost (last three months of life)	4886,894	3665,171	6108,618
Patient Utility: No Milestones	0,733492	0,713527	0,753457
Patient Utility: Mild Milestones	0,733492	0,713527	0,753457
Patient Utility: Moderate Milestones	0,733492	0,713527	0,753457
Patient Utility: Sits without support	0,751922	0,721061	0,782783
Patient Utility: Stands with assistance	0,807149	0,771205	0,843093
Patient Utility: Walks with assistance	0,807149	0,771205	0,843093
Patient Utility: Stands/Walks unaided	0,877559	0,8213	0,933817
Caregiver Utility: No Milestones	0,845	0,63375	1
Caregiver Utility: Mild Milestones	0,845	0,63375	1
Caregiver Utility: Moderate	0,845	0,63375	1
Caregiver Utility: Sits without support	0,845	0,63375	1
Caregiver Utility: Stands with assistance	0,845	0,63375	1
Caregiver Utility: Walks with assistance	0,845	0,63375	1
Caregiver Utility: Stands/Walks unaided	0,845	0,63375	1
HR death SMA type I vs Gen Pop	557,9	1	557,9
HR death SMA type II vs Gen Pop	26,41	1	26,41

Tabel bijlage 2: model type 2/3 SMA: parameters in de univariate gevoeligheidsanalyse

Parameter	**base case**	**lowe bound**	**upper bound**
Time horizon (years)	80	60	100
Discounting : Costs	0,04	0	0,08
Discounting : Outcomes	0,015	0	0,03
Mean age (months)	25,14286	24,04261	26,243108
Percentage of cohort = female	0,47619	0,357143	0,5952381
Month after which patients discontinue treatment - independent health state	20	15	24
Month after which patients discontinue treatment	15	15	24
Percentage of patients that discontinue treatment	0	0	0
Percentage of patients that discontinue after scoliosis surgery	0,2	0,15	0,25
In trial HR (Nusinersen vs. Sham) - OS indirect comparison	1	0,75	1,25
End of trial (months)	15	15	18,75
HR at the end of trial	1	0,75	1,25
Taper period (months)	70	52,5	87,5
HR at the end of the taper	1	0,75	1,25
HR at the end of trial - patients that do not discontinue	1	0,75	1,25
Taper period (months) - patients that do not discontinue	70	52,5	87,5

HR at the end of the taper - patients that do not discontinue	1	0,75	1,25
Factor to adjust type III mortality risk	0,5	0,375	0,625
Month after patients still on treatment stop improving - sits but does not roll	24	18	30
Month after patients still on treatment stop improving - sits and rolls	24	18	30
Month after patients still on treatment stop improving - sits and crawls	24	18	30
Month after patients still on treatment stop improving - stands/walks with assistance	36	27	45
Month after patients still on treatment stop improving - stands unaided	60	45	75
Month after patients still on treatment stop improving - walks unaided	60	45	75
Percentage patients still who stop improving - sits but does not roll	0,5	0,375	0,625
Percentage patients still who stop improving - sits and rolls	0,5	0,375	0,625
Percentage patients still who stop improving - sits and crawls	1	0,75	1
Percentage patients still who stop improving - stands/walks with assistance	1	0,75	1
Percentage patients still who stop improving - stands unaided	0,5	0,375	0,625
Percentage patients still who stop improving - walks unaided	0,1	0,075	0,125
Percentage patients getting worse after reaching improvement plateau	0,072917	0,02	0,23
Mean monthly rate of HFMSE increase - Nusinersen	0,56	0,426667	0,6933333
Mean monthly rate of HFMSE decline - RWC	0,106667	0,253333	0
Nusinersen Vial price: 5 mL at 2.4 mg/mL	83300	62475	104125
Length of inpatient stay (days) - administration	1	0,75	1,25
Percentage patients having Inpatient administration (19 years and over)	0,5	0,375	1
Percentage patients having Inpatient administration (between 13 and 18 years)	0,7	0,525	1
Percentage patients having Inpatient administration (between 6 and 12 years)	0,9	0,675	1
Percentage patients having Inpatient administration (5 years and under)	1	0,75	1
Lumbar puncture inpatient admin. cost (19 years and over)	1005,592	754,1941	1256,9901
Lumbar puncture inpatient admin. cost (between 13 and 18 years)	1005,592	754,1941	1256,9901
Lumbar puncture inpatient admin. cost (between 6 and 12 years)	1005,592	754,1941	1256,9901
Lumbar puncture inpatient admin. cost (5 years and under)	1005,592	754,1941	1256,9901
Lumbar puncture outpatient admin. cost (19 years and over)	282,9416	212,2062	353,67706
Lumbar puncture outpatient admin. cost (between 13 and 18 years)	282,9416	212,2062	353,67706
Lumbar puncture outpatient admin. cost (between 6 and 12 years)	282,9416	212,2062	353,67706
Lumbar puncture outpatient admin. cost (5 years and under)	282,9416	212,2062	353,67706
Transport cost per administration visit	31,70792	23,78094	39,634897
Informal care cost per administration visit	0	0	0
Other out-of-pocket cost per administration visit	0	0	0
Lost productivity cost per administration visit	284,992	213,744	356,23994
Starting working age (years)	21,3	15,975	26,625
End working age (years)	65	48,75	81,25
Percentage of patients with SMA Type II working	0,38	0,285	0,475
Percentage of parents of patients with SMA Type II working	0,64	0,48	0,8
Cost (€)/year of permanent ventilation	26132,94	19599,71	32666,177

% patients having Permanent Ventilation - Nusinersen	0,034483	0,025862	0,0431034
% patients having Permanent Ventilation - Sham	0,034483	0,025862	0,0431034
Gastrostomy cost (€) per year	9477,22	7107,915	11846,525
% patients having Gastrostomy - Nusinersen	0,1	0,075	0,125
% patients having Gastrostomy - RWC	0,1	0,075	0,125
Scoliosis surgery Cost (€)	37198,33	27898,75	46497,913
% patients having scoliosis surgery - Nusinersen	0,574713	0,431034	0,7183908
% patients having scoliosis surgery - RWC	0,574713	0,431034	0,7183908
Year after which patients have scoliosis surgery (non-ambulant) - Nusinersen	8,6	6,45	10,75
Year after which patients have scoliosis surgery (non-ambulant) - RWC	8,6	6,45	10,75
Year after which patients have scoliosis surgery (ambulant) - Nusinersen	12,9	9,675	16,125
Year after which patients have scoliosis surgery (ambulant) - RWC	12,9	9,675	16,125
Ratio ventilation use (Nusinersen vs. RWC)	0,66	0,322	1,368
Ratio hospitalizations (Nusinersen vs. RWC)	0,759	0,548	1,051
Adjustment factor non-healthcare costs	1	0,75	1,25
Respiratory care Cost -Type II: Nusinersen	7606,69	5705,017	9508,3621
Gastrointestinal care Cost -Type II: Nusinersen	1569,798	1177,348	1962,2474
Nutritional care Cost -Type II: Nusinersen	1543,027	1157,27	1928,7837
Orthopaedic care Cost -Type II: Nusinersen	3545,408	2659,056	4431,7603
Respiratory care Cost -Type II: RWC	10130,01	7597,511	12662,518
Gastrointestinal care Cost -Type II: RWC	1663,339	1247,504	2079,1737
Nutritional care Cost -Type II: RWC	1552,435	1164,326	1940,5433
Orthopaedic care Cost -Type II: RWC	4036,375	3027,281	5045,4691
Transport health state cost -Type II: Nusinersen	2303,919	1727,939	2879,8984
Informal care health state cost -Type II: Nusinersen	32267,29	24200,46	40334,107
Other out-of-pocket health state cost -Type II: Nusinersen	32816,16	24612,12	41020,2
Lost productivity health state cost -Type II: Nusinersen	40713,86	30535,39	50892,323
Transport health state cost -Type II: RWC	2303,919	1727,939	2879,8984
Informal care health state cost -Type II: RWC	32267,29	24200,46	40334,107
Other out-of-pocket health state cost -Type II: RWC	32816,16	24612,12	41020,2
Lost productivity health state cost -Type II: RWC	40713,86	30535,39	50892,323
Respiratory care Cost -Type III: Nusinersen	3899,501	2924,626	4874,3767
Gastrointestinal care Cost -Type III: Nusinersen	1190,197	892,6475	1487,7458
Nutritional care Cost -Type III: Nusinersen	1126,15	844,6128	1407,688
Orthopaedic care Cost -Type III: Nusinersen	2567,517	1925,637	3209,3956
Respiratory care Cost -Type III: RWC	5044,001	3783,001	6305,0011
Gastrointestinal care Cost -Type III: RWC	1242,727	932,0452	1553,4087
Nutritional care Cost -Type III: RWC	1132,726	849,5446	1415,9077
Orthopaedic care Cost -Type III: RWC	2896,229	2172,172	3620,2864
Transport health state cost -Type III: Nusinersen	3866,969	2900,227	4833,7119
Informal care health state cost -Type III: Nusinersen	14571,16	10928,37	18213,946
Other out-of-pocket health state cost -Type III: Nusinersen	12592,5	9444,373	15740,621

Lost productivity health state cost -Type III: Nusinersen	28348,36	21261,27	35435,456
Transport health state cost -Type III: RWC	3866,969	2900,227	4833,7119
Informal care health state cost -Type III: RWC	14571,16	10928,37	18213,946
Other out-of-pocket health state cost -Type III: RWC	12592,5	9444,373	15740,621
Lost productivity health state cost -Type III: RWC	28348,36	21261,27	35435,456
End of life cost (last three months of life)	8176,399	6132,299	10220,498
Patient Utility: Sits without support but does not roll	0,733492	0,713527	0,7534567
Patient Utility: Sits and rolls independently	0,751922	0,721061	0,7827828
Patient Utility: Sits and crawls with hands and knees	0,779603	0,745515	0,8136921
Patient Utility: Stands/Walks with assistance	0,807149	0,771205	0,8430926
Patient Utility: Stands unaided	0,804756	0,75463	0,8548824
Patient Utility: Walks unaided	0,877559	0,8213	0,933817
Caregiver Utility: Sits without support but does not roll	0,845	0,63375	1
Caregiver Utility: Sits and rolls independently	0,845	0,63375	1
Caregiver Utility: Sits and crawls with hands and knees	0,845	0,63375	1
Caregiver Utility: Stands/Walks with assistance	0,845	0,63375	1
Caregiver Utility: Stands unaided	0,845	0,63375	1
Caregiver Utility: Walks unaided	0,845	0,63375	1
HR death SMA type II vs Gen Pop	26,41	1	26,41

Tabel bijlage 3: model type 1 SMA: parameters in de base case en de probabilistische gevoeligheidsanalyse

Variable	**Value**	**Measurement of Uncertainty (Distribution)**	**Reference, and Corresponding Section in This Report**
Discount rate: costs	4,0%	N/A	ZiN (2016a)
Discount rate: outcomes	1,5%	N/A	ZiN (2016a)
Mean age (months)	4,4	SE = 0,21 (normal)	Biogen Idec data on file (2017d)
Percentage female	48%	n/N = 25/52 (beta)	Biogen Idec data on file (2017d)
OS: up to the end-of-trial follow-up	Kaplan-Meier ≤ 12 weeks' disease duration	Greenwoods SEa	Biogen Idec data on file (2017d); Section 11.2
OS prediction after end-of-trial follow-up for real-world care arm	Flexible spline-based Weibull (2 knots) fitted to Kaplan-Meier from Zerres and Rudnik-Schoneborn (1995)	Variance-covariance matrix (Cholesky decomposition)	Biogen Idec data on file (2017a); Section 11.3
Age-specific mortality rate	Dutch general population mortality rates by age and sex	N/Ab	Centraal Bureau voor de Statistiek (2017) Section 11.4
Age-specific mortality, HR for SMA Type I vs. general population (after end of external data follow-up)	557,9	SE = 55,79 (normal)c	Assumption; Section 11.4
SMA Type II-specific mortality	Flexible spline-based Weibull (2 knots) fitted to Kaplan-Meier from Zerres et al. (1997)	Variance-covariance matrix (Cholesky decomposition)	Biogen Idec data on file (2017a); Section 11.3
Factor to adjust SMA Type II mortality risk	0,5	Fixed	Assumption
Treatment effect after trial follow-up		Section 11.3	
Hazard ratio at the end-of-trial follow-up for	0,22	95% CI (0,06-0,86) (normal)	Biogen Idec data on file (2017d)

subgroup 'disease duration ≤ 12 weeks'			
Taper period	50 months	Fixed	Assumption based on CS3A data (Biogen Idec data on file, 2016b); Biogen Idec data on file (2017a)
Hazard ratio at the end of the taper	1,00	Fixed	Assumption
Treatment discontinuation rule	Dependent on health state (No Milestones) and scoliosis surgery	N/A	Assumption
Month after which patients discontinue treatment from the Worsened health state	13	Fixed	Assumption or clinical opinion
Percentage of patients who discontinue after scoliosis surgery	20%	SE = 0,02 (beta)c	Assumption
Scoliosis surgery		Sections 11.3.1 and 11.7.2	
Percentage of patients having scoliosis surgery: nusinersen	0%	Fixed	Wadman et al. (2017)
Percentage of patients having scoliosis surgery: real-world care	0%	Fixed	Wadman et al. (2017)
after which patients have scoliosis surgery (nonambulant): nusinersen	8,6	SE = 0,86 (normal)c	Wadman et al. (2017)
Year after which patients have scoliosis surgery (nonambulant): real-world care	8,6	SE = 0,86 (normal)c	Wadman et al. (2017)
Year after which patients have scoliosis surgery (ambulant): nusinersen	12,9	SE = 1,29 (normal)c	Wadman et al. (2017)
Year after which patients have scoliosis surgery (ambulant): real-world care	12,9	SE = 1,29 (normal)c	Wadman et al. (2017)
Improvement plateau: month reaching improvement plateau			
No Milestones	14	Fixed	Assumption; Section 11.3.4
Mild Milestones	14	Fixed	Assumption; Section 11.3.4
Moderate Milestones	14	Fixed	Assumption; Section 11.3.4
Sits Without Support	24	Fixed	Assumption; Section 11.3.4
Stands With Assistance	24	Fixed	Assumption; Section 11.3.4
Walks With Assistance	36	Fixed	Assumption; Section 11.3.4
Stands/Walks Unaided	60	Fixed	Assumption; Section 11.3.4
Improvement plateau: percentage of patients reaching improvement plateau			
No Milestones	50%	SE = 0,05 (beta)c	Assumption; Section 11.3.4
Mild Milestones	50%	SE = 0,05 (beta)c	Assumption; Section 11.3.4
Moderate Milestones	50%	SE = 0,05 (beta)c	Assumption; Section 11.3.4
Sits Without Support	100%	Fixed	Assumption; Section 11.3.4

Stands With Assistance	100%	Fixed	Assumption; Section 11.3.4
Walks With Assistance	100%	Fixed	Assumption; Section 11.3.4
Stands/Walks Unaided	50%	SE = 0,05 (beta)c	Assumption; Section 11.3.4
Improvement plateau: percentage of patients worsening	8%	SE = 0,008 (beta)c	Assumption; Section 11.3.4
Mean monthly rate of CHOP INTEND increase: nusinersen	1,54	95% CI (1,22-1,86) (normal)d	Biogen Idec data on file (2017d); Section 11.3.4
Mean monthly rate of CHOP INTEND decline: real-world care	1,87	95% CI (1,39-2,36) (normal)d	Biogen Idec data on file (2017d); Section 11.3.4
Drug-acquisition costs (€)		Section 11.7.1	
Nusinersen	83.300	Fixed	
Administration costs (€)		Section 11.7.1	
Inpatient lumbar puncture			
19 years and older	1.006	SE = 99,0 (Gamma)c	OpenDIS data (2016)
13-18 years	1.006	SE = 99,0 (Gamma)c	OpenDIS data (2016)
6-12 years	1.006	SE = 99,0 (Gamma)c	OpenDIS data (2016)
5 years and younger	1.006	SE = 99,0 (Gamma)c	OpenDIS data (2016)
Outpatient lumbar puncture			
19 years and older	283	SE = 27,6 (Gamma)c	ZiN (2016b)
13-18 years	283	SE = 27,6 (Gamma)c	ZiN (2016b)
6-12 years	283	SE = 27,6 (Gamma)c	ZiN (2016b)
5 years and younger	283	SE = 27,6 (Gamma)c	ZiN (2016b)
Percentage of patients having an inpatient procedure (19 years and older)	50%	SE = 0,05 (beta)c	Dutch clinical expert
Percentage of patients having an inpatient procedure (13-18 years)	70%	SE = 0,07 (beta)c	Dutch clinical expert
Percentage of patients having an inpatient procedure (6-12 years)	90%	SE = 0,09 (beta)c	Dutch clinical expert
Percentage of patients having an inpatient procedure (5 years and younger)	100%	Fixed	Dutch clinical expert
Ratio of ventilation use	0,660	95% CI (0,322-1,368) (normal)	Biogen Idec data on file (2017d)
Ratio of hospitalization	0,759	95% CI (0,548-1,051) (normal)	Biogen Idec data on file (2017d)
Health-state costs (€ per year): nusinersen arm		Section 11.7.2	
SMA Type I			
Respiratory care	36.159	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Gastrointestinal care	3.536	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Nutritional care	3.832	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Orthopedic care	4.173	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
SMA Type II			
Respiratory care	7.607	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Gastrointestinal care	1.570	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Nutritional care	1.543	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Orthopedic care	3.545	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
SMA Type III			
Respiratory care	3.900	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)

Gastrointestinal care	1.190	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Nutritional care	1.126	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Orthopedic care	2.568	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Health-state costs (€ per year): real-world care arm		Section 11.7.2	
SMA Type I			
Respiratory care	48.345	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Gastrointestinal care	4.129	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Nutritional care	3.843	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Orthopedic care	4.886	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
SMA Type II			
Respiratory care	10.130	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Gastrointestinal care	1.663	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Nutritional care	1.552	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Orthopedic care	4.036	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
SMA Type III			
Respiratory care	5.044	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Gastrointestinal care	1.243	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Nutritional care	1.133	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Orthopedic care	2.896	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Adjustment factor: nonhealth care costs	1	Fixed	Assumption
Nonhealth care costs (€ per year): nusinersen arm			
SMA Type I			
Transport	2.336	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Informal care	35.623	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Other out of pocket	14.081	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Lost productivity	15.765	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
SMA Type II		SE (gamma)e	
Transport	2.304	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Informal care	32.267	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Other out of pocket	32.816	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Lost productivity	40.714	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
SMA Type III		SE (gamma)e	
Transport	3.867	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Informal care	14.571	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Other out of pocket	12.592	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Lost productivity	28.348	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Nonhealth care costs (€ per year): real-world care arm		SE (gamma)e	
SMA Type I		SE (gamma)e	
Transport	2.336	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Informal care	35.623	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Other out of pocket	14.081	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Lost productivity	15.765	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
SMA Type II		SE (gamma)e	
Transport	2.304	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Informal care	32.267	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Other out of pocket	32.816	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Lost productivity	40.714	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
SMA Type III		SE (gamma)e	
Transport	3.867	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Informal care	14.571	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Other out of pocket	12.592	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
Lost productivity	28.348	SE (gamma)e	Klug et al. (2016)
End-of-life costs			
End-of-life costs	4.887f	SE (normal)c	Dutch clinical expert; ZiN (2015)
Health-state utility valuesg		Section 11.6	
No Milestones	0,733	SE = 0,010(beta)	Biogen Idec data on file (2017b)
Mild Milestones	0,733	SE = 0,010(beta)	Biogen Idec data on file (2017b)
Moderate Milestones	0,733	SE = 0,010(beta)	Biogen Idec data on file (2017b)
Sits Without Support	0,752	SE = 0,015 (beta)	Biogen Idec data on file (2017b)

Stands With Assistance	0,807	SE = 0,018(beta)	Biogen Idec data on file (2017b)
Walks With Assistance	0,807	SE = 0,018(beta)	Biogen Idec data on file (2017b)
Stands/Walks Unaided	0,878	SE = 0,028(beta)	Biogen Idec data on file (2017b)

CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; N/A = not available; OECD = Organisation for Economic Co-operation and Development; OS = overall survival; SE = standard error; SMA = spinal muscular atrophy; UK = United Kingdom; ZiN = Zorginstituut Nederland.
Note: Cost inflated to 2017 values. Klug et al. (2016) estimates were converted to Dutch euros based on the 2013 Purchasing Power Parity of Germany versus the Netherlands = 1.0910 (OECD, 2017).
a Uncertainty around the transition matrices during trial follow-up was calculated using the method described by Briggs et al. (2003), which uses a gamma distribution.
b Mortality rates by age and sex are not sampled in the probabilistic sensitivity analysis because the rates were for the general population. c Assumed to be 10% of the mean value. For costs, it is the SE for the value before it was inflated.
d The SE was calculated for the mean weekly rate of increase from the weekly 95% CI.
e The uncertainty (SE) is calculated separately for each cost item in Klug et al. (2016). Section 11.7.2 presents additional details about the assumptions used to derive a total cost per type of care.
f Assumes 14 days of palliative care in the last 3 months of life. Calculated based on the proportion of patients receiving palliative care at home (75%) and palliative care at hospital or hospice (25%). Palliative care at home consisted of general practitioner visits, home care by nurse, and home care treatment.
g Uses caregiver utilities from Bastida et al. (2016).

Tabel bijlage 4: model type 2/3 SMA: parameters in de base case en de probabilistische gevoeligheidsanalyse

Variable	Value	Measurement of Uncertainty (Distribution)	Reference, and Corresponding Section in This Report
Discount rate: costs	4,0%	N/A	ZiN (2016a)
Discount rate: outcomes	1,5%	N/A	ZiN (2016a)
Mean age (year)	2.1	SE = 0,046 (normal)	Biogen Idec data on file (2017e)
Percentage female	48%	n/N = 20/42 (beta)	Biogen Idec data on file (2017e)
OS prediction after end-of-trial follow-up for real-world care arm	Flexible spline-based Weibull (2 knots) fitted to Kaplan-Meier from Zerres et al. (1997)	Variance-covariance matrix (Cholesky decomposition)	Biogen Idec data on file (2017a); Section: 17.3.2
Age-specific mortality rate	Dutch general population mortality rates by age and sex	N/Aa	Centraal Bureau voor de Statistiek (2017); Section 17.4
Age-specific mortality, HR for SMA Type II vs. general population (after end of external data follow-up)	26,4	SE = 2,64 (normal)b	Section 17.4
Factor to adjust Type III mortality risk	0,5	Fixed	Assumption
effect after trial follow-up		Section 17.3	
Hazard ratio at the end-of-trial follow-up	1,00	Fixed	Placeholder
Treatment discontinuation rule	Dependent on health state and scoliosis surgery	N/A	Assumption
Month after which patients discontinue treatment from the Sits Without Support but Does Not Roll health state	15	Fixed	Assumption
Percentage of patients who discontinue after scoliosis surgery	20%	SE = 0,02 (beta)c	Assumption
Scoliosis surgery		Sections 17.3.1 and 17.7.2	

Percentage of patients having scoliosis surgery: nusinersen	57%	n/N = 50/87 (beta)	Wadman et al. (2017)
Percentage of patients having scoliosis surgery: real-world care	57%	n/N = 50/87 (beta)	Wadman et al. (2017)
Year after which patients have scoliosis surgery (nonambulant): nusinersen	8,6	SE = 0,86 (normal)c	Wadman et al. (2017) (SMA Type Iia)
Year after which patients have scoliosis surgery (nonambulant): real-world care	8,6	SE = 0,86 (normal)c	Wadman et al. (2017) (SMA Type Iia)
Year after which patients have scoliosis surgery (ambulant): nusinersen	12,9	SE = 1,29 (normal)c	Wadman et al. (2017) (SMA Type Iib)
Year after which patients have scoliosis surgery (ambulant): real-world care	12,9	SE = 1,29 (normal)c	Wadman et al. (2017) (SMA Type Iib)
plateau: month reaching improvement plateau			
Sits but Does Not Roll	24	Fixed	Assumption; Section 17.3.3
Sits and Rolls	24	Fixed	Assumption; Section 17.3.3
Sits and Crawls	24	Fixed	Assumption; Section 17.3.3
Stands/Walks With Assistance	36	Fixed	Assumption; Section 17.3.3
Stands Unaided	60	Fixed	Assumption; Section 17.3.3
Walks Unaided	60	Fixed	Assumption; Section 17.3.3
Improvement plateau: percentage of patients reaching improvement plateau			
Sits but Does Not Roll	50%	SE = 0,05 (beta)	Assumption; Section 17.3.3
Sits and Rolls	50%	SE = 0,05 (beta)	Assumption; Section 17.3.3
Sits and Crawls	100%	Fixed	Assumption; Section 17.3.3
Stands/Walks With Assistance	100%	Fixed	Assumption; Section 17.3.3
Stands Unaided	50%	SE = 0,05 (beta)	Assumption; Section 17.3.3
Walks Unaided	10%	SE = 0,01 (beta)	Assumption; Section 17.3.3
Improvement plateau: percentage of patients worsening	7%	SE = 0,007 (beta)	Assumption; Section 17.3.3
Mean monthly rate of HFMSE increase: nusinersen	0,56	SE = 0,98 (normal)b	Biogen Idec data on file (2017e); Section 17.3.3
Mean monthly rate of HFMSE decline: real-world care	0,11	SE = 1,07 (normal)b	Biogen Idec data on file (2017e); Section 17.3.3
Drug-acquisition costs (€)		Section 17.7.1	
Nusinersen	83.300	Fixed	Placeholder
Administration costs (€)		Section 17.7.1	
Inpatient lumbar puncture			
19 years and older	1.006	SE = 99,0 (gamma)c	OpenDIS data (2016)
13-18 years	1.006	SE = 99,0 (gamma)c	OpenDIS data (2016)
6-12 years	1.006	SE = 99,0 (Gamma)c	OpenDIS data (2016)
5 years and younger	1.006	SE = 99,0 (gamma)c	OpenDIS data (2016)
Outpatient lumbar puncture			
19 years and older	283	SE = 27,6 (gamma)c	ZiN (2016b)
13-18 years	283	SE = 27,6 (gamma)c	ZiN (2016b)
6-12 years	283	SE = 27,6 (gamma)b	ZiN (2016b)
5 years and younger	283	SE = 27,6 (gamma)c	ZiN (2016b)
Percentage of patients having an inpatient procedure (19 years and older)	50%	SE = 0,05 (beta)c	Dutch clinical expert

Percentage of patients having an inpatient procedure (13-18 years)	70%	SE = 0,07 (beta)c	Dutch clinical expert
Percentage of patients having an inpatient procedure (6-12 years)	90%	SE = 0,09 (beta)c	Dutch clinical expert
Percentage of patients having an inpatient procedure	100%	Fixed	Dutch clinical expert
Ratio of ventilation use	0,66	95% CI (0,322-1,368) (normal)	Biogen Idec data on file (2017d)
Ratio of hospitalization	0,759	95% CI (0,548-1,051) (normal)	Biogen Idec data on file (2017d)
Health-state costs (€ per year): nusinersen arm		Section 17.7.2	
SMA Type II			
Respiratory care	7.607	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Gastrointestinal care	1.570	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Nutritional care	1.543	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Orthopedic care	3.545	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
SMA Type III			
Respiratory care	3.900	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Gastrointestinal care	1.190	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Nutritional care	1.126	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Orthopedic care	2.568	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Health-state costs (€ per year): real-world care arm		Section 17.7.2	
SMA Type II			
Respiratory care	10.130	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Gastrointestinal care	1.663	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Nutritional care	1.552	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Orthopedic care	4.036	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
SMA Type III			
Respiratory care	5.044	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Gastrointestinal care	1.243	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Nutritional care	1.133	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Orthopedic care	2.896	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Adjustment factor: nonhealth care costs	1	Fixed	Assumption
Nonhealth care costs (€ per year): nusinersen arm			
SMA Type II			
Transport	2.304	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Informal care	32.267	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Other out of pocket	32.816	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Lost productivity	40.714	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
SMA Type III			
Transport	3.867	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Informal care	14.571	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Other out of pocket	12.592	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Lost productivity	28.348	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Nonhealth care costs (€ per year): real-world care arm			
SMA Type II			
Transport	2.304	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Informal are	32.267	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Other out of pocket	32.816	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Lost productivity	40.714	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
SMA Type III			
Transport	3.867	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Informal care	14.571	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Other out of pocket	12.592	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
Lost productivity	28.348	SE (gamma)d	Klug et al. (2016)
End-of-life costs			
End-of-life costs	8.176e	SE (normal)c	Dutch clinical expert; ZiN (2015)
Health-state utility valuesf		Section 17.6	
Sits Without Support but Does Not Roll	0,733	SE = 0,010 (beta)	Biogen Idec data on file (2017b)

Sits and Rolls Independently	0,752	SE = 0,015 (beta)	Biogen Idec data on file (2017b)
Sits and Crawls With Hands and Knees	0,780	SE = 0,017 (beta)	Biogen Idec data on file (2017b)
Stands/Walks With Assistance	0,807	SE = 0,018 (beta)	Biogen Idec data on file (2017b)
Stands Unaided	0,805	SE = 0,026 (beta)	Biogen Idec data on file (2017b)
Walks Unaided	0,878	SE = 0,030 (beta)	Biogen Idec data on file (2017b)

CI = confidence interval; HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded; HR = hazard ratio; N/A = not available; OECD = Organisation for Economic Co-operation and Development; OS = overall survival; SE = standard error; SMA = spinal muscular atrophy; UK = United Kingdom; ZiN = Zorginstituut Nederland.
Note: Cost inflated to 2017 values. Klug et al. (2016) estimates were converted to Dutch euros based on the 2013 Purchasing Power Parity of Germany versus the Netherlands = 1.0910 (OECD, 2017). a Mortality rates by age and sex are not sampled in the probabilistic sensitivity analysis because the rates were for the general population.
b The SE was for the 15-month rate of increase or decrease.
c Assumed to be 10% of the mean value. For costs, it is the SE for the value before the value was inflated.
d The uncertainty (SE) is calculated separately for each cost item in Klug et al. (2016). Section 17.7.2 presents additional details about the assumptions used to derive the total costs per type of care.
e Assumes 14 days of palliative care in the last 3 months of life. Calculated based on the proportion of patients receiving palliative care at home (15%) and palliative care at hospital or hospice (85%). Palliative care at home consisted of general practitioner visits, home care by nurse, and home care treatment.
f Uses caregiver utilities from Bastida et al. (2016).

Tabel bijlage 5: Model type 1 SMA: Totale en incrementele kosten per patiënt (resultaten).

	Nusinersen	**Real World Care**	**Incremental**
Cost of study treatment	2.445.683	-	2.445.683
Study drug	2.414.447	-	2.414.447
Administration	31.236	-	31.236
Direct healthcare costs	26.810	-	26.810
Transport	848	-	848
Informal care	-	-	-
Other out-of-pocket	-	-	-
Lost productivity	3.578	-	3.578
Adverse events	-	-	-
General disease management, No Milestones	25.407	375.799	(350.393)
Respiratory care	8.348	140.830	(132.482)
Gastrointestinal care	787	12.027	(11.241)
Nutritional care	821	11.195	(10.374)
Orthopaedic care	929	14.233	(13.304)
Transport	500	6.803	(6.303)
Informal care	7.629	103.769	(96.140)
Other out-of-pocket	3.016	41.018	(38.002)
Lost productivity	3.376	45.923	(42.547)
General disease management, Mild Milestones	45.617	17.868	27.748
Respiratory care	14.280	6.696	7.584
Gastrointestinal care	1.397	572	825
Nutritional care	1.513	532	981
Orthopaedic care	1.648	677	971
Transport	922	323	599

Informal care	14.069	4.934	9.135
Other out-of-pocket	5.561	1.950	3.611
Lost productivity	6.226	2.184	4.043
General disease management, Moderate Milestones	122.283	1.792	120.492
Respiratory care	38.281	671	37.610
Gastrointestinal care	3.744	57	3.687
Nutritional care	4.057	53	4.003
Orthopaedic care	4.418	68	4.350
Transport	2.473	32	2.440
Informal care	37.713	495	37.219
Other out-of-pocket	14.907	196	14.712
Lost productivity	16.690	219	16.471
General disease management, Sits without support	347.069	-	347.069
Respiratory care	21.575	-	21.575
Gastrointestinal care	4.452	-	4.452
Nutritional care	4.377	-	4.377
Orthopaedic care	10.056	-	10.056
Transport	6.535	-	6.535
Informal care	91.520	-	91.520
Other out-of-pocket	93.077	-	93.077
Lost productivity	115.477	-	115.477
General disease management, Stands with assistance	140.857	-	140.857
Respiratory care	8.756	-	8.756
Gastrointestinal care	1.807	-	1.807
Nutritional care	1.776	-	1.776
Orthopaedic care	4.081	-	4.081
Transport	2.652	-	2.652
Informal care	37.143	-	37.143
Other out-of-pocket	37.775	-	37.775
Lost productivity	46.866	-	46.866
General disease management, Walks with assistance	87.832	-	87.832
Respiratory care	5.460	-	5.460
Gastrointestinal care	1.127	-	1.127
Nutritional care	1.108	-	1.108
Orthopaedic care	2.545	-	2.545
Transport	1.654	-	1.654
Informal care	23.161	-	23.161
Other out-of-pocket	23.555	-	23.555
Lost productivity	29.224	-	29.224

General disease management, Stands/Walks unaided	158.201	-	158.201
Respiratory care	9.051	-	9.051
Gastrointestinal care	2.762	-	2.762
Nutritional care	2.614	-	2.614
Orthopaedic care	5.959	-	5.959
Transport	8.975	-	8.975
Informal care	33.819	-	33.819
Other out-of-pocket	29.226	-	29.226
Lost productivity	65.795	-	65.795
General disease management, Loss of type II/IIIa motor function	-	-	-
Respiratory care	-	-	-
Gastrointestinal care	-	-	-
Nutritional care	-	-	-
Orthopaedic care	-	-	-
Transport	-	-	-
Informal care	-	-	-
Other out-of-pocket	-	-	-
Lost productivity	-	-	-
End of life costs	3.173	4.297	(1.124)
Total Non-healthcare costs	763.964	207.847	556.117
Total Direct Costs	2.612.158	191.909	2.420.249
Total Costs	3.376.122	399.757	2.976.365
Total Costs (undiscounted)	4.755.046	501.574	4.253.472

Tabel bijlage 6: Model type 2/3 SMA: Totale en incrementele kosten per patient (resultaten).

	Nusinersen	**Real World Care**	**Incremental**
Cost of study treatment	4.085.261	-	4.085.261
Study drug	4.035.516	-	4.035.516
Administration	49.745	-	49.745
Direct healthcare costs	40.775	-	40.775
Transport	1.219	-	1.219
Informal care	-	-	-
Other out-of-pocket	-	-	-
Lost productivity	7.750	-	7.750
Adverse events			-
General disease management, Sits without support but does not rolls	342.288	2.052.806	(1.710.518)
Respiratory care	26.673	165.719	(139.046)
Gastrointestinal care	4.515	27.211	(22.696)
Nutritional care	4.247	25.397	(21.150)

Orthopaedic care	10.845	66.032	(55.187)
Transport	6.309	37.690	(31.382)
Informal care	88.356	527.866	(439.511)
Other out-of-pocket	89.859	536.846	(446.987)
Lost productivity	111.485	666.046	(554.561)
General disease management, Stabilization of Baseline Function	-	-	-
Respiratory care	-	-	-
Gastrointestinal care	-	-	-
Nutritional care	-	-	-
Orthopaedic care	-	-	-
Transport	-	-	-
Informal care	-	-	-
Other out-of-pocket	-	-	-
Lost productivity	-	-	-
General disease management, Sits and rolls independently	131.661	73.844	57.816
Respiratory care	8.283	5.961	2.322
Gastrointestinal care	1.691	979	712
Nutritional care	1.659	914	745
Orthopaedic care	3.832	2.375	1.456
Transport	2.476	1.356	1.121
Informal care	34.683	18.989	15.695
Other out-of-pocket	35.273	19.312	15.962
Lost productivity	43.762	23.959	19.803
General disease management, Sits and crawls with hands and knees	733.290	51.049	682.242
Respiratory care	46.601	4.121	42.480
Gastrointestinal care	9.431	677	8.754
Nutritional care	9.234	632	8.602
Orthopaedic care	21.421	1.642	19.779
Transport	13.781	937	12.844
Informal care	193.006	13.127	179.879
Other out-of-pocket	196.289	13.350	182.939
Lost productivity	243.529	16.563	226.966
General disease management, Stands/Walks with assistance	188.686	73.878	114.809
Respiratory care	11.869	5.964	5.905
Gastrointestinal care	2.424	979	1.445
Nutritional care	2.378	914	1.464
Orthopaedic care	5.491	2.376	3.115
Transport	3.549	1.356	2.193
Informal care	49.706	18.997	30.709
Other out-of-pocket	50.552	19.320	31.232

Lost productivity	62.718	23.970	38.748
General disease management, Stands unaided	76.734	20.317	56.416
Respiratory care	4.423	1.470	2.953
Gastrointestinal care	1.341	362	978
Nutritional care	1.267	330	937
Orthopaedic care	2.899	844	2.055
Transport	4.350	1.127	3.223
Informal care	16.393	4.248	12.145
Other out-of-pocket	14.167	3.671	10.496
Lost productivity	31.893	8.264	23.629
General disease management, Walks unaided	456.295	2.848	453.447
Respiratory care	26.586	206	26.380
Gastrointestinal care	7.979	51	7.928
Nutritional care	7.530	46	7.484
Orthopaedic care	17.311	118	17.193
Transport	25.847	158	25.689
Informal care	97.393	595	96.798
Other out-of-pocket	84.168	515	83.653
Lost productivity	189.480	1.158	188.321
General disease management, Loss of type II/IIIa motor function	-	-	-
Respiratory care	-	-	-
Gastrointestinal care	-	-	-
Nutritional care	-	-	-
Orthopaedic care	-	-	-
Transport	-	-	-
Informal care	-	-	-
Other out-of-pocket	-	-	-
Lost productivity	-	-	-
End of life costs	2.156	2.432	(277)
Total Non-healthcare costs	1.697.993	1.959.421	(261.428)
Total Direct Costs	4.318.377	317.753	4.000.624
Total Costs	6.016.370	2.277.175	3.739.196
Total Costs (undiscounted)	11.878.470	4.567.738	7.310.732

Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport nusinersen (Spinraza®) bij de behandeling van SMA

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 18 december 2017
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2017012185
Volgnummer	2017017509
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts, secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. M.K. Schutte
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Team	Bewegingsapparaat, Neurologie, Traumatologie & IC

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 7
1.1 Achtergrond 7
1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 10

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 15
2.1 Zoekstrategie 15
2.2 Databases & websites 15
2.3 Selectiecriteria 15

3 Resultaten 17
3.1 Resultaten literatuursearch 17
3.2 Kenmerken van de geïncludeerde studies 18
3.3 *Risk of bias* van de geïncludeerde studies 21
3.4 Gunstige effecten 21
3.5 Ongunstige effecten 38
3.6 Ervaring en gebruiksgemak 39
3.7 Toepasbaarheid 40
3.8 Eindconclusie therapeutische waarde 41

4 Stand van de wetenschap en praktijk 43

5 Literatuur 45

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 47

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 49

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 51

Bijlage 4a: Baselinekarakteristieken van de RCT's 53

Bijlage 4b: Overzicht gunstige effecten nusinersen 55

Bijlage 5: Kwaliteit van de studies 61

Samenvatting

Nusinersen is het eerste geregistreerde geneesmiddel voor 5q spinale spieratrofie (SMA). Op dit moment bestaat er voor SMA geen alternatief anders dan symptomatische behandeling en de compensatie van verloren functies.
SMA is een ernstige, progressieve spierziekte die onder andere leidt tot sterk verminderde mobiliteit, verkromming van de ruggengraat, verlies van de arm- en handfuncties en verlamming van de ademhalingsspieren. SMA is onderverdeeld in 4 typen (zelfs met verschillende subtypen), gebaseerd op de leeftijd waarop de eerste symptomen optreden en de bereikte motorische functie/mijlpalen. Afhankelijk van het type SMA worden patiënten op vroegere of pas op latere leeftijd met deze beperkingen geconfronteerd. SMA typen 1,2,3 en 4 zijn sterk heterogene fenotypen waarbij er sprake is van een breed spectrum van zeer ernstige tot minder ernstige ziekteprogressie.

Nusinersen is breed geregistreerd voor alle patiënten met 5q SMA, hoewel het slechts bij een deel van alle patiënten in klinisch onderzoek is onderzocht, nl. alleen bij kinderen.

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van nusinersen bij de behandeling van 5q spinale spieratrofie (SMA). Nusinersen is daarbij vergeleken met beste symptomatische, ondersteunende zorg op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat nusinersen een therapeutische meerwaarde heeft bij de behandeling van spinale spieratrofie (spinal muscular atrophy, SMA) ten opzichte van schijnbehandeling toegevoegd aan beste symptomatische, ondersteunende zorg; en dat dit is aangetoond:

- Bij SMA met de *eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (< 6 maanden)* met een ziekteduur < 26 weken bij de start van de behandeling.
- Bij SMA met de *eerste symptomen op latere leeftijd (van 6-20 maanden)* bij kinderen met een ziekteduur < 94 maanden bij de start van de behandeling.
- Bij *presymptomatische zuigelingen* met een genetische diagnose van 5q spinale spieratrofie en met 2 of 3 SMN2 kopieën.

Binnen deze populatie zijn er voor patiënten met de relatief langste ziekteduur aanwijzingen voor een geringer, beperkt gunstig effect:

- Bij SMA met de *eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (< 6 maanden)* met een ziekteduur 13-26 weken bij de start van de behandeling.
- Bij SMA met de *eerste symptomen op latere leeftijd (van 6-20 maanden)* bij kinderen met een ziekteduur 25-94 maanden bij de start van de behandeling.

Nusinersen voldoet bij bovengenoemde subgroepen met 5q SMA aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 18 december 2017.

Afkortingen

6-MWD	Six Minutes Walking Distance
6-MWT	Six Minutes Walking Test
ADL	Activities of Daily Living
AON	Antisense oligonucleotide
CHMP	Committee Human Medicinal Products
CHOP INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
CMAP	Compound muscle action potential
CSR	Clinical Study Report
EMA	European Medicines Agency
HHD	Hand Held Dynamometry
HRQL	Health-Related Quality of Life
IES	Interim Efficacy Set
ISS	Intronic splice silencing site
ITT	Intention-to-treat
IQR	Interquartile range (de middelste 50%)
LS	Least squares
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale Expanded
HINE	Hammersmith Infant Neurological examination
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference)
MFM	Motor Function Measure
MMFS	Motor Function Measure Scale
MMT	Manual Muscle Testing
mRNA	Messenger RNA
PedsQL	Pediatric Quality of Life
PODCI	Pediatric Outcomes Data Collection Instrument
QMT	Quantitative Muscle Testing
SD	Standaarddeviatie
SE	Standard Error
SMA	Spinale spieratrofie (spinal muscular atrophy)
SMN	Survival of motor neuron
TIMI	Test of infant motor performance
TIMPSI	Test of infant motor performance–Screening Items
TREAT	Translational Research in Europe–Assessment & Treatment
TtDoRI	Time to Death or Respiratory Intervention
VSN	Vereniging Spierziekten Nederland
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad

1 Inleiding

1.1 Achtergrond[I, II, III].

1.1.1 Pathofysiologie aandoening

5q Spinale spieratrofie (spinal muscular atrophy, SMA) is een genetische neuromusculaire aandoening. De ziekte wordt autosomaal recessief overgedragen, dat wil zeggen dat beide ouders drager zijn. Bij de aandoening zijn beide kopieën van het SMN1-gen op chromosoom 5q afwezig of gemuteerd. Hierdoor is er slechts een beperkte hoeveelheid 'survival motor neuron' (SMN-eiwit) beschikbaar, geproduceerd door de resterende kopieën van het *SMN2*-gen. Ong. 80-90% van alle SMA is 5qSMA. Als we het in dit rapport over SMA hebben, bedoelen we steeds 5qSMA.

SMN-eiwit is essentieel voor de functie en overleving van motorneuronen (zenuwcellen uit het ruggenmerg die spierbewegingen aansturen). Afwezigheid of een substantieel tekort aan SMN-eiwit zorgt voor degeneratie van de motorneuronen in de motorische voorhoorncellen van het ruggenmerg. Dit veroorzaakt spierzwakte en atrofie van de spieren, inclusief de ademhalingsspieren. De spierzwakte is symmetrisch, meer proximaal dan distaal en progressief.
Het SMN-eiwit wordt gecodeerd door twee genen, SMN1 en SMN2. Bij alle patiënten met SMA ontbreekt een functioneel SMN1-gen. Daarom zijn SMA patiënten voor de aanmaak van SMN eiwit aangewezen op SMN2, een soort 'reserve' gen. Dit gen lijkt heel erg op SMN1, maar maakt veel minder functionerend SMN eiwit aan. In de meeste mRNA transcripten van het *SMN2*-gen (~90%) ontbreekt exon 7. Hierdoor produceert het *SMN*2-gen maar voor ~10% normaal functionerend *SMN*-eiwit.
Het aantal aanwezige kopieën van het *SMN2*-gen op chromosoom 5 varieert bij gezonde mensen van 0 tot 5. Bij 10-15% van de gezonde populatie is het *SMN2*-gen niet aanwezig. Patiënten met 3 of meer *SMN2* kopieën hebben over het algemeen een relatief minder ernstig beloop van SMA (type 3, 4). Er zijn 3 individuen beschreven met SMN1 deletie, maar zonder de symptomen van de ziekte, maar met 5 kopieën van SMN2.
Er wordt onderscheid gemaakt in vier typen SMA die variëren van het meest ernstige fenotype dat optreedt bij pasgeborenen (type I) tot minder ernstige fenotype's die kunnen optreden bij kinderen > 6 maanden (type II en III) of volwassenen (type IV). Er is een beperkte relatie tussen het aantal kopieën SMN2 en het type SMA.
Zie tabellen A1 en A2 voor de relatie tussen SMN type en het aantal SMN2 kopieën.

Tabel A1: SMA classificatie en levensverwachting[IV]

Type	*Leeftijd bij begin symptomen*	*Inc.; prev.*	*Maximale motorische functie*	*Aantal kopieën**	*Levensver-wachting*
0	Vóór en bij geboorte	<1;0	geen	**1**	Dagen-weken
1	< 6 mnd	60;15	Niet zelfstandig zitten	**2**, 1, 3	2 jaar(mediaan)
2	6 – 18 mnd	25;70	Zelfstandig zitten maar niet zelfstandig los lopen	**3**, 2, 4	20-40 jaar
3	3a: 18 mnd - 3 jaar 3b: > 3 jaar	15;15	Zelfstandig zitten, staan, los lopen en vervolgens regressie	**3, 4**, 5	Normaal
4	Volwassen leeftijd	<1;1	Langzame toename van spierzwakte	**4, 5**	Normaal

Inc.;prev.= incidentie; prevalentie (%)
* het gebruikelijke aantal kopieën is in vet.

Tabel A2: Verdeling van SMN2 kopieën bij SMA type 1 vs. SMA type 3[V]

Aantal kopieën SMN2	*Normale verdeling*	*Verdeling bij SMA I*	*Verdeling bij SMA III*	*Totaal (SMA I + SMA III)*
0	14.4%	0	0	
1	32%	7 (13.5%)	0 (0%)	7 (4.9%)
2	51%	43 (82.7%)	0 (0%)	43 (30.3%)
3	4%	2 (3.9%)	70 (77.8%)	72 (50.7%)
4		0 (0%)	20 (22.2%)	20 (14.1%)
Total		*52*	*90*	*142*

1.1.2 *Symptomen*

Symptomen van SMA zijn algemeen zwakte en atrofie van de skeletspieren.
De snelheid waarin de spieren verzwakken verschilt per persoon en per vorm van SMA.
De symptomen, het ziektebeloop en de levensverwachting verschillen per type SMA.
De verschillende typen SMA, maken onderdeel uit van een breed continuüm zonder harde afgrenzingen:

1. SMA type 1 of ziekte van Werdnig-Hoffmann. Kinderen met SMA type 1 hebben de eerste symptomen voordat ze 6 maanden zijn. De kinderen overlijden meestal voordat ze twee jaar zijn. Door verbetering van de aandacht voor voeding en ademhaling is de overleving toegenomen en is de mediane overleving 2 jaar. SMA type 1 wordt onderverdeeld in type 1a, 1b en 1c.
   - SMA type 1a (ook wel aangeduid als SMA type 0 of prenatale SMA): De meest ernstige vorm, die voor de geboorte begint. Symptomen na de geboorte: ernstige spierslapte, gedwongen standen van gewrichten; soms botbreuken en extreem dunne ribben. Vervolgens: ontstaan van problemen met slikken en ademen. Deze kinderen worden zelden ouder dan 6 maanden.
   - SMA type 1b: uit zich bij baby's tussen de 0 en 6 maanden met als symptomen: moeilijk zuigen en slikken, ademhalingsproblemen. Gedurende het leven zal het kind steeds verder verlamd raken. De baby's zullen over het algemeen nooit zelfstandig kunnen zitten.
   - SMA type 1c: kinderen hebben vergelijkbare symptomen als type 1b, maar een langere overleving[VI].
2. SMA type 2. Start van de symptomen ligt tussen de 7 en 18 maanden. De spiersterkte neemt in het begin toe, waardoor kinderen wel zelfstandig kunnen zitten, maar (volgens de classificatie definitie van type 2) nooit kunnen lopen. Halverwege de tienerjaren verliest men het vermogen zelfstandig te zitten. Frequent: scoliose, slapte en trillen van de vinger. Ook bij SMA type 2 is de levensverwachting beperkt (door verminderde longfunctie). Maar zijn er grote verschillen in levensverwachting: van tot tiener of tot 40 jaar.
3. SMA type 3 of ziekte van Wohlfart-Kugelberg-Welander. Start van de symptomen: vanaf achttien maanden tot dertig jaar. Symptomen: problemen met trap- en hardlopen, vaak vallen. Bij ong. 50%: scoliose. Patiënten met SMA type 3 kunnen uiteindelijk rolstoelafhankelijk worden. De levensverwachting bij SMA type 3 is afhankelijk van het klinisch beloop.
   - Onderverdeling wordt gemaakt in SMN type 3a en 3b: met resp. een start van de symptomen tussen 18 maanden en 3 jaar en vanaf 3 jaar.
4. SMA 4 en Finkel SMA. Deze vormen van SMA ontstaan bij volwassenen vanaf een leeftijd van 30 jaar. De eerste symptomen zijn krachtverlies in bovenbenen en bovenarmen, waardoor traplopen, opstaan uit een stoel of de was ophangen lastiger wordt. De levensverwachting bij SMA type IV hoeft niet verkort te zijn, maar is ook afhankelijk van het klinisch beloop.

Een probleem in de SMA classificatie is dat het type SMA achteraf wordt bepaald door de leeftijd waarop de eerste symptomen optraden **én** de bereikte motorische

mijlpalen. Doordat de bereikte mijlpaal een onderdeel is van de classificatie, kan er bij diagnose van SMA geen zekerheid zijn over het type SMA. In een Duitse studie naar natuurlijk beloop van SMA bleek 19% (46/240) van de patiënten met een verwacht SMA type 2 op grond van een start van de symptomen < 18 maanden toch zelfstandig te kunnen lopen en dus niet meer classificeerbaar als SMA type 2. In dit rapport zullen we daarom met **type SMA** in een studie altijd bedoelen het verwachte type SMA op grond van de leeftijd van de eerste symptomen in die studie.

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

SMA treedt op bij 1:6.000 tot 1:10.000 (in Nederland is 1:30 tot 1:50 drager). Dit komt neer op 17 à 20 nieuwe gevallen per jaar; totaal ong. 500 patiënten[VII]. Hiervan heeft ongeveer 50% type 1, deze patiënten leven echter kort (< 2 j; tabel A1). De meeste bestaande SMA-gevallen betreffen type 2 SMA.

In het dossier van de aanvrager wordt een schatting gepresenteerd van de huidige aantallen patiënten met SMA in Nederland (opgesteld door een klinische expert[VIII]): in totaal 445 SMA patiënten, waarvan ongeveer 20 met type 1 (allemaal kinderen); 240 met type 2 (waaronder 90 kinderen) en 185 met type 3 (waaronder 55 kinderen). Type 4 komt niet of nauwelijks voor, hooguit 5 patiënten met type 4; bij de schatting worden de meeste patiënten met type 4 gerekend tot type 3b.
We zien dat de schatting van de prevalentie in Nederland in de onderlinge verhouding van de verschillende subtypen SMA afwijkt van de internationale schatting in tabel A1.

1.1.4 *Ernst*

Er zijn bij SMA, grote verschillen in de ernst van de aandoening: bij type 1 is de aandoening al in de eerste weken of maanden van het leven ontstaan en is de levensverwachting ernstig verkort. Bij de andere types zijn de klachten later (> 6 maanden) of op de kinderleeftijd ontstaan of zelfs pas op volwassen leeftijd. Er is een breed spectrum van zeer ernstige tot minder ernstige ziekteprogressie.

Binnen de indeling in types is er grote variatie in ernst en het beloop van de ziekte. Deze is voor een deel afhankelijk van het aantal SMN2-kopieën; zie ook tabel A1. Hoe meer SMN2 genen (SMN2 kopieën) iemand bezit, hoe meer SMN eiwit er gemaakt kan worden en op des te latere leeftijd deze SMN-patiënt met eventuele beperkingen van de progressieve spierziekte wordt geconfronteerd.
Het beloop is in de tijd verbeterd door intensievere zorg (voeding, luchtwegen).

1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Op dit moment is er voor behandeling geen alternatief anders dan symptomatische behandeling en de compensatie van verloren functies.
De standaardbehandeling is beste symptomatische, ondersteunende zorg en is gericht op primaire symptomen en (voorkomen van) secundaire complicaties; deze is niet gericht op de oorzaak van de ziekte. De zorg is vastgelegd in een zorgstandaard.
Onderdelen zijn afhankelijk van het type SMA en binnen het type van de ziektefase:

- hulp bij voeding als voedingssonde, gastrostomie (door problemen met zuigen en slikken (bij type 1, 2 en laat bij 3) en vermoeidheid);
- ondersteuning bij hoesten en bij ademhaling (door progressieve verslechtering van pulmonale functie); opnames voor luchtweginfectie (geen kracht om te hoesten) (met name bij type 1 en 2);
- hulpmiddelen (rolstoel, inlays in aangepaste of confectieschoenen, armondersteuning);
- fysiotherapie, ergotherapie, logopedie, psychologie en maatschappelijk werk.
- vastzetten (operatie) van de rug (type 2)
- streven naar voorkomen van deconditioneren door inactiviteit.

1.1.6 Nusinersen (Spinraza®) oplossing voor intrathecale injectie 12 mg/5 ml.

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Nusinersen is geïndiceerd voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie.

Patiënten met aanzienlijke hypotonie en ademhalingsfalen bij de geboorte hebben mogelijk geen voordeel van klinische betekenis van nusinersen vanwege een ernstige deficiëntie van het SMN-eiwit.

1.1.6.2 Dosering

De onderhoudsdosis: 12 mg (5 ml, één flacon) 1x/4 maanden via intrathecale bolusinjectie (in 1-3 min.), na een oplaadfase.
Oplaadfase: 4 oplaadinjecties van 12 mg intrathecaal op dag 0, 14, 28 en 63,
Vervolgens overgaan op de onderhoudsdosering van 12 mg/4 maanden.

Aanvullende adviezen bij dosering (SmPC):
- Vóór toediening een hoeveelheid cerebrospinale vloeistof (CSV) verwijderen die overeenkomt met het volume waarmee nusinersen wordt toegediend.
- bij de toediening kan sedatie nodig zijn.

Start behandeling: zo snel mogelijk na de diagnose.
Duur van de behandeling: Informatie over de werkzaamheid op lange termijn ontbreekt. De noodzaak van voortzetten van de behandeling dient men regelmatig te evalueren afhankelijk van de klinische situatie van de patiënt en de respons op nusinersen.

1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Nusinersen is een antisense oligonucleotide (ASO) die bindt aan een *intronic splice silencing site* (ISS-N1) in intron 7 van het *survival motor neuron* 2 (SMN2) pre-mRNA. Dit verhoogt de mate van inclusie van exon 7 in het SMN2 mRNA transcript. De binding van nusinersen aan het betreffende ISS-N1 brengt een dislocatie teweeg van *splicing*-factoren die normaliter de mate van *splicing* onderdrukken. Deze dislocatie leidt tot het behoud van exon 7 in het SMN2 mRNA, waardoor vervolgens translatie van het volledige SMN-eiwit kan plaatsvinden.

1.1.6.4 Bijzonderheden

Nusinersen is een weesgeneesmiddel. Het is via het 'accelerated assessment programma' van de EMA geregistreerd.
Meer middelen voor SMA zitten nu in de pijplijn: o.a. 'small molecules', die oraal kunnen worden toegediend; en gentherapie[IX].

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van nusinersen (Spinraza®) bij SMA vergeleken met beste symptomatische, ondersteunende zorg?

1.2.2 Patiëntenpopulatie

Het gaat in de registratie van nusinersen om pasgeborenen, kinderen en volwassenen met spinale musculaire atrofie (SMA). Dit omvat in principe alle typen

patiënten met SMA (type 1-4) en zowel symptomatische SMA als presymptomatische SMA.
Het type SMA wordt bepaald op basis van de leeftijd waarop de eerste symptomen optraden **én** de bereikte motorische mijlpalen. Omdat aan het begin van een studie de bereikte mijlpalen nog niet bekend zijn, kunnen we bij de vraagstelling niet uitgaan van het type SMA.
Dit betekent dat we de volgende populaties met SMA onderscheiden:

1. Eerste symptomen op zuigelingenleeftijd tot 6 maanden (naar verwachting type 1);
2. Eerste symptomen op latere leeftijd > 6 maanden maar < 18 maanden (naar verwachting type 2) ;
3. Eerste symptomen op latere leeftijd > 18 maanden maar < 30 jaar (verwacht type 3); met bij voorkeur een onderverdeling in 18 maanden – 3 jaar en 3 jaar tot 30 jaar (naar verwachting type 3a en 3b);
4. Eerste symptomen op volwassen leeftijd > 30 jaar (naar verwachting type 4)
5. Presymptomatische SMA

1.2.3 *Interventie*

De interventie nusinersen wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling. De aanbevolen dosering is 12 mg als intrathecale injectie (als ruggenprik) 1x/4 maanden, na een oplaadfase met 4 oplaaddoses op dag 0, 14, 28 en 63. De behandeling is zo snel mogelijk en continu vanaf moment van diagnose.

1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

Beste symptomatische, ondersteunende zorg die is gericht op primaire symptomen en (voorkomen van) secundaire complicaties.

1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*

Voor SMA beschouwt het Zorginstituut de volgende uitkomstmaten als cruciaal en belangrijk:

Cruciaal*:*

- Mortaliteit (op de korte termijn met name voor de subgroep met type 1; op de lange termijn ook voor type 2)
- Longfunctie (tijd tot permanente beademing) (op de korte termijn met name voor de subgroep met type 1; op de langere termijn ook voor type 2)
- Mobiliteit/Spierfunctie (alle typen): bij verwacht type 1 gemeten met HINE-2 en CHOP-INTEND; bij verwacht type 2 en 3 met HFMSE.
- Staken vanwege ongunstige effecten (alle typen);
- Ernstige ongunstige effecten die aan de behandeling toegeschreven konden worden (alle typen)

Belangrijk

- Kwaliteit van leven (zoals o.a. gemeten met PedsQL

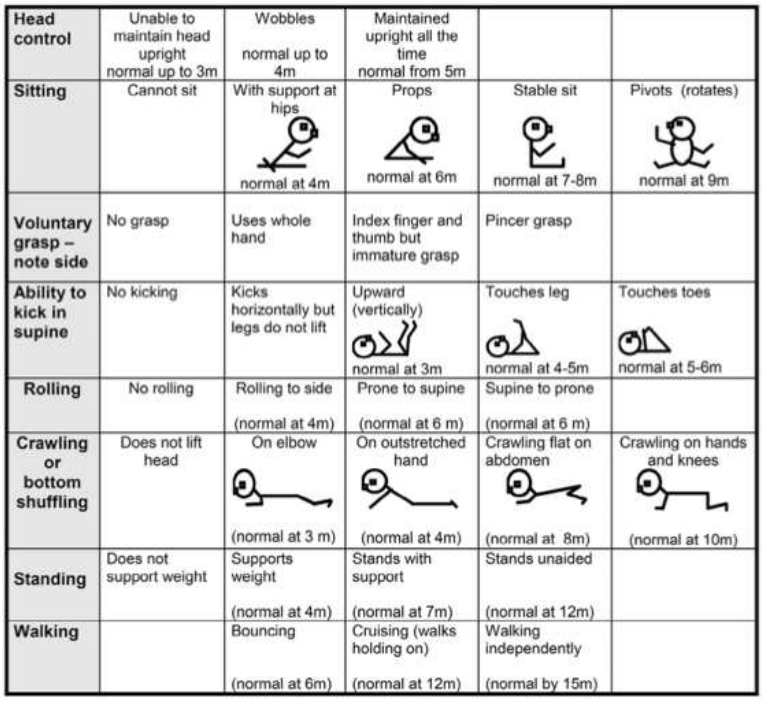
Deze keuze berust op de resultaten van een door ZIN georganiseerde scopingbijeenkomst (11 april 2017) en van Europese consensus (ENMC SMA Workshop Study Group)[IV] over uitkomstmaten bij SMA. De ernst van de ziekte, dwz. het verwachte type SMA op grond van de leeftijd van de eerste symptomen (type SMA), het aantal kopieën SMN2, het te verwachten natuurlijke beloop, is van belang voor de keuze van de uitkomstmaten.
Hieronder volgt een toelichting.

Type 1

Overleving en event (permanente beademing)vrije overleving zijn afhankelijk van de ondersteunende zorg, die per land, per instituut en arts kan verschillen. Zo bedroeg de mediane tijd tot overlijden in een Duits cohort met SMA type 1 en 2 kopieën 6,5 mnd. (0,5-30 mnd.) in een Nederlands cohort 6 mnd. (95%CI: 5-7 mnd.) en in de VS 10,5 mnd. (IQR 8,1-13,6).

Mobiliteit en spierfunctie Om een effect in een studie over een relatief korte periode te meten: HINE-2 en CHOP-INTEND.
HINE (Hammersmith Infant Neurological examination) is een neurologisch onderzoek gericht op kinderen tussen 2-24 maanden en bestaat uit 37 items verdeeld in 3 secties. Sectie 1 is neurologisch, sectie 2 bepaalt de mijlpalen in de ontwikkeling: hoofd, zitten grijpen, schoppen rollen, kruipen, staan en lopen; zie fig 1. Baby's met SMA type 1 zullen in de definitie niet kunnen zitten en ontwikkelen na de diagnose meestal geen nieuwe motorische mijlpalen.
Op de scopingsbijeenkomst kwam naar voren dat de HINE, weliswaar een bij SMA niet gevalideerde uitkomstmaat is, maar dat als daar bij type 1 kinderen echt een verbetering wordt gezien, dit alleen aan de medicatie is toe te schrijven.

Fig 1: Motorische mijlpalen gemeten volgens HINE



Head control	Unable to maintain head upright normal up to 3m	Wobbles normal up to 4m	Maintained upright all the time normal from 5m		
Sitting	Cannot sit	With support at hips normal at 4m	Props normal at 6m	Stable sit normal at 7-8m	Pivots (rotates) normal at 9m
Voluntary grasp – note side	No grasp	Uses whole hand	Index finger and thumb but immature grasp	Pincer grasp	
Ability to kick in supine	No kicking	Kicks horizontally but legs do not lift	Upward (vertically) normal at 3m	Touches leg normal at 4-5m	Touches toes normal at 5-6m
Rolling	No rolling	Rolling to side (normal at 4m)	Prone to supine (normal at 6 m)	Supine to prone (normal at 6 m)	
Crawling or bottom shuffling	Does not lift head	On elbow (normal at 3 m)	On outstretched hand (normal at 4m)	Crawling flat on abdomen (normal at 8m)	Crawling on hands and knees (normal at 10m)
Standing	Does not support weight	Supports weight (normal at 4m)	Stands with support (normal at 7m)	Stands unaided (normal at 12m)	
Walking		Bouncing (normal at 6m)	Cruising (walks holding on) (normal at 12m)	Walking independently (normal by 15m)	

Fig. 1. HINE scoring module illustrating the motor developmental milestones.

CHOP-INTENT (= Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease) is een bij SMA gevalideerde uitkomstmaat voor kinderen tot 2 jaar. Het meetinstrument, door de arts gescoord, bestaat uit 16 items waarop de motorische functie en kracht van de baby wordt uitgedrukt. De mogelijke scores lopen van 0 (slechtst mogelijke totale score) tot 64 (best mogelijke totale score). Een kind met type 1 SMA heeft gemiddeld een score van 20-22 onafhankelijk van de leeftijd[IV]. De maximum score voor SMA met 2 SMN-kopieën in de NeuroNEXT SMA studie was 33. In een kleine, natuurhistorische studie over SMA type 1, vonden Finkel ea, 2014 op de CHOP-INTEND een gemiddelde daling van 1,27 (95% CI, 0,21 tot 2,33) punten per jaar.

Type 2 en 3:
Type 2 patiënten kunnen volgens de definitie nooit zelfstandig staan. Voor de keuze van een geschikte uitkomstmaat voor type 3 patiënten maakt het uit of de patiënt kan lopen of niet (meer). Relevante uitkomstmaten:

- voor *ambulante patiënten* op de korte termijn van een studieduur: behoud van loopvermogen en dagelijks functioneren (ADL; gebruik van computer/telefoon, communicatie, eten, aankleden, toiletbezoek). De 6MWT (6 minute walk test) wordt gebruikt bij ambulante patiënten met type 3 SMA; het meet de spierfunctie.

- bij *niet-ambulante patiënten*: behoud van spierfunctie incl. gebruik van de bovenste ledematen, tijd tot kunstmatige beademing en overleving.

Voor een eventueel effect op longfunctie en overleving/mortaliteit is bij de populatie in de ambulante fase een langere onderzoekstermijn nodig. De tijd tot een mijlpaalgebeurtenis (bv. de rolstoel) lijkt een geschikte primaire uitkomstmaat. Vanwege de heterogeniteit van de ziekte gaat de voorkeur uit naar ziektespecifieke schalen en schalen die een bredere range in ernst van de ziekte meten zoals de HFMS of HFMSE.

HFMSE (Hammersmith Function Motor Scale Expanded) meet op 33 items het motorisch vermogen; max. score is 66. De schaal is geschikt voor ambulante en niet ambulante kinderen en volwassenen met SMA. In een groot wereldwijd cohort van 268 patiënten (2,5-55,5 jaar; 68 ambulant en 200 niet ambulant) met type 2 en 3 SMA varieerden de HFMSE scores van 0-66; gemiddeld 23,28 (SD 20,07)[X]. De 12 maanden verandering varieerde van -14 tot +9 HFSME-punten. Bij ambulante patiënten (met type 3 SMA) was de gemiddelde HFMSE score 53,6 (SD 6,8) en bij niet ambulante patiënten 13,8 (SD 11,0). Bij ambulante patiënten ziet men geen leeftijdsverschillen en is het beeld stabiel met geringe veranderingen op de HFMSE gemeten na een follow up van 1 jaar. Voor SMA type 2 kinderen die niet kunnen lopen zag men grote leeftijdsafhankelijke verschillen in toe- en afname van de HFMSE score. Kinderen onder de 5 jaar kunnen nog nieuwe mijlpalen bereiken en de motorische functie kan nog verbeteren, ook zonder medicatie. Tot een leeftijd van 4,35 jaar neemt men in HFSME-uitgangswaarden een helling waar met toename van 6,1 HFSME-punten/jaar. De gemiddelde verandering over 12 maanden was +0,04 (SE 0,34). Er is grote individuele variatie, terwijl de verschilscores (verbeteringen/verslechteringen) op groepsniveau zijn vastgesteld.
Niet ambulante kinderen tussen 5-15 hebben de grootste kans op vermindering van de motorische functie; bij kinderen tussen 4,35 -15,2 jaar zag men een helling met afname van 7,2 HFSME-punten/jaar. De gemiddelde verandering over 12 maanden was -0,96 (SE 0,24).
Kinderen > 15 jaar met SMA hebben een meer stabiel beeld. De gemiddelde verandering over 12 maanden was -0,35 (SE 0,34).]
Er is geen officieel gepubliceerde MCID, maar in eerder onderzoek (Swoboda, 2010[XI]) is voor de HFMSE uitgegaan van een MCID grenswaarde van 3 punten(op grond van een SD van 3,2 in een eerdere studie). Een door de fabrikant overlegd, niet gepubliceerd MCID-CHERISH-rapport[XII] (p. 9) gebruikt de iets gunstiger metingen uit de interim-analyse van CHERISH en niet de iets minder gunstige van de finale analyse. We beschouwen dit rapport als onvoldoende voor de onderbouwing van een MCID van de HFMSE.
Op de scopingsbijeenkomst gaf men als verwachting aan dat met de HFMSE binnen 2 jaar iets op het natuurlijk beloop zou zijn te meten. Bij volwassenen acht men het meten van een effect moeilijker omdat daar de spierfunctie slechts geleidelijk verslechtert; een te meten verschil t.o.v. het natuurlijk beloop zou niet meer dan een paar punten per jaar kunnen zijn.

PedsQL. Het PedsQL Model meet gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQOL) bij kinderen en adolescenten. De PedsQL bestaat uit korte, generieke kernschalen en conditie-specifieke modules: Pediatrische zelfrapportage bij kinderen en adolescenten van 5 tot 18 jaar, en het oudersproxy-rapport voor kinderen en adolescenten van 2 tot 18 jaar. De PedsQL 4.0 Generic Core Scales beoordelen lichamelijk functioneren, emotioneel functioneren, sociaal functioneren en academisch functioneren. De PedsQL 3.0 Neuromusculaire Module meet HRQOL specifiek voor kinderen van 2 tot 18 jaar met neuromusculaire stoornissen, waaronder SMA. Hogere scores (totale scores variëren van 0 tot 100) wijzen op betere gezondheidsgerelateerde kwaliteit van het leven of minder ernstige gezondheidsproblemen.

Op de scopingbijeenkomst werd bevestigd dat voor geen van de bovengenoemde schalen een minimaal klinisch relevant verschil (MCID) is vastgesteld.

Voor een effect op de lange termijn verwachtte men dat pas over 5 jaar een oordeel gegeven kan worden.

Voor meetinstrumenten waar in de literatuur of bij expert-behandelaren geen consensus over een MID is, houden wij als grenswaarden voor klinische relevantie aan:
Voor RR en HR: <0,75 en > 1,25.
Voor SMD: <-0,5 en >0,5.

1.2.6 Relevante follow-up duur

Voldoende studieduur om een effect op de ziekteprogressie, invaliditeit aan te kunnen tonen. De behandelduur is voor de cruciale uitkomstmaten bij voorkeur langer dan 1 jaar. Klinische onderzoeken met kortere follow up periode kunnen ter ondersteuning dienen van het gevonden bewijs en worden om die reden niet geëxcludeerd

1.2.7 Vereiste methodologische studiekenmerken

Het aantal patiënten met SMA in Nederland wordt door de fabrikant en door het expertcentrum geschat op 445 (4,5% met type 1, 53% met type 2 en 41% met type 3). Wereldwijd is een direct vergelijkende gerandomiseerde studie met placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling haalbaar. Omdat er verder geen andere behandeling beschikbaar is voor deze patiëntengroep, is er door randomisatie geen sprake van het onthouden van de enige, mogelijk effectieve behandeling aan de controlegroep. Daarom is randomiseren wenselijk en haalbaar.

Omdat het een zeldzame aandoening betreft kiezen we ervoor breed te zoeken (nl. ook naar niet-gerandomiseerde studies met nusinersen) om te voorkomen dat we relevante klinische studies, eventueel ter ondersteuning van de onderbouwing van de effectiviteit, bij voorbaat uitsluiten.
Indien er voor een van de subgroepen echter gerandomiseerde gegevens zijn, zullen niet-gerandomiseerde gegevens in de beoordeling van de gunstige effecten, alleen als ondersteuning van de gunstige effecten worden meegenomen.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: nusinersen.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent SMA: NICE.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor SMA: EMA.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Bij voorkeur: Vergelijkende klinische gerandomiseerde onderzoeken naar de effectiviteit van nusinersen bij SMA. Prospectieve niet vergelijkende onderzoeken zullen indien nodig ter ondersteuning van het bewijs op de gunstige effecten worden meegenomen en worden betrokken bij de beschrijvingen van de ongunstige effecten (bijwerkingen) indien sprake is van een langere follow up dan de vergelijkende studies

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

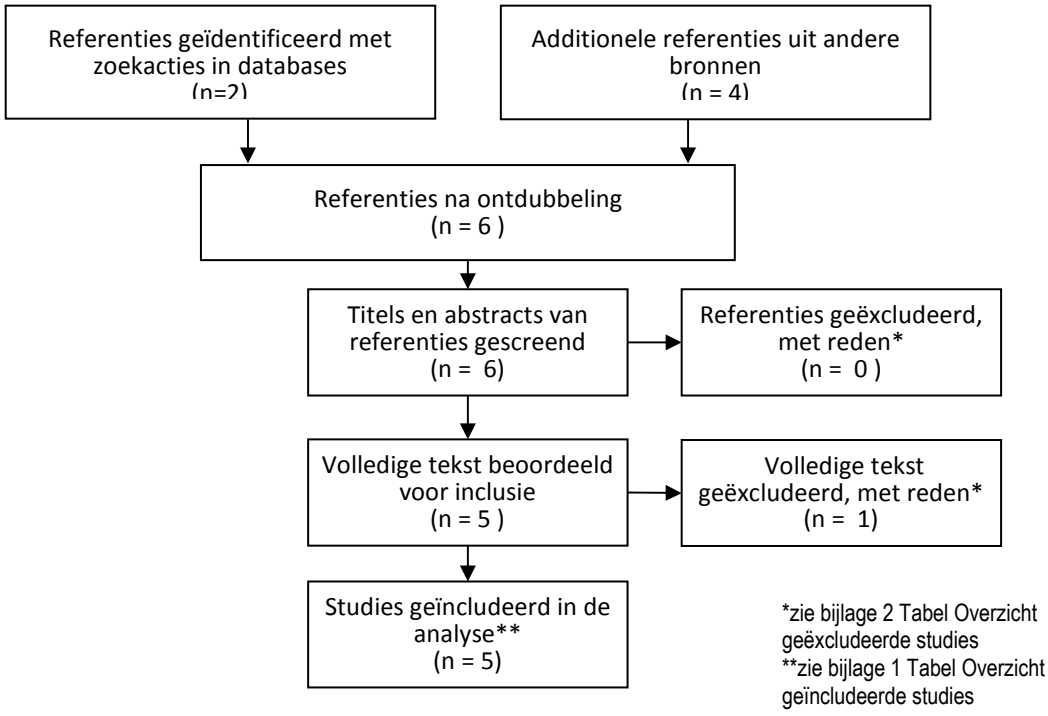
De literatuursearch leverde 2 hits op. Er is slechts 1 studie geïncludeerd op basis van de literatuursearch: de interim-analyse van de fase 2, open label CS3A studie bij type 1 SMA, die wordt gebruikt ter ondersteuning van de fase 3 ENDEAR studie.

EPAR en dossier fabrikant:
Het nusinersen studieprogramma bestaat uit tien niet gepubliceerde klinische onderzoeken, uitgevoerd bij patiënten met verschillende typen SMA. Een deel van de onderzoeken uit het studieprogramma loopt nog.
Uit het dossier van de fabrikant zijn van nusinersen 3 cruciale niet gepubliceerde literatuurreferenties geïncludeerd:
- 2 fase 3 RCT's
  - ENDEAR bij waarschijnlijk type 1 SMA en
  - CHERISH bij waarschijnlijk type 2 en 3 SMA;
- 1 eenarmige, open label studie bij presymptomatische baby's (NURTURE).

De kwaliteit van de evidence van deze cruciale studies is beoordeeld volgens de GRADE methode (bijlage 5).

Als aanvullende studies zijn uit het dossier van de fabrikant meegenomen ter ondersteuning van de primaire cruciale studies: 1 open label studie CS12(eindresultaten).
Zie fig 1a voor de Prismaflowchart. Tijdens de consultatieronde naar partijen is de ENDEAR studie gepubliceerd; deze is na de consultatie toegevoegd aan de bronnen en verwerkt in het rapport.
De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde referenties zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen (waaronder de SmPC en het beoordelingsrapport (EPAR) van nusinersen van EMA zijn weergegeven in bijlage 3.

Figuur 1a: Prismaflowchart literatuursearch



De twee sham gecontroleerde fase 3 RCT's zijn het meest relevant voor onderbouwing van de therapeutische waarde van nusinersen:

1 CS3B (ENDEAR) werd uitgevoerd bij SMA patiënten met eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (≤7 maanden, overeenkomend met naar verwachting SMA type I).
2 De tweede fase 3 studie CS4 (CHERISH) werd uitgevoerd bij SMA patiënten met eerste symptomen op latere leeftijd (2-12 jaar, overeenkomend met verwacht SMA type 2 en 3).

Beide studies (ENDEAR en CHERISH) zijn op grond van interim-resultaten voortijdig gestopt; de patiënten uit deze RCT's zijn overgezet in de open vervolgstudie SHINE. Gegevens uit de nog lopende open SHINE studie zijn volgens de fabrikant nog niet beschikbaar.

Problematisch in deze beoordeling is dat slechts van één van de cruciale studies interim- en/of eindresultaten zijn gepubliceerd. Wel heeft de fabrikant van de relevante studies de clinical study reports (CSR) en de synopsen van deze rapporten overlegd. Voor de finale analyse van de ENDEAR studie is afgegaan op de uitkomsten beschreven in de publicatie, de SmPC, het EPAR, het CSR en op clinicaltrials.gov. De uitkomsten in de finale analyse van de CHERISH studie zijn niet in de EPAR weergegeven en evenmin op clinicaltrials.gov gepubliceerd. Dit rapport is voor de uitkomsten van de CHERISH studie daarom aangewezen op de gegevens uit het CSR en de synopsis. De uitkomsten van de open studies NURTURE en CS12 zijn meer kwalitatief in de EPAR beschreven en van deze studies zijn op clinicaltrials.gov evenmin uitkomsten beschreven; voor de data is gebruik gemaakt van de synopsen en CSR's van beide studies.

3.2 Kenmerken van de geïncludeerde studies

Beschrijving van de studies:

A. De cruciale studies:

ENDEAR (studie CS3B) is een dubbelblinde shamgecontroleerde fase 3 studie bij 121 baby's met naar verwachting SMA type 1; SMA werd met een genetische test bevestigd.

Inclusiecriteria waren o.a.: 2 SMN-2 kopieën; symptomen deden zich voor het eerst voor op een leeftijd jonger dan 6 maanden; bij screening waren de baby's ≤ 7 maanden oud.

Exclusiecriteria: lage zuurstofsaturatie zonder beademing; actieve infectie, anamnese van hersen- of ruggenmergziekte die invloed heeft op lumbaalpunctie, circulatie van de CSF of veiligheid.

De randomisatie was 2:1 (n=81:41). De dosering nusinersen was: ong. 12 mg intrathecaal (afhankelijk van het voor de leeftijd geschatte volume hersenvocht (CSF)) toegediend op dag 1, 15, 29, 64, 183, 302. Vóór elke intrathecale injectie werd 4-5 ml cerebrospinaal vocht (CSF) afgenomen.

De controle-arm kreeg een schijnbehandeling (sham), een nepruggenprik, waarbij er bij de baby alleen oppervlakkig een naald werd gezet op dezelfde plaats, als bij de echte ruggenprik. Hierop werd vervolgens eenzelfde pleister geplakt als in de nusinersenarm.

99% van de patiënten had 2 kopieën van het SMN2-gen. De mediane leeftijd waarop de klinische klachten en symptomen van SMA zich voor het eerst voordeden, was 6,5 weken in de arm met nusinersen en 8 weken voor patiënten die de schijnbehandeling kregen; de mediane leeftijd waarop de patiënten hun eerste dosis kregen was resp. 164,5 en 205 dagen. Beide groepen waren in grote lijnen vergelijkbaar wat betreft ziektekenmerken in de uitgangssituatie; wel was er in de nusinersen arm een hoger percentage met in de anamnese een paradoxale ademhaling (89% vs. 66%), pneumonie of respiratoire symptomen (35% vs. 22%), moeite met slikken of voedingsproblemen 51% vs. 29%) en een noodzaak tot ademhalingsondersteuning (26% vs. 15%) vergeleken met de arm met schijnbehandeling. Ook was er enige disbalans in leeftijd waarop de eerste symptomen optraden: in de nusinersenarm waren bij 10% van de ingesloten

patiënten de eerste symptomen > 12 weken opgetreden vs. 22% in de controle arm. Voor een overzicht van de patiëntkenmerken zie verder bijlage 4a.

Het primaire eindpunt was gericht op de motorische functie (o.a. verbetering in bereikte mijlpalen (gemeten op HINE-2)) en op de (voorvalvrije) overleving.
Respons volgens HINE-2 werd gedefinieerd als een toename van ≥2 punten (of maximale score) op vermogen om te schoppen, OF een toename van ≥1 punt op de motorische mijlpalen met betrekking tot hoofdbewegingen, rollen, zitten, kruipen, staan of lopen, EN verbetering in meer categorieën van motorische mijlpalen dan verslechteringen.
Voorvalvrije overleving was gedefinieerd als het aantal patiënten dat overleed of permanente beademing kreeg. Permanente beademing was gedefinieerd als: beademing ≥ 16 uur/dag gedurende ≥ 21 dagen zonder een acute event of tracheostomie.
De ENDEAR-studie is voortijdig afgerond na een geplande interim-analyse met een positieve uitkomst op een verbetering in mijlpalen ('cut-off' was op 15 juni 2016, waarop ong. 80 patiënten dag 183 hadden bereikt). De uitkomstmaat waarop de stopregel is gebaseerd was de mijlpaalrespons (met een 'alpha spending' van 0,032). Officieel vond op geen van de andere uitkomstmaten op dat moment een analyse plaats. De duur van de behandeling varieerde toen van 6 tot 442 dagen.
In de eindanalyse (EOS) hadden van de 80 patiënten in de nusinersenarm 26 de studie afgemaakt gedurende de follow-up en 39 door de vroegere studie beëindiging; 15 patiënten waren gestopt met de studie (13 vanwege bijwerkingen (lees overlijden) en 2 vrijwillig)[XIII]. Van de 41 patiënten in de controle-arm met schijnbehandeling maakten 11 de studie af gedurende de follow-up en 13 door de studie beëindiging; 17 patiënten zijn gestopt met de studie (16 vanwege bijwerkingen (lees overlijden) en 1 is vrijwillig gestopt). Deze patiënten zijn vervolgens overgezet naar de open SHINE studie.
Bij de eindanalyse zijn beoordeeld:
- overleving en tijd tot permanente beademing en overleving op de ITT-set. De ITT set omvat alle patiënten die zijn gerandomiseerd en met tenminste 1 dosis.
- HINE-2 respons, CHOP INTEND respons en permanente beademing op basis van de werkzaamheidsset. De werkzaamheidsset is gedefinieerd als de proportie deelnemers in de ITT populatie die na zes maanden (dag 183) klinisch beoordeeld konden worden. Ook de patiënten die gedurende deze vervolgperiode waren overleden of gestopt zijn in deze werkzaamheidsset-analyse meegenomen.

CHERISH (studie CS4, bron: CSR) is een dubbelblind, shamgecontroleerd fase 3 RCT bij 126 symptomatische kinderen van 2-9 jaar (mediane leeftijd 3 jaar) die zelfstandig kunnen zitten, maar die de motorische mijlpaal onafhankelijk lopen nooit hebben bereikt. Het betreft kinderen bij wie de eerste SMA symptomen op latere leeftijd (> 6 maanden) zijn begonnen en die waarschijnlijk SMA type 2 of 3 zullen ontwikkelen; SMA werd met een genetische test bevestigd. Inclusiecriteria waren o.a.: eerste symptomen op een leeftijd ouder dan 6 maanden; bij screening moesten de kinderen los kunnen zitten, maar niet ooit onafhankelijk hebben kunnen lopen; de Motor Function Score (Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE) moest bij screening liggen tussen 10 en 54; kinderen moesten na screening nog een levensverwachting langer dan 2 jaar hebben.
Exclusiecriteria o.a.: de noodzaak van beademing > 6 uur/24 uur; de noodzaak van een maagsonde; bij screening ernstige contracturen of ernstige scoliose; ziekenhuisopname voor operatie, een pulmonair event; hulp bij voeding binnen 2 maanden van de screening of verwacht tijdens de studie; actieve infectie; anamnese van hersen- of ruggenmergziekte die invloed heeft op lumbaalpunctie of circulatie van de CSF; een geïmplanteerde shunt voor drainage van CSF of een geïmplanteerde CNS katheter; anamnese van meningitis.
Het primaire eindpunt was de HFMSE na 15 maanden. De randomisatie was 2:1 voor nusinersen en schijnbehandeling. De mediane leeftijd met de eerste SMA symptomen was 11 maanden. 88% had 3 SMA kopieën; 8% 2 kopieën en 2% 4 kopieën. De ziektekenmerken waren vergelijkbaar, behalve in ooit zelfstandig kunnen staan of met ondersteuning lopen: 13% in de arm met nusinersen en 29%

in de arm met schijnhandeling kon ooit zonder ondersteuning staan; voor het percentage dat met ondersteuning kon lopen was dit resp. 24 en 33%
De CHERISH studie is ook voortijdig gestopt na een geplande interim-analyse met een positieve uitkomst op de HFMSE-score. De interim-analyse werd uitgevoerd, nadat alle deelnemers na zes maanden klinisch waren beoordeeld en nadat bij tenminste 39 patiënten de beoordeling na 15 maanden was afgerond (cutoff van 31 augustus 2016). Op het moment van de interim-analyse werd alleen het primaire eindpunt (ΔHMFSE-score na 15 maanden t.o.v. baseline) formeel statistisch getest. Bij de finale analyse (EOS) werd de database gesloten op 3 maart 2017 en werden naast het primaire eindpunt ook de secundaire eindpunten statistisch getest. In dit rapport zijn de data uit de finale analyse meegenomen; bron CSR. Deze verschillen van de data in de EPAR en de SmPC, die verwijzen naar data van de interim-analyse.

Beoordeling van de HFSME werd uitgevoerd op basis van de ITT-populatie; ontbrekende HFSME-gegevens na de uitgangssituatie voor deelnemers die nog geen bezoek na 15 maanden hadden afgelegd, werden geïmputeerd door middel van de 'multiple imputation'-methode.

NURTURE
De NURTURE (studie CS5) is een kleine eenarmige nog lopende, open fase 2 studie met 20 presymptomatische patiënten jonger dan 6 weken. Start studie: 20 mei 2015; geschat studie einde 26 jan 2022 (bron clinicaltrials.gov, laatste update van 16 aug 2017). De leeftijd bij eerste dosering varieerde van 3 tot 42 dagen; mediaan 19 dagen. De diagnose SMA is genetisch gesteld; 65% van de patiënten had 2 SMA kopieën en 35% 3 SMA kopieën, wat lijkt op een populatie die waarschijnlijk SMA type 1 of 2 zal ontwikkelen.
De SmPC en de synopsis (versie 2) beschrijven de 3^{e} interim-analyse op 31 oktober 2016 met een follow up tot 13 maanden en met een mediane deelnametijd aan het onderzoek van 318 dagen. De 1^{e} interim-analyse was op 21 jan 2016 na een vervolg van ong. 2 maanden, de 2^{e} op 8 juni 2016. De EPAR beschrijft de 2^{e} interim-analyse van 8 juni 2016. Het is niet bekend hoe het nu -1 jaar na de 3^{e} interim-analyse-, met deze patiënten gaat; Reactie Biogen 29/11/2017 bij navraag: 'Resultaten van een latere interim analyse uitgevoerd na oktober 2016 zijn momenteel niet beschikbaar'.
Van de 20 patiënten behandeld met nusinersen, hadden 18 bij de 3^{e} interimanalyse het bezoek op dag 64 afgelegd; dezen vormden de werkzaamheidsset (hierin had 72% 2 SMN2 kopieën). Het primaire eindpunt voor de interim-analyse was de tijd tot overlijden of beademing. De definitie voor beademing: ≥ 6 uur/dag gedurende ≥ 7 dagen; deze verschilt van de in de ENDEAR gehanteerde definitie.

B. Aanvullende studies
Studie CS3A (**Finkel, 2016)** is een open fase 2 studie die bij 20 baby's met de eerste symptomen < 6 maanden (naar verwachting type 1 SMA) het effect van 2 dosesregimes 6-12 mg nusinersen vergelijkt, waarvan 1 dosisregime in de buurt komt van het geregistreerde dosisregime. Start studie: 31 mei 2013; geschat studie einde 31 aug 2017 (bron clinicaltrials.gov, laatste update van 1 aug 2017). De mediane leeftijd waarop de klinische klachten en symptomen van SMA zich voor het eerst voordeden was 56 dagen. Patiënten hadden 2 kopieën (n=17) of 3 kopieën van het SMN2-gen (n=2) (bij 1 patiënt was het aantal kopieën van het SMN2 –gen niet bekend). De mediane leeftijd waarop patiënten de eerste dosis kregen was 162 dagen.
Een interim-analyse van dit onderzoek is uitgevoerd na een follow-up duur van maximaal 27 maanden. De publicatie van Finkel, 2016, de synopsis en het CSR van de CS3A studie, betreffen de resultaten van de interim-analyse met een cutoff op 26 januari 2016. ZIN heeft Biogen gevraagd om de eindresultaten of resultaten van een latere interim-analyse. Reactie Biogen 29/11/2017: 'Er wordt momenteel gewerkt aan een update van het CSR van studie CS3A met gegevens na ongeveer drie jaar studiedeelname (dag 1072). Deze update is echter helaas nog niet beschikbaar'.

Uit bijlage 4a blijkt dat de baselinekenmerken van studie CS3A in grove lijnen overeenkomen met die van de ENDEAR studie.

Studie CS12[XIV] is een eenarmige fase 1 open label vervolgstudie van totaal 47 patiënten van twee fase 1 studies (30 patiënten uit studie CS 2 en 17 uit CS10). Start studie: jan. 2014; studie einde jan 2017 (bron clinicaltrials.gov, laatste update van maart 2017). Dosering nusinersen in CS12: 12 mg 1x/6 mnd.; totaal 4 doses. Ingesloten patiënten in CS12 hadden deze fase 1 studies niet langer dan 6 maanden eerder met een gunstig gevolg afgesloten. Andere inclusiecriteria waren: een levensverwachting > 2 jaar; binnen 2 maanden vanaf screening was geen ziekenhuisopname gepland.
De patiënten zijn 715 dagen (~2 jaar) gevolgd. De populatie omvat net als de CHERISH studie zowel naar verwachting type 2 als naar verwachting type 3 patiënten. Verschillen met de CHERISH studie (zie bijlage 4a): patiënten zijn in CS12 ouder (bij de eerste dosis 3-17 jr vs. 2-9 jaar). CS12 heeft meer patiënten met 4 kopieën van het SMN2-gen (17% vs. 2%) en geen patiënten met 2 kopieën (CHERISH 10%); CS12 bevat 45% ambulante patiënten, terwijl in CHERISH niemand (eerder) zelfstandig kon lopen. In de Synopsis en de EPAR wordt studie CS12 beschreven, maar ontbreken gegevens over de leeftijd met 1^{e} symptomen, van diagnose of ziekteduur. 4,3% (2/47) staakte de studie.
In de SmPC worden de studies CS2 en CS12 genoemd, maar dan gaat het over een niet nader gespecificeerde subgroepanalyse op 28 patiënten die de eerste dosis in studie CS2 hadden gekregen en toen 2-15 jaar oud waren (studie CS12 bevat totaal 47 patiënten). De subgroep betreft 28 deelnemers met SMA type 2 en 3 met een gemiddelde leeftijd bij eerste symptomen van 17,7 maanden (SD 11,9 mnd) en een gemiddelde leeftijd bij diagnose van 32,5 maanden (SD 28,9 mnd). De gemiddelde ziekteduur van deze patiënten bij aanvang van de behandeling wordt geschat op ongeveer 5,6 jaar[XV], [XVI].
In de CS2 studie hadden 38% (13/34) van de patiënten type 2 SMA en 62% (21/34) type 3 SMA.

Voor een overzicht van de uitkomsten van de studies zie bijlage 4b.
Voor de baselinekarakteristieken van beide RCT's zie bijlage 4a.

3.3 *Risk of bias* van de geïncludeerde studies

De kwaliteitsbeoordeling van de studies is beschreven in bijlage 5.

3.4 Gunstige effecten

3.4.1 Evidentie

De resultaten uit de 2 RCT's konden vanwege de verschillen in populatie en uitkomstmaten niet worden gepoold. De kwaliteit per uitkomstmaat voor de te onderscheiden populaties SMA, is weergegeven in de tabellen 1a, b en c.

A. SMA patiënten met eerste symptomen op de zuigelingenleeftijd (< 6 maanden; waarschijnlijk SMA type 1)
Cruciale uitkomstmaten
Voor de data is afgegaan op de definitieve analyse van de ENDEAR studie (CS3B). Het verschil in voorvalvrije overleving en algehele overleving is bepaald in de ITT-populatie (n=80 resp. 41). Andere uitkomstmaten, als permanente beademing zijn

bepaald in de werkzaamheidsset: n=73 op nusinersen en n=37 op schijnbehandeling. Patiënten die waren overleden of die de behandeling staakten werden meegenomen als nonresponders of kregen de laagste in de subgroep waargenomen waarde.

De uitkomsten op de interim-analyse en de uitkomsten van de fase 2 openlabel CS3A studie zijn alleen aanvullend gebruikt.

Voorvalvrije overleving
Voorvalvrije overleving, d.w.z. het aantal patiënten dat overleed of permanente beademing kreeg (gedefinieerd als ≥ 16 uur beademing/dag continu gedurende > 21 dagen in afwezigheid van een acuut reversibel voorval of tracheostomie), was in ENDEAR een co-primair eindpunt.
Er is bewijs van redelijke kwaliteit dat (na kortdurende) behandeling tot een vervolgduur van 13 maanden het risico op overlijden of permanente beademing in de nusinersen groep 47% lager is dan in de controlegroep met een schijnbehandeling (HR=0,53; 95% BI 0,32 – 0,89; p=0,0046).
De mediane tijd tot voorvalvrije overleving bedroeg 22,6 weken in de arm met schijnbehandeling; in de nusinersen arm werd deze niet bereikt. Ondanks een iets ongunstiger uitgangssituatie in de nusinersen-arm (een jongere leeftijd waarop eerste symptomen optraden en meer moeite met slikken en voeding), scoorde nusinersen beter dan schijnbehandeling.
In de subgroep met een ziekteduur korter dan de mediane ziekteduur van 13 weken was het effect groter (een verlaging van het risico met 76%; HR 0,24 [0,10-0,57])) dan in de subgroep met een langere ziekteduur (een verlaging van het risico met 16%; HR *0,84 [0,43-1,67])*; zie bijlage 4b. In de subgroep met een ziekteduur > 13 (13- 26) weken is de puntschatter kleiner dan de generieke klinische relevantiegrens, en is de kans dat een waargenomen gunstig effect niet klinisch relevant is groter dan dat het wel klinisch relevant is; ook kan bij een ziekteduur >13 weken niet worden uitgesloten dat nusinersen de voorvalvrije overleving verhoogt.
De interim-uitkomsten van de kleine open CS3A studie (Finkel, 2016) bij naar verwachting type 1 patiënten bevestigen de gunstige effecten van nusinersen op de voorvalvrije overleving; zie bijlage 4b.

Algehele overleving
Er is bewijs van redelijke kwaliteit dat (al na kortdurende) behandeling tot een vervolgduur van 13 maanden het risico op overlijden in de nusinersen groep statistisch significant met 63% is afgenomen (HR=0,37; 95% BI 0,18 – 0,77 p=0,0041) t.o.v. de controlegroep met een schijnbehandeling.

Permanente beademing
Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat (na kortdurende) behandeling tot een vervolgduur van 13 maanden het risico op permanente beademing in de nusinersen groep niet statistisch significant maar wel numeriek met 34% verlaagt (HR=0,66; 95% BI 0,32 – 1,37; p=0,1329) t.o.v. de controlegroep met een schijnbehandeling. Er is echter een breed betrouwbaarheidsinterval. Dit betekent dat niet kan worden uitgesloten dat nusinersen de kans op permanente beademing verhoogt. Omdat nusinersen vergeleken met schijnbehandeling zowel kan leiden tot een afname als een toename in permanente beademing, is in GRADE (tabel 1a) dubbele downgrading gedaan voor onnauwkeurigheid.

Motorische functie
Voor de data is in eerste instantie afgegaan op gemiddelde verschillen in het percentage deelnemers dat een HINE-2 respons voor motorische mijlpalen bereikte in de werkzaamheidsset van de ENDEAR studie (CS3B). En in tweede instantie op het percentage patiënten met een verbetering van ten minste 4 punten ten opzichte van de uitgangswaarde op de score voor de *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease* (CHOP INTEND).

Er is bewijs van redelijke kwaliteit dat (na kortdurende) behandeling tot een vervolgduur van 13 maanden het percentage deelnemers met een HINE-2 respons voor motorische mijlpalen significant hoger is in de nusinersen- dan in de controlegroep met een schijnbehandeling (51% vs. 0%; p<0,0001). Dit betekent dat statistisch significant meer patiënten met nusinersen op motorische functie (gemeten met mijlpalen) verbeteren dan met schijnbehandeling. Ook op dit eindpunt zag men in de subgroep met een kortere ziekteduur ≤12 weken een groter en een sneller effect dan in de subgroep met een ziekteduur 12-26 weken; (75% vs. 32%). In vooraf gedefinieerde subgroepanalyses gericht op ziekteduur, leeftijd met de eerste symptomen wijzen de gunstige effecten voor nusinersen wel in dezelfde richting, nl dat nusinersen numeriek gunstiger scoort dan de schijnbehandeling. Deelnemers in de nusinersen groep bereikten verder mijlpalen, zoals controle van hoofdbeweging (22%), zitten zonder ondersteuning (8%) en zelfs staan zonder ondersteuning (1%), die niet door een patiënt in de controlegroep werden bereikt. Deze gunstige uitkomst op motorische functie gemeten met motorische mijlpalen wordt bevestigd door het in de ENDEAR studie gemeten effect op de CHOP INTEND. Ook het percentage deelnemers dat voldeed aan de CHOP INTEND responscriteria (het % met ten minste 4 punten verbetering) was significant hoger in de nusinersengroep dan in de controlegroep (71% vs. 3%; p<0,0001).
De interim-uitkomsten van de kleine open CS3A studie (Finkel, 2016) bij naar verwachting type 1 patiënten bevestigen de gunstige effecten van nusinersen op de motorische functie. Na 2 jaar behandeling kon 40% van de 20 kinderen zitten. De kinderen konden daardoor worden geclassificeerd als type 2 kinderen. De uitkomsten voor motorische functie in studie CS3A waren op diverse uitkomstmaten in grote lijnen vergelijkbaar met de actieve arm uit de ENDEAR studie: het percentage deelnemers met een HINE-2 respons voor motorische mijlpalen was in de CS3A studie 65% vs. 51% in ENDEAR, en het % responders op de CHOP INTEND was resp. 55% vs. 71%.

B. SMA met eerste symptomen op latere leeftijd (> 6 maanden; waarschijnlijk type 2 en 3 patiënten)
Cruciale uitkomstmaten

Algehele overleving, voorvalvrij overleving, beademing
Niet van toepassing. Geen van de kinderen overleed gedurende de follow up tot 15 maanden. Voorvalvrije overleving en beademing is niet systematisch als uitkomstmaat gerapporteerd.

Motorische functie
Voor de data is in eerste instantie afgegaan op de primaire uitkomstmaat in de CHERISH studie (CS4), nl het effect op de HFMSE-score na 15 maanden behandeling in de ITT set, waarbij ontbrekende waarden zijn geïmputeerd. En in tweede instantie op secundaire uitkomstmaten als het percentage met een HFMSE-respons (toename van ≥3 punten), het % nieuwe motorische mijlpalen, de RULM, en het percentage patiënten dat zonder hulp kan staan of het percentage dat met hulp kan lopen.

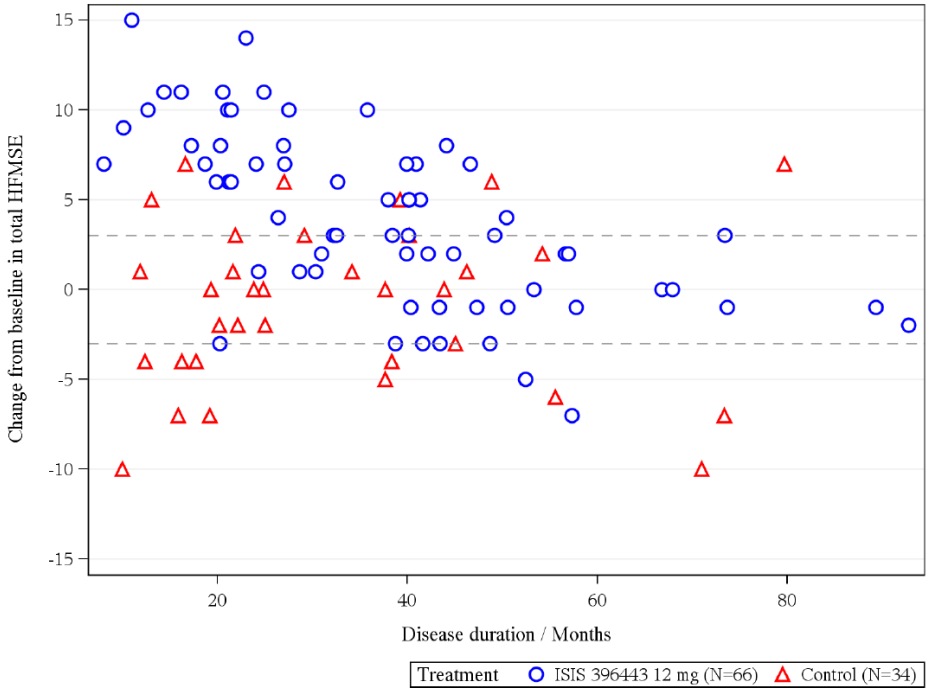
-Effect op de LS gemiddelde HFMSE-score na 15 maanden behandeling
Er is bewijs van redelijke kwaliteit dat nusinersen de motorische functie gemeten met de HFSME score na 15 maanden klinisch relevant verbetert met LS gemiddeld 4,9 punten (95% BI 3,1; 6,7) vergeleken met de controlegroep; op een schaal van 0-66. Het verschil in HFSME score was statistisch significant (p=0,0000002) en voor het gehele betrouwbaarheidsinterval ook klinisch relevant.
Subgroepen binnen CHERISH
CHERISH bevat SMA patiënten van 2-9 jaar met een ziekteduur van 8-94 maanden, bij wie de eerste ziektesymptomen op een leeftijd van 6-20 maanden waren opgetreden. Er is in CHERISH gestratificeerd op leeftijd bij screening (< 6 jaar en 6-9); en op ziekteduur, nl < 25 maanden, 25-44 maanden en 44-94 maanden; zie bijlage 4a. De meeste kinderen waren bij screening < 6 jaar; slechts 16 % van de populatie was 6-9 jaar. De verdeling over de 3 subgroepen voor de categorieën

ziekteduur was evenredig met ongeveer een derde deel van de patiënten in elke subgroep.

Subgroepanalyse binnen CHERISH

- In de HFMSE- subgroepanalyse naar **leeftijd bij screening** scoorde nusinersen in de subgroep <6-jaar over alle tijdspunten gunstiger dan in de oudere kinderen. (CSR p. 96) Het LS gemiddeld verschil (95% CI) op maand 15 bedroeg voor de hele studie populatie 4,9 (3,1;6,7); voor de subgroep < 6 jaar was het 5,5 (3,5; 7,5) en voor de subgroep ≥6 jaar slechts 1,0 (-5,9; 7,9). Deze subgroep stratificatie sluit niet goed aan bij het natuurlijke beloop van SMA op de HFMSE waarin we tot een leeftijd van 4,35 jaar een toename van de HFMSE zien en vanaf 4,35 jaar een afname; zie 1.2.5. De subgroep met ≥6-jarigen was te klein om definitieve conclusies te trekken: er werd gemeten in maand 3, 6 en 9 bij slechts 14 en 6 patiënten in de resp. nusinersen- en de sham-armen; en op maand 15 nog maar bij 7 en 4 patiënten. De conclusie is dat er voor kinderen van 6 jaar en ouder met de eerste symptomen > 6 maanden te weinig gegevens zijn voor een definitieve uitspraak, maar dat deze gegevens wijzen op een geringer effect dan bij jongere kinderen en dat dit effect bij oudere kinderen waarschijnlijk niet klinisch relevant effect is.
- In de HFMSE-subgroepanalyse naar de **ziekteduur** waren er substantiële verschillen. In de subgroep met de kortste ziekteduur (<25 maanden) nam t.o.v. de uitgangswaarde in de arm met nusinersen de LS gemiddelde HFMSE-score gemeten op maand 15 toe met 8,4-punten en zag men in de arm met de schijnbehandeling een gemiddelde daling van 1,6-punten. In de subgroep met een ziekteduur van 25 tot 44 maanden was het verschil 2,5 (een stijging met resp. 3,4 en 0,9 punten) op de LS gemiddelde HFMSE-score van nusinersen vs. schijnbehandeling. In de subgroep met een ziekteduur van 44-94 maanden was het verschil 1,4 (een stijging van resp. 0,4 punten en een 1,0-punt daling in de controlegroep). Het effect van nusinersen op de HFMSE score was in de subgroep met de langste ziekteduur van 44-94 maanden veel kleiner dan in de groep met de kortste ziekteduur (< 25 maanden), en mogelijk niet klinisch relevant. Een probleem is het geringe aantal patiënten in de subgroep met een ziekteduur van 44-94 maanden en dat we in deze subgroep in de analyses worden geconfronteerd met teveel patiënten met ontbrekende waarden (op maand 15: bij 33% ontbrekende waarden in de nusinersenarm en bij 28% in de arm met schijnbehandeling). Figuur 10 uit het CSR van CHERISH geeft aan dat bij een langere ziekteduur dan 44 maanden er over een relatief grote tijdspanne tot 96 maanden te weinig data zijn; bovendien gaan de waarden van deze data alle kanten op. Ook in de subgroepanalyses van andere verkennende uitkomstmaten ging een langere ziekteduur steeds gepaard met een geringer effect, waarbij de puntschatter vaak onder de klinische relevantiegrens (MCID) ligt. Wel waren de resultaten in de meeste subgroepanalyse's consistent met stabilisatie van de ziekte, en waren deze meestal numeriek gunstiger dan in de controlegroep.

Figure 10: Change in HFMSE From Baseline to Month 15 by Disease Duration: Month 15 Efficacy Set



Figuur 10 uit het CSR van CHERISH (p. 306/1348)

We zijn nagegaan of er vanuit de CS12 studie een onderbouwing is voor de effecten op de HFMSE in de CHERISH studie. De SmPC geeft over de studies CS2 en CS12 aan dat bij een subgroep van 28 kinderen met SMA van 2-15 jaar oud de gemiddelde verbetering in HFSME ten opzichte van de uitgangswaarde bij SMA type 2 veel groter was dan bij type 3. De gemiddelde verbetering bedroeg 12,3 (SD 5,46; n=6) bij SMA type 2 en 1,6 (SD 3,91; n=7) bij patiënten met type 3 na 1050 dagen (ong. 3 jaar) behandeling. Kritiekpunt is dat deze uitkomst is gebaseerd op slechts 13 van de 28 patiënten uit de CS2-subgroep van de C12 studie.

-% met ten minste 3 punten verbetering op de HFMSE-score na 15 maanden behandeling
Daarnaast is er bewijs van redelijke kwaliteit dat na 15 maanden behandeling met nusinersen de HFSME score bij 30,5% van de kinderen met ten minste 3 punten meer is verbeterd dan met schijnbehandeling. Ook dit verschil is statistisch significant en voor het overgrote deel ook klinisch relevant. Er is onduidelijkheid over de interpretatie van de gemelde percentages: het lukt namelijk niet om "hele" patiënten uit de percentages te halen omdat door de wijze van imputatie de N onduidelijk is; hier wreekt zich het ontbreken van gepubliceerde peer reviewed data.
Reactie Biogen 29/11/2017: 'Deze hoofdanalyse is een onderdeel van de multiple imputation procedure. Het is betreft daardoor niet een vast aantal deelnemers, maar het is slechts een percentage dat gerapporteerd kan worden omdat in essentie het aantal deelnemers in de verschillende geïmputeerde datasets is gemiddeld. Een indicatie van het exacte aantal patiënten kan worden verkregen wanneer wordt gekeken naar de gevoeligheidsanalyses die zijn uitgevoerd voor dit eindpunt."

-Effect op andere maten van motorische functie

- Er is bewijs van lage kwaliteit dat na 15 maanden behandeling met nusinersen 13,8% van de kinderen meer nieuwe motorische mijlpalen hebben bereikt dan met schijnbehandeling. Dit verschil is niet statistisch significant, waardoor niet kan worden uitgesloten dat met nusinersen behandelde kinderen minder motorische mijlpalen bereiken dan met schijnbehandeling. Omdat het betrouwbaarheidsinterval 1 grens voor klinische relevantie overschreed, is in GRADE (tabel 1b) met 1 punt

gedowngraded. Omdat het verschil op nieuwe motorische mijlpalen niet statistisch significant verschil is, zijn vanwege de hiërarchische analyse-opzet in de CHERISH studie alle verdere secundaire uitkomsten (hieronder) verkennend.

- Omdat alle verdere uitkomstmaten verkennend zijn, hebben we deze niet meer met GRADE beoordeeld. Voor de uitkomsten zie Bijlage 4b. Nusinersen geeft op deze uitkomstmaten echter niet over de gehele linie een significante of numerieke verbetering. Nusinersen verbeterde wel het functioneren van de bovenste extremiteiten (RULM-score) na 15 maanden statistisch significant en klinisch relevant in vergelijking met de controlegroep. Het effect van nusinersen op het % kinderen dat zonder hulp kan lopen na 15 maanden was echter niet statistisch significant verschillend van schijnbehandeling. En vergeleken met schijnbehandeling waren er zelfs minder kinderen die zonder hulp konden staan; dit was niet statistisch significant.

Conclusie voor motorische functie: Op de HFMSE zien we overal een gunstig effect; er is echter een groot verschil tussen de vooraf gestratificeerde subgroepen. De overige uitkomstmaten voor motorische functie laten overall niet een consistent ondersteunend beeld zien. Gezien de hiërarchische analyse opzet van de studie kiezen we ervoor om verder af te gaan op de uitkomsten van de HFMSE.

C. Presymptomatische SMA

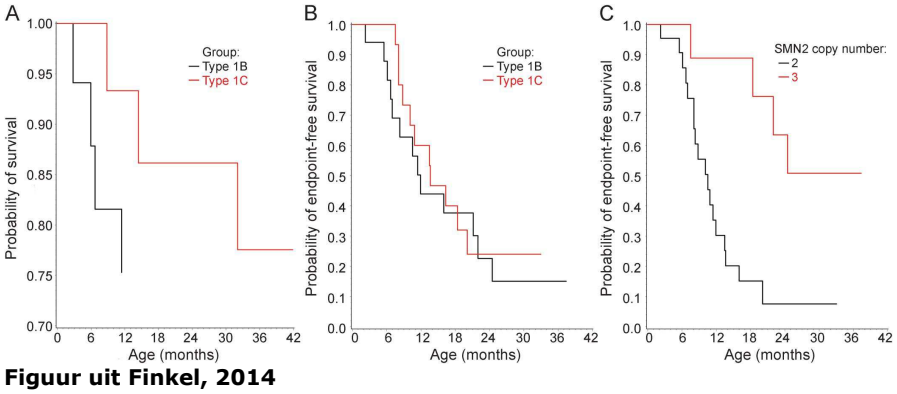
Cruciale uitkomstmaten

Voor de data is afgegaan op de 3e interim-analyse van de NURTURE studie. Van de 20 patiënten in deze studie hadden 18 patiënten bij deze 3e interim-analyse het studiebezoek op dag 64 afgelegd. Dat is de werkzaamheidsset. Alle cruciale uitkomstmaten geven bewijs van zeer lage kwaliteit omdat het gaat om indirecte vergelijkingen van een observationele studie met gegevens over natuurlijk beloop, waarbij het lastig bleek om goede gegevens voor de vergelijkende arm te vinden. Er zijn nl. geen goede kwantitatieve gegevens over natuurlijk beloop voor de populatie met presymptomatische SMA (72% met 2 kopieën en 28% met 3 kopieën). De vergelijking is dus meer kwalitatief en benaderend. Daarom is bij indirect bewijs dubbel gedowngrade. Zie tabel 1 C.

Voorvalvrije overleving

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat nusinersen (in een vervolgduur van mediaan 311 dagen) bij presymptomatische zuigelingen jonger dan 6 weken met genetisch gediagnosticeerde SMA (kortdurende) behandeling met het risico op overlijden of permanente beademing verlaagt ten opzichte van een vergelijkbare populatie met natuurlijk beloop.

Toelichting: Het eindpunt voorvalvrije overleving is bij geen van de 20 patiënten in de 3e interim-analyse van NURTURE bereikt. De verwachting is dat in een populatie met naar verwachting type 1 of type 2 SMA (65% met 2 SMN2 kopieën en 35% met 3 SMN2 kopieën) dit eindpunt bij tenminste 1 van de patiënten wel zou zijn opgetreden met natuurlijk beloop. De mediane tijd tot voorvalvrije overleving in de ENDEAR studie in een populatie met alleen 2 kopieën bedroeg in de arm met schijnbehandeling 22,6 weken; zie bijlage 4 B. Bij SMA type 1B (2 SMN2 kopieën) was de verwachte gemiddelde leeftijd van overlijden in een Nederlands onderzoek 8,6 maanden en lag de start van permanente beademing bij gemiddeld 0,9 maand; bij type 1C (3 SMN2 kopieën) waren deze waarden 26,5 maanden en 14,5 maanden. Aan de andere kant meldt Finkel, 2014[XVII] voor SMA type 1 een mediane tijd tot progressievrije overleving van 13,5 maanden en merkt deze verder op dat het aantal SMN2 kopieën voor deze uitkomstmaat een grote impact heeft.



Figuur uit Finkel, 2014

% met klinische SMA

Voor het maken van een kwantitatieve of een kwalitatieve indirecte vergelijking ontbreken de nodige gegevens.

Motorische functie

Kwantitatieve uitkomsten op de motorische uitkomstmaten als motorische mijlpalen (vg HINE-2 of WHO) of op CHOP INTEND zijn niet systematisch gerapporteerd in de SmPC of de synopsis van het CSR. Wel zijn kwalitatieve mijlpaalbeschrijvingen gemeld: 67% (12/18) bereikte na een follow up tot 13 maanden de mijlpaal zitten zonder hulp (type 2 SMA) en 11% (2/18) had de mijlpaal lopen zonder hulp bereikt en daarmee type 3 SMA. Het was niet mogelijk de impact van 28% van de populatie met 3 SMN2 kopieën in NURTURE vorm te geven. Dit is bewijs van zeer lage kwaliteit dat bij presymptomatische zuigelingen jonger dan 6 weken met genetisch gediagnosticeerde SMA (kortdurende) behandeling met nusinersen tot een vervolgduur van 13 maanden de motorische functie verbetert ten opzichte van een vergelijkbare populatie met natuurlijk beloop.

TABEL 1 a. Vraagstelling: Nusinersen versus schijnbehandeling voor SMA met eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (< 6 maanden) en een ziekteduur tot 26 weken

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Nusinersen	schijnbehandeling	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
% met motorische mijlpaalrespons op HINE-2 (follow up: range 183 dagen tot 0442 dagen; vastgesteld met: HINE-2)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig [a]	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	37/73 (50.7%)	0/37 (0.0%)	RR 38.51 (2.43 tot 610.14)	507 meer per 1.000 (from 318 meer tot 665 meer) [b]	⊕⊕⊕◯ REDELIJK	CRUCIAAL
tijd tot overlijden of permanente beademing (follow up: range 6 dagen tot 442 dagen)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig [c]	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [d]	niet gevonden	Mediaan: NB [36,3- NB] (n=31/80)	Mediaan: 22,6 [13,6-31,3] (n=28/41))	HR=0,53 95% BI= 0,32-0,89.	aantal dat overleed of permanent werd beademd: 227 minder per 1.000 (from 43 minder tot 375 minder)	⊕⊕⊕◯ REDELIJK	CRUCIAAL
% met permanente beademing (follow up: range 183 dagen tot 442 dagen)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig [a]	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig [f]	niet gevonden	18/73 (24.7%)	12/37 (32.4%)	HR 0.66 (0.32 tot 1.37)	96 minder per 1.000 (from 91 meer tot 206 minder)	⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL
% dat overleed (follow up: range 6 dagen tot 442 dagen)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig [c]	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [g]	niet gevonden	13/80 (16.3%)	16/41 (39.0%)	HR 0.37 (0.18 tot 0.77)	223 minder per 1.000 (from 73 minder tot 305 minder)	⊕⊕⊕◯ REDELIJK	CRUCIAAL
ernstige bijwerkingen die aan de behandeling toegeschreven kunnen worden (follow up: range 6 dagen tot 442 dagen)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [h]	niet gevonden	geen ernstige bijwerkingen die (mogelijk) aan de behandeling toegeschreven kunnen worden. De meeste ernstige bijwerkingen waren inherent aan de ziekte nl overlijden en ademhalingsproblemen en kwamen vaker voor in de arm met schijnbehandeling. Dit verschil is echter al bij de andere gunstige effecten meegenomen.				⊕⊕⊕◯ REDELIJK	CRUCIAAL
Staken vanwege bijwerkingen die (mogelijk) toegeschreven kunnen worden aan de behandeling. (follow up: range 6 dagen tot 442 dagen)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [h]	niet gevonden	er waren geen gevallen van staken die (mogelijk) toegeschreven konden worden aan de behandeling. Staken vanwege bijwerkingen trad alleen op in het kader van overlijden aan progressieve SMA.				⊕⊕⊕◯ REDELIJK	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio
a. door voortijdige studiebeëindiging in een geplande interim-analyse loss-to-follow-up. Dit geeft mogelijk vertekening van de uitkomst
b. relatief effect nog invullen; tot nu toe geen HR in CSR [dan het absolute effect eruit halen, omdat dan via de rekenmachine vanzelf wordt ingevuld. (rekenmachine heb ik nu uitgezet) gevonden
c. iedereen zat in de analyse voor de uitkomsten overlijden en voor tijd tot overlijden of permanente beademing (ITT)
d. Het betrouwbaarheidsinterval omvat zowel een klinisch als een niet klinisch relevant verschil. We downgraden daarom met 1 stap.
f. Het betrouwbaarheidsinterval is zeer breed en overschrijdt beide grenswaarden voor klinische relevantie, zowel de grens van 0,75 als de grens van 1,25. We downgraden daarom met 2 stappen.
g. Een geringe overschrijding van het betrouwbaarheidsinterval met de klinische relevantiegrens. Extra argumenten: studie is ook nog voortijdig gestopt en hiervoor is geen downgrading gedaan bij risk of bias; er is onduidelijkheid over mogelijke inzet van palliatieve behandeling.
h. lage event rate en een groot betrouwbaarheidsinterval. Er is met 1 punt gedowngrade (i.p.v. 2) omdat (1) de imprecisie is vertekend door het kleine aantal events in dit geval; (2) Overige gegevens uit de open studie CS3A bevestigen het geringe aantal events bij deze subgroep; andere studies bij SMA wijzen op weinig ernstige ongunstige effecten.

Tabel 1b Vraagstelling: Nusinersen versus schijnbehandeling voor SMA met eerste symptomen op latere leeftijd (> 6 maanden) en een ziekteduur tot 94 maanden bij kinderen 2-9 jaar.

Literatuur:

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	nusinersen	schijnbehandeling	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
LS gemiddelde verandering in HFMSE (follow up: tot 15 maanden; Scale from: 0 tot 66)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig [a]	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig [b]	niet gevonden	84	41	-	LSmean 4.9 hoger (3.1 hoger tot 6.7 hoger)	⊕⊕⊕◯ REDELIJK	CRUCIAAL
% met tenminste 3 punten verbetering op HFMSE score (follow up: tot 15 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig [a]	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig [c]	niet gevonden	nusinersen 56,8% vs sham 26,3,5% (p=0,0041) Absoluut verschil: 305 meer per 1.000 met een HFMSE-respons. N in de analyse en in actieve en controle arm zijn niet bekend, niet in synopsis opgenomen.				⊕⊕⊕◯ REDELIJK	CRUCIAAL
% met nieuwe motorische WHO mijlpalen (follow up: tot 15 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [d]	niet gevonden	nusinersen 19,7% vs sham 5,9%. Absoluut verschil: 138 meer per 1000 met een nieuwe motorische WHO mijlpaal (p=0,0811) Omdat dit een niet statistisch significant verschil is, zijn vanwege de hiërarchische analyse opzet alle verdere secundaire uitkomsten (hieronder) verkennend.				⊕⊕⊕◯ REDELIJK	CRUCIAAL
ernstige bijwerkingen die aan de behandeling toegeschreven kunnen worden												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [e]	niet gevonden	geen ernstige bijwerkingen die (mogelijk) aan de behandeling toegeschreven kunnen worden. De meeste ernstige bijwerkingen waren inherent aan de ziekte en kwamen vaker voor in de arm met schijnbehandeling (5% vs. 7%). Dit verschil is echter al bij de andere gunstige effecten meegenomen.				⊕⊕⊕◯ REDELIJK	CRUCIAAL
Staken vanwege bijwerkingen die (mogelijk) toegeschreven kunnen worden aan de behandeling												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [e]	niet gevonden	er waren geen gevallen van staken die (mogelijk) toegeschreven konden worden aan de behandeling. Staken vanwege bijwerkingen trad niet op.				⊕⊕⊕◯ REDELIJK	CRUCIAAL

CI: Confidence interval

a. veel ontbrekende waarden op 15 maanden; voor 21% in de nusinersen-arm en voor 19% bij de schijnbehandeling zijn de waarden geïmputeerd.

b. geen downgrading; de standardized mean difference is 1,04 [0,65;1,43] en is >0,5. Er is geen MCID voor de HFMSE. Indien de MCID 3 punten zou zijn, zou er in deze definitieve analyse ook geen reden voor downgraden zijn. In de interimanalyse omvat het betrouwbaarheidsinterval in elk geval (ook als de MCID 3 punten zou zijn), zowel een klinisch relevant verschil als een niet klinisch relevant verschil;

c. niet gedowngrade want al downgrading gedaan voor bias. Voor percentage met 3 pnt. in verbetering in HMRSE lukt het niet om hele aantallen patiënten uit de percentages te krijgen. Uitgaande van de efficacy set van 66 vs 34 patiënten komen we op 37,5 en 8,9 patiënten; en na afronden op een RR 2,18 [1,20;3,95] De RR schampt dus net de 1,25 grenswaarde aan de onderkant. Ook de opgegeven HR van 0,37 (0,18-0,77) gaat met de bovengrens net door de 0,75. Uitgaande van de ITT van 84 vs. 42 komen we uit op 47,7 en 11,04 patiënten; dan komen we net we uit boven 1,25 voor de ondergrens van het BI van de RR 2,18 [1,27;3,75], en is er geen downgrading aan de orde.

d. Downgrading met 1 punt want BI gaat door de MID van 1,25 (RR 3,35 [0,80; 13,99)].

e. lage event rate en een groot betrouwbaarheidsinterval. Er is met 1 punt gedowngrade (i.pv. 2) omdat (1) de imprecisie is vertekend door het kleine aantal events in dit geval; (2) Overige gegevens uit de open studie CS12 bevestigen het geringe aantal events bij deze subgroep; andere studies bij SMA wijzen op weinig ernstige ongunstige effecten.

Tabel 1c Vraagstelling: Nusinersen voor presymptomatische SMA indirecte vergelijking
Literatuur: 3e interim-analyse NURTURE studie

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren			
Tijd tot overlijden of beademing (follow up: mediaan 318 dagen)									
1	observationele studies	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig [a]	niet ernstig	publication bias strongly suspected [b]	Overlijden is bij geen van de 20 patiënten opgetreden. De verwachting is dat in een populatie met naar verwachting type 1 of type 2 SMA 65% met 2 kopieën en 35% met 3 kopieën) met natuurlijk beloop dit eindpunt bij tenminste 1 van de patiënten wel zou zijn opgetreden. De mediane tijd tot voorvalvrije overleving in de ENDEAR studie in een populatie met 2 kopieën bedroeg in de arm met schijnbehandeling 22,6 weken. Bij type 1B (2 kopieën) was de verwachte gemiddelde leeftijd van overlijden in een Nederlands onderzoek 8,6 maanden en lag de start van permanente beademing bij gemiddeld 0,9 maand; bij type 1C (3 kopieën) waren deze waarden 26,5 maanden en 14,5 maanden. Aan de andere kant meldt Finkel, 2014 voor SMA type 1 een mediane tijd tot progressievrije overleving van 13,5 maanden.	⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL
% met klinische SMA (follow up: mediaan 318 dagen)									
1	observationele studies	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig [a]	niet ernstig	publication bias strongly suspected [b]	56% (5/9) had op dag 365 symptomen en een diagnose van SMA. Voor het maken van een kwantitatieve of een kwalitatieve indirecte vergelijking ontbreken de nodige gegevens.	⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Motorische functie (follow up: mediaan 318 dagen)									
1	observationele studies	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig [a]	niet ernstig	publication bias strongly suspected [b]	kwantitatieve effecten op mijlpalen als WHO of HINE-2 of op CHOP INTEND zijn niet systematisch gerapporteerd. Bij 16/18 verbeteringen op de HINE-2 en een gunstige CHOP INTEND respons; 67% (12/18) bereikte na een follow up tot 13 maanden de mijlpaal zitten zonder hulp (en werd daarmee in elk geval type 2 SMA) en 11% (2/18) had de mijlpaal lopen zonder hulp bereikt en daarmee type 3 SMA. Voor indirecte vergelijking: in de ENDEAR studie in een populatie met 2 kopieën bedroeg in de arm met schijnbehandeling het percentage met CHOP INTEND respons 3%. Wat de impact is van 28% van de patiënten in NURTURE met 3 SMN2 kopieën is onduidelijk.	⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Ernstige bijwerkingen die aan de behandeling toegeschreven kunnen worden (follow up: mediaan 318 dagen)									
1	observationele studies	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [c]	niet ernstig	publication bias strongly suspected [b]	geen ernstige bijwerkingen die (mogelijk) aan de behandeling toegeschreven kunnen worden. De meeste ernstige bijwerkingen waren inherent aan de ziekte	⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Staken vanwege bijwerkingen die (mogelijk) toegeschreven kunnen worden aan de behandeling (follow up: mediaan 318 dagen)									
1	observationele studies	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [c]	niet ernstig	publication bias strongly suspected [b]	er waren geen gevallen van staken die (mogelijk) toegeschreven konden worden aan de behandeling.	⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval
a. een indirecte vergelijking zonder goede kwantitatieve data voor de populatie met presymptomatische SMA (72% met 2 kopieën en 28% met 3 kopieën). De vergelijking is dus kwalitatief. Daarom is dubbel gedowngrade.
b. Twijfel of het dossier wel de meest recente interim-analyse bevat: De SmPC en de synopsis (versie 2) van de open NURTURE studie bij presymptomatische kinderen beschrijven deze 3e interim-analyse met cut off op 31 oktober 2016 met een follow up tot 13 maanden. De 1e interim-analyse was op 21 jan 2016 na een vervolg van ong. 2 maanden, de 2e op 8 juni 2016. De EPAR beschrijft de 2e interim-analyse van 8 juni 2016. Geen resultaten van een latere interim-analyse na de 3e van 31 oktober 2016 zijn overlegd.
c. indirecte vergelijking

3.4.2 *Discussie*

Nusinersen is breed geregistreerd voor alle patiënten met 5q SMA, hoewel het slechts bij een deel van alle patiënten in klinisch onderzoek is onderzocht, nl. alleen bij kinderen. Evenmin was nusinersen bij alle patiënten werkzaam. De EMA geeft als toelichting voor deze brede registratie dat:

- De werkzaamheid van nusinersen is aangetoond bij meerdere typen SMA, symptomatisch en presymptomatisch, in verschillende studies en op diverse eindpunten zowel ten opzichte van controles als natuurlijk beloop. De ongunstige effecten beperken zich tot de risico's van een intrathecale injectie. De voordelen van nusinersen zijn groter dan de nadelen.
- SMA kent een continuüm van fenotypes met een grote heterogeniteit;
- De afweging wie te behandelen moet genomen worden door experts in de behandeling van SMA op grond van individuele evaluaties over verwacht voordeel van de behandeling ten opzichte van de risico's.

De EMA meent dat extrapolatie van het gunstige effect van nusinersen naar alle subgroepen SMA is toegestaan, omdat in alle onderzochte typen SMA er gunstige effecten op diverse uitkomsten zijn, die in dezelfde richting wijzen.
ZIN meent ook dat extrapolatie naar subgroepen waarin nusinersen niet (voldoende) is onderzocht is toegestaan, mits er duidelijke aanwijzingen zijn voor een klinisch relevant effect in de desbetreffende subgroep of indien er aanvullende argumenten zijn vanuit een mechanistisch effect.

De cruciale RCT's zijn beide na een interim-analyse gestopt. Slechts één van de cruciale studies is gepubliceerd. Nusinersen is versneld geregistreerd, met name op de finale data van de ENDEAR studie en op de voorlopige beperkte data van een interim-analyse van de CHERISH studie. Beide studies gebruikten een ander doseringsregime dan nu is geregistreerd. Dit betekent dat er nog verschillende onzekerheden zijn:

A. De optimale dosering

De relatie tussen de onderzochte dosis van nusinersen en de geregistreerde dosis is onduidelijk. De optimale dosering is niet duidelijk. Het aantal injecties, dat een patiënt in de klinische praktijk ontvangt, is in de ideale situatie mogelijk hoger of lager dan 6 in het eerste jaar en 3 injecties in de daaropvolgende jaren.

- De SmPC tekst adviseert voor alle SMA patiënten, ook voor kinderen jonger dan 2 jaar, een vaste onderhoudsdosering van 12 mg/4 maanden. Daarmee wijkt de geregistreerde dosering op diverse punten af van de verschillende in studies gebruikte doseringen: In de ENDEAR-studie (CS3B; EPAR tabel 3, p. 47) en in de NURTURE studie is voor kinderen jonger dan 2 jaar de dosis aangepast naar gelang de leeftijd en het volume van de hersenliquor van het kind. Daardoor is in deze studies bij bv. kinderen van 0 – 3 maanden de dosering nusinersen verlaagd naar 9,6 mg in een volume van 4 ml (i.p.v. 5 ml met 12 mg).
- In de CS3A studie is bovendien een andere escalatiedosering gebruikt dan in de SmPC tekst wordt aanbevolen
- In de CHERISH (CS4) studie was de onderhoudsdosering 12 mg/half jaar.

De dosering is ook onderwerp geweest van discussie in de CHMP. In het EPAR staat dat de fabrikant na registratie nog moet onderzoeken of hogere doses niet werkzamer zouden zijn. Na vragen over opheldering gaf fabrikant Biogen aan dat uit farmacokinetisch (PK) onderzoek[XVIII] is gebleken dat aanpassing van de dosering op basis van leeftijd en/of lichaamsgewicht niet nodig is en heeft de CHMP dat als uitgangspunt voor nu voorlopig geaccepteerd. Voor opheldering over de famacokinetiek (PK) heeft Biogen na vragen van ZIN de PK-uitkomsten uit het eerste deel van de EMBRACE studie overlegd[XIX,XX]. Dit is een klein fase 2, gerandomiseerd, schijnbehandeling-gecontroleerd, 14 maanden durend (302 dagen dubbelblind) onderzoek bij 21 SMA (type 1 en 2) patiënten, die niet in aanmerking kwamen voor deelname in klinische studies CS3B of CS4. Dit onderzoek is, nadat de registratiestudies CS3B en CS4 vroegtijdig waren gestopt, overgegaan in een open-

label fase (deel 2). Door het voortijdig stoppen van de EMBRACE studie zaten van de 21 studiedeelnemers er op dag 302 slechts 9 in de studie; waarvan 2 in de controle groep en 7 in de nusinersenarm. Er waren op dag 302 van slechts 6 deelnemers gegevens over de concentratie in het hersenvocht (p.110 /928) Vanwege het geringe aantal hersenvochtmonsters konden geen PK parameters worden bepaald. In de beschikbare korte termijn data zag men wel een positieve correlatie tussen de concentratie nusinersen in het hersenvocht en de HINE totaalscore; deze was op dag 183 overall 0,577. De intersubjectieve variabiliteit was hoog. De implicatie van deze studie voor de optimale dosering blijft onduidelijk.

B. Langere termijn effect.

Gecontroleerde gegevens over de werkzaamheid van nusinersen op de lange termijn ontbreken. De SmPC geeft aan dat voortzetting van de behandeling regelmatig moet worden heroverwogen afhankelijk van de klinische situatie van de patiënt en de respons op nusinersen. In de EPAR wordt aangegeven dat de fabrikant na registratie in de lopende open studies onderzoek moet doen naar de effecten op de lange termijn, zowel bij presymptomatische als bij symptomatische SMA.
De fabrikant verwijst voor lange termijn gegevens in het dossier naar observationele studies: studie CS3A voor interim-gegevens over een periode van 3 jaar bij SMA met eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (< 6 maanden) en naar de CS2- en CS12-studies voor SMA met eerste symptomen op oudere leeftijd (>6 maanden). Indirecte vergelijkingen van kleine open studies t.o.v. een (retrospectieve) populatiestudie naar natuurlijk beloop zijn echter van geringe waarde door:

1. Populatiebias/selectiebias met een grote kans op een vertekend effect. De algemene verwachting bij open studies is dat met name relatief gezonde patiënten worden geïncludeerd van wie men verwacht dat deze een ruggenprik goed kunnen verdragen en voordeel van de behandeling zullen hebben. Dit maakt een vergelijking met gegevens van natuurlijk beloop dus onbetrouwbaar.
2. De definitie van het type SMA, is aan het begin en gedurende een studie alleen gecorreleerd aan de leeftijd van eerste optreden van de symptomen. Dit maakt op voorhand een vergelijking met gegevens van natuurlijk beloop al onbetrouwbaar. De populatie met natuurlijk beloop heeft een SMA typering mede op grond van de uiteindelijk bereikte motorische mijlpalen. Dit wordt achteraf correct vastgesteld en de oorspronkelijke inschatting wordt aangepast aan de hand van de motorische mijlpaal die is bereikt. Uit diverse natuurlijk beloop studies[XXI] blijkt dat de verwachting over bv de levensverwachting en over het bereiken van de relevante bereikte mijlpaal (bv zelfstandig lopen) niet volledig strookt met wat men in de praktijk ziet. In een Nederlandse onderzoek[VI] naar natuurlijk beloop noemt men een percentage van 20% verschil.
3. De beste symptomatische ondersteunende zorg vs. de inzet van palliatieve zorg is niet in alle landen gelijk. Er worden daarom tussen de VS aan de ene kant en Duitsland en Nederland aan de andere kant opmerkelijke verschillen in overleving en progressievrije overleving van type 1 SMA patiënten gemeld.

Dit betekent dat de uitkomsten uit open studies niet kunnen dienen als bewijs voor een effect op de lange termijn. De uitkomsten zijn bovendien erg beperkt. Patiënten uit ENDEAR en de CHERISH studies zijn overgezet naar de open SHINE studie. Reactie Biogen 29/11/2007 op het verzoek van ZIN om gegevens uit de SHINE studie: 'interim-gegevens uit extensiestudie CS11 (SHINE) zijn op dit moment niet beschikbaar, omdat de data-analyses nog gaande zijn. Naar verwachting zal deze studie in 2024[1] afgerond worden. Het CSR van de laatste interim-analyse zal naar verwachting per Q3 2018 beschikbaar zijn.'

[1] Toelichting Biogen: 'In publiek beschikbare informatie over studie CS11 wordt aangegeven dat dit onderzoek in augustus 2022 wordt afgerond (clinicaltrials.gov) en dat de resultaten van CS11 in augustus 2023 bij de EMA zullen worden ingediend (EPAR, p117). Echter, Biogen heeft op 30 oktober 2017 een aanvraag bij de EMA ingediend om de inleverdatum voor het CS11-CSR te verlengen naar Q2 2024. Ook de clinicaltrials.gov database wordt op dit moment geactualiseerd met deze nieuwe tijdslijnen." De achtergrond is dat de patiënten uit EMBRACE (SM202) aan SHINE worden toegevoegd. EMBRACE wordt eerder gestopt. Om deze patiënten uit EMBRACE 5 jaar te kunnen vervolgen

Een langere termijn effect is dus niet is aangetoond. De uitkomsten uit de open studies wijzen echter wel in dezelfde richting en ondersteunen het gunstige effect van nusinersen in de RCT's.

C. Overige onzekerheden

Er zijn daarnaast voor diverse subgroepen SMA een aantal onzekerheden:

- Nusinersen is niet onderzocht bij patiënten met aanzienlijke hypotonie en ademhalingsfalen bij de geboorte. De SmPC geeft aan dat bij deze patiënten nusinersen mogelijk geen voordeel van klinische betekenis heeft vanwege een ernstige deficiëntie van het SMN-eiwit.
- Het is nog onduidelijk of nusinersen van waarde is voor patiënten met meerdere kopieën van het SMN2 gen, d.w.z. bij meer dan 2 kopieën bij naar verwachting type 1 SMA en bij meer dan 3 SMN2 kopieën bij naar verwachting type 2 of 3 SMA.
- De waarde, haalbaarheid en de mogelijkheid van toepassing van nusinersen bij scoliose en eerdere scoliose-chirurgie is nog onduidelijk. Kinderen met SMA type 2 met een eerdere scolioseoperatie waren in de fase 3 studie uitgesloten van deelname. Expert-behandelaren van SMA verwachten dat bij kinderen die in 2012 of later aan een scoliose zijn geopereerd, toediening van nusinersen mogelijk is.

<u>Rol van subgroepanalyses op basis van ziekteduur</u>

De subgroepanalyses suggereren belangrijke verschillen in effect van de behandeling op basis van leeftijd en ziekteduur. Dit komt volgens expert-behandelaren van SMA overeen met de bevindingen in het muismodel ('het window of opportunity'. In zowel de ENDEAR studie als de CHERISH studie werd in alle subgroepanalyses op ziekteduur een substantieel groter behandeleffect waargenomen bij patiënten met een kortere ziekteduur in vergelijking met patiënten met een langere ziekteduur bij aanvang van de behandeling. Voor het gunstige effect van nusinersen in de subgroepen met een langere ziekteduur (> 13 weken bij type 1 en > 25 maanden bij type 2) zijn de puntschatters op de cruciale uitkomstmaten veelal lager dan de MCID en zijn de uitkomsten veelal niet statistisch significant verschillend van de schijnbehandeling. Kanttekeningen bij de subgroepanalyses zijn:

- dat de powerberekening is gericht op de hele studiepopulatie en dat we dus voorzichtig met de uitkomsten om moeten gaan; zeker als de subgroepen kleine aantallen patiënten betreffen en er in de studies- door het voortijdig afbreken- op het eindpunt relatief veel ontbrekende waarden zijn.
- dat expert-behandelaren van SMA aangeven dat ook later in het ziektebeloop verbetering kan optreden, zoals men ziet in het ' expanded access programma' waarbinnen in Nederland inmiddels 16 kinderen met SMA type 1b en 1c behandeld worden. Bij enkele kinderen met SMA type 1c en een ziekteduur van enkele jaren ziet men verbetering van de CHOP-INTEND scores in de eerste 2 maanden van de behandeling. Ouders constateren bij deze kinderen verder verbeteringen die niet in motorische scores vastgelegd kunnen worden, maar bv voor ADL van belang zijn, als handfunctie, hoofdbalans, hoestkracht en stemvolume.

Uit de subgroepanalyses concluderen we dat er sterke aanwijzingen zijn dat nusinersen bij patiënten met een langere ziekteduur een beperkt effect heeft ten opzichte van patiënten met een kortere ziekteduur. Dit beeld zien we over de hele linie van uitkomstmaten. Dit gegeven gebruiken we verder:
- als argument om het gunstige effect niet te extrapoleren naar patiëntengroepen met een nog langere ziekteduur dan die in de RCT's zijn meegenomen en
-om een onderscheid te maken tussen een overtuigend gunstig effect en een beperkt gunstig effect.

---

moet SHINE worden verlengd. De eerste patiënt in CS12 is gestart op 17 nov 2015; op dit moment zijn 272 deelnemers geïncludeerd.

Extrapolatie van onderzoeksgegevens naar ander moment van optreden eerste symptomen en andere typen SMA

Niet voor alle te verwachten typen SMA zijn gerandomiseerde gegevens beschikbaar. En ook bestrijken de beschikbare onderzoeksgegevens niet alle subgroepen van de verschillende typen.

- *Bij SMA met eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (< 6 maanden):*

Voor patiënten met de eerste symptomen op zuigelingenleeftijd tot 6 maanden (naar verwachting type 1) zijn de meeste en de meest overtuigende gegevens beschikbaar in de vorm van de ENDEAR studie als RCT met de CS3A studie als aanvullende observationele studie.
In de ENDEAR studie waren voor het overgrote deel patiënten ingesloten met de eerste symptomen ≤ 12 weken. Bij slechts 10% in de nusinersen arm en 22% in de controle arm betrof het patiënten met de eerste symptomen tussen 12 weken en 6 maanden.
Hoewel voor de subgroep met patiënten bij wie de eerste symptomen tussen 12 weken en 6 maanden optreden, een effect van nusinersen nog onvoldoende met onderzoeksgegevens is onderbouwd, lijkt een effect op grond van extrapolatie wel waarschijnlijk voor patiënten met een relatief korte ziekteduur.

Een kanttekening bij de ENDEAR studie is dat het gunstige effect in de uitkomstmaten op de motorische functie (HINE 2 en CHOP INTEND) in deze studie wordt vertroebeld doordat de patiënten die al waren overleden of met de behandeling gestaakt, wel werden meegenomen als non-responder. Dit betekent in feite dat het gunstige effect van nusinersen op de overleving dubbel is meegenomen. Aan de andere kant leveren zowel de ENDEAR als de CS3A studie ook kwalitatief bewijs van een gunstig effect van nusinersen op de motorische functie. In de ENDEAR studie bereikten deelnemers in de nusinersen groep mijlpalen die niet door een patiënt met de schijnbehandeling werden bereikt. Het betreft controle van hoofdbeweging (22%), zitten zonder ondersteuning (8%) en zelfs staan zonder ondersteuning (1%). Verder bereikten in de open CS3A studie 40% van de patiënten de mijlpaal zelfstandig zitten en verschoven 40% van de patiënten zo van naar verwachting type 1 op naar verwachting type 2 SMA. Uit natuurlijk beloop studies [XXII],[VI] blijkt dat van een correctie van de eerste classificatie (alleen op grond van de leeftijd met de eerste symptomen) normaliter bij 20% van de patiënten het geval kan zijn.

- *Bij SMA met eerste symptomen op latere leeftijd (> 6 maanden):*

Dit is een heterogeen erg grote groep die zowel type 2, 3 en 4 SMA omvat. Voor type 4 (eerste symptomen op volwassen leeftijd > 30 jaar) zijn er geen onderzoeksgegevens. Voor type 2 en 3 zijn alleen gegevens beschikbaar in de vorm van de CHERISH studie als RCT en de CS12 studie als aanvullende observationele studie. In CHERISH varieerde de leeftijd waarop de eerste symptomen waren opgetreden van 6-20 maanden (mediaan 10 maanden). De ziekteduur van de ingesloten kinderen varieerde van 8-94 maanden en de leeftijd waarop de eerste dosis was gegeven van 2-9 jaar; uit stratificatie bleek dat de meeste kinderen jonger waren dan 6 jaar. Op vragen van ZIN heeft de fabrikant aangegeven dat een verdeling van het aantal deelnemers met naar verwachting SMA type 2 versus SMA type 3 in de studiepopulatie van deze onderzoeken niet kan worden gegeven, omdat de SMA-type classificering retrospectief wordt vastgesteld op basis van de maximale bereikte motorische mijlpaal. De fabrikant zegt hierover: "De verdeling van het aantal deelnemers met SMA type II versus SMA type III in de studiepopulatie van onderzoek CS4 wordt niet beschreven in het CSR. Alleen de bereikte motorische mijlpalen bij baseline zijn in het CSR beschreven. Bij baseline kon 18% van de CS4 studiepopulatie staan en 27% kon lopen met ondersteuning. (Bron: Tabel 10 op pagina 79 van CSR studie CS4.)"
We gaan hier per type 2 en 3 patiënten eerst na van welke subgroepen er patiënten in de CHERISH studie zitten.

1. naar verwachting type 2: met eerste symptomen op latere leeftijd > 6 maanden, maar < 18 maanden. Een subpopulatie van de CHERISH bestrijkt

slechts een deel van de populatie kinderen met naar verwachting type 2 SMA. In de studie ontbreken kinderen met naar verwachting type 2 SMA, met een relatief korte ziekteduur en die al starten met de behandeling voordat ze 2 jaar oud zijn. Op grond van extrapolatie van de gegevens van de ENDEAR en CHERISH studie, waarin het effect van nusinersen bij patiënten met een korte ziekteduur (resp. < 13 weken en < 25 maanden) groter is dan bij een langere ziekteduur, verwachten we bij deze subpopulatie van nusinersen een gunstig effect. Concluderend: Type 2 kinderen tot 9 jaar en met een ziekteduur tot 94 maanden worden door CHERISH vertegenwoordigd, waarbij er weinig gegevens zijn voor kinderen ouder dan 6 jaar en een ziekteduur > 44 maanden.

2. Eerste symptomen op latere leeftijd > 18 maanden maar < 30 jaar (naar verwachting type 3): Er is een heel beperkte overlap met een subpopulatie van CHERISH, waarin SMA patiënten met de eerste ziektesymptomen op een leeftijd van 6-20 maanden, en een ziekteduur van 8-94 maanden zijn ingesloten. Dit betekent dat er alleen gecontroleerde gegevens zijn over een klein deel van kinderen met naar verwachting naar verwachting type 3a (de eerste symptomen tussen 18 maanden – 3 jaar). Over type 3b (de leeftijd waarop de eerste symptomen optraden ligt tussen 3 jaar tot 30 jaar) zijn geen gecontroleerde gegevens beschikbaar. Alleen in de eenarmige open CS12 studie bij kinderen van 3-17 jaar zijn enkele van deze kinderen mogelijk ingesloten; In de subgroep CS2 subgroep van de CS12 studie ging het bij 17 van de 28 kinderen om SMA type 3; gemiddelde leeftijd met eerste symptomen 22 maanden (SD 13,5 mnd). Concluderend: Van type 3 kinderen is er alleen gecontroleerd bewijs voor een klein deel met type 3a, nl kinderen tot 9 jaar waarbij de eerste symptomen waren opgetreden op een leeftijd jonger dan 20 maanden. Voor extrapolatie van de therapeutische meerwaarde naar SMA patiënten met naar verwachting SMA type 3 (en type 4) bij wie de eerste symptomen optreden > 20 maanden, is er vanuit de subgroepanalyses geen motivatie naar voren gekomen en zijn er te veel onzekerheden: mogelijk effect is niet aangetoond (geen (lopende) studie); de invloed van meer dan 3 SMN-2 kopieën en van andere factoren voor de grote verschillen in fenotype bij SMA (dan het aantal SMN-2 kopieën) is onduidelijk.
3. (naar verwachting) type 4: geen studie gevonden.

- *Presymptomatische SMA:*

Er zijn geen gecontroleerde studiegegevens over presymptomatische SMA patiënten. De niet gepubliceerde resultaten van een 3e interim-analyse uit de nog lopende kleine, open label NURTURE studie bij presymptomatische baby's < 6 weken met 2 of 3 SMN2 kopieën zijn de enige beschikbare data voor deze subgroep met SMA. Uit de GRADE beoordeling volgt dat de indirecte vergelijkingen van de interim-uitkomsten van NURTURE met (retrospectieve) gegevens over natuurlijk beloop bij SMA met 2 of 3 SMN2 kopieën, bewijs van zeer lage kwaliteit geeft voor een gunstig effect van nusinersen. Nusinersen lijkt van voordeel voor alle uitkomstmaten waar een vergelijking met natuurlijk beloop mogelijk was: minder risico op overlijden of permanente beademing en verbetering van de motorische functie. Omdat bij kinderen met symptomatische SMA het effect van nusinersen op beademingsvrije overleving en op de motorische functie het grootst was bij een korte ziekteduur, is de verwachting dat ook bij presymptomatische SMA een substantieel gunstig effect verwacht mag worden. Dit sluit aan bij de veronderstelde werking van nusinersen: vertraging of verhindering van de progressie van SMA. Bij patiënten met een korte ziekteduur is nog niet veel spierschade opgetreden en is er meer kans op een effect van nusinersen. Men verwacht dat verhoging van de hoeveelheid SMN-eiwit door behoud van motorische neuronen toekomstige spierschade kan voorkomen, maar niet reeds opgetreden spierschade kan herstellen. Dit ondersteunt zo vroeg mogelijke inzet bij SMA. Bij presymptomatische SMA spreekt de EMA in de EPAR (p. 79, 81) de verwachting uit dat door met nusinersen te starten vóórdat er SMA symptomen zijn, dit de ontwikkeling van SMA

vertraagt, of mogelijk zelfs verhindert en dat kinderen zich normaal kunnen ontwikkelen.

Dat bij kinderen met symptomatische SMA het effect van nusinersen op beademingsvrije overleving en op de motorische functie het grootst was bij een korte ziekteduur, sluit aan bij de veronderstelde werking van nusinersen.

3.4.3 Conclusie

Er is onzekerheid over het lange termijn effect en er zijn nog een aantal onduidelijkheden met betrekking tot de optimale dosering van nusinersen.
Uit de resultaten van de RCT's blijkt in alle onderzochte subgroepen SMA een numeriek gunstig effect van nusinersen op de motorische functie. Dit geldt voor de hele studiepopulaties van de ENDEAR- en CHERISH- studies, maar daarbinnen is er wel een geringer, beperkt gunstig effect bij subgroepen met een relatief langere ziekteduur.

Bij SMA met eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (< 6 maanden):

- verlengt nusinersen waarschijnlijk de tijd tot overlijden of permanente beademing;
- verlengt nusinersen waarschijnlijk ook de overleving
- verhoogt nusinersen waarschijnlijk het percentage zuigelingen dat meer motorische mijlpalen bereikt.

Deze effecten zijn in de ENDEAR studie voldoende aangetoond voor de hele populatie met een ziekteduur <26 weken. Binnen deze populatie zijn er voor patiënten met de relatief langste ziekteduur van 13-26 weken aanwijzingen voor een geringer, beperkt gunstig effect. Ook de EMA concludeert uit de subgroepenanalyse van de ENDEAR studie dat behandeling zo snel mogelijk na de diagnose het meest effectief lijkt.

Bij SMA met eerste symptomen op latere leeftijd (> 6 tot 20 maanden) bij kinderen van 2-9 jaar :

- verhoogt nusinersen waarschijnlijk de motorische functie gemeten met de HFSME-score en op de HFMSME-respons (≥3 punten) op de korte termijn, gemeten tot 15 maanden behandeling vergeleken met schijnbehandeling

Deze effecten zijn in de CHERISH studie voldoende aangetoond voor de hele populatie bij type 2 kinderen en een klein deel van de type 3a kinderen, nl bij kinderen bij wie zich de eerste symptomen voordeden op een leeftijd van 6 tot 20 maanden en met een ziekteduur <94 maanden. Binnen deze populatie zijn er voor patiënten met de relatief langste ziekteduur van 25-94 maanden aanwijzingen voor een geringer, beperkt gunstig effect.

Bij presymptomatische zuigelingen met 2-3 SMN2 kopieën:
Verwachting op grond van beperkte hoeveelheid data en indirecte vergelijking met natuurlijk beloop, gecombineerd met extrapolatie van werkingsmechanisme:

- vertraagt nusinersen ontwikkeling van SMA, of zorgt mogelijk voor preventie van de ziekteprogressie en dat kinderen zich normaal kunnen ontwikkelen.

3.5 Ongunstige effecten

3.5.1 Evidentie

Zie tabel 1a,b en c voor de GRADE beoordeling van de cruciale ongewenste effecten.

<u>SMA met eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (< 6 maanden)</u>
In de ENDEAR studie zijn met nusinersen geen ongunstige effecten gemeld die aan de behandeling toegeschreven kunnen worden. De meeste ernstige bijwerkingen waren inherent aan de ziekte nl. overlijden en ademhalingsproblemen en kwamen

vaker voor in de arm met schijnbehandeling. Dit verschil in ernstige ongunstige effecten is echter al bij de gunstige effecten meegenomen, nl bij tijd tot overleving of permanente beademing en bij tijd tot overlijden. Er waren evenmin ernstige gevallen die (mogelijk) toegeschreven konden worden aan de behandeling
Staken vanwege bijwerkingen trad alleen op in het kader van overlijden aan progressieve SMA. En er waren geen gevallen van staken die (mogelijk) toegeschreven konden worden aan de behandeling.

SMA met eerste symptomen op oudere leeftijd (>6 maanden).
De meeste ongunstige effecten in de CHERISH studie kon men toeschrijven aan symptomen van de ziekte SMA, gebruikelijke events in deze populatie of aan de lumbale punctie. Ernstige ongunstige effecten kwamen vaker voor in de arm met schijnbehandeling (26% vs. 14%) evenals ernstige events (7% vs. 5%). De meest frequente ernstige bijwerking was longontsteking, 2% bij nusinersen en 12% in de arm met schijnbehandeling. Er waren geen ernstige bijwerkingen die (mogelijk) toegeschreven konden worden aan de behandeling. Staken vanwege ongewenste effecten trad niet op.

Presymptomatische SMA.
Meest frequent: bovenste luchtweginfecties, koorts en nasopharyngitis. In de groep van 20 kinderen uit de lopende NURTURE studie (CS5) zag men minder ongunstige effecten dan bij kinderen met symptomatische SMA. Op de interim-analyse waren er geen sterfgevallen, geen stakers van de behandeling of terugtrekking uit de studie. Er waren geen ernstige bijwerkingen die leiden tot staken van de behandeling. Er waren geen ernstige bijwerkingen die (mogelijk) toegeschreven konden worden aan de behandeling.

3.5.2 Discussie

De intrathecale injectie komt in de CHERISH studie als meer belastend naar voren dan in de ENDEAR studie met frequente bijwerkingen hoofdpijn, braken en rugpijn als manifestaties van het postlumbaalpunctiesyndroom; de verklaring is dat de zuigelingen in de ENDEAR studie te jong waren om deze ongewenste effecten te kunnen aangeven.
In de NURTURE studie zijn bij zeer jonge zuigelingen problemen gemeld met de plaatsing van de lumbaalpunctie (soms bloedingen). Men adviseert om plaatsing onder beeldvormende techniek (als echoscopie) te overwegen.

Over zeldzame bijwerkingen en over bijwerkingen die zich op de lange termijn kunnen voordoen zijn geen gegevens bekend omdat nusinersen slechts beperkt is onderzocht.
De EMA heeft in de SmPC een waarschuwing opgenomen over optreden van toxiciteit als trombocytopenie en niertoxiciteit die bij andere antisense oligonucleotide (ASO's) (sc. en i.v toegediend) als klasse-effect zijn gemeld. De EPAR geeft aan dat er vanuit de nusinersen-data geen aanwijzingen zijn voor deze toxiciteit, ook omdat nusinersen intrathecaal wordt toegediend, minder frequent en hoog wordt gedoseerd en daardoor een lagere systemische belasting geeft.

3.5.3 Conclusie

Nusinersen wordt goed verdragen. De meeste ongewenste effecten kunnen worden toegeschreven aan de ruggenprik.

3.6 Ervaring en gebruiksgemak

De ervaring met nusinersen is weergegeven in tabel 3, het gebruiksgemak in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met nusinersen

	nusinersen
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X (2017)
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	
ruim: > 10 jaar op de markt	

Tabel 4: Gebruiksgemak van nusinersen

	nusinersen
Toedieningswijze	Intrathecaal via lumbaalpunctie
Toedieningsfrequentie	Oplaadbehandeling met 4 doses verspreid over 9 weken, gevolg door onderhoudsbehandeling 1x/4 maanden.

3.6.1 *Conclusie.*
Nusinersen is sinds mei 2017 op de markt, de ervaring met nusinersen is zodoende beperkt

3.7 Toepasbaarheid

Specifieke groepen
De veiligheid en effectiviteit van nusinersen is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Toepassing bij deze patiëntengroep dient te gescheiden onder strenge controle.

Nusinersen is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Omdat nusinersen niet via het cytochroom P450 enzymsysteem wordt gemetaboliseerd, is aanpassen van de dosering bij deze patiëntengroep waarschijnlijk niet nodig.

Er is geen informatie beschikbaar over de toepassing van nusinersen gedurende de zwangerschap. Uit proefdieronderzoek zijn geen direct of indirecte reprotoxische effecten naar voren gekomen. Toepassing van nusinersen gedurende de zwangerschap wordt afgeraden.

Het is niet bekend of nusinersen in de moedermelk wordt uitgescheiden, een risico voor het kind kan zodoende niet worden uitgesloten.

Interacties
Er is geen onderzoek naar interacties verricht met nusinersen. *In vitro* laat nusinersen geen inductie of inhibitie van CYP-gemedieerd metabolisme zien. Daarnaast is op basis van *in vitro* studies het niet waarschijnlijk dat nusinersen interacties heeft via competitie van plasma-eiwitten of competitie dan wel inhibitie van transporters.

Waarschuwingen en voorzorgen
Lumbaalpunctie
De procedure omtrent de lumbaalpunctie kan ongewenste effecten met zich meebrengen (hoofdpijn, rugpijn, braken). Daarnaast kan uitvoering van de procedure bij jonge, pediatrische patiënten en bij patiënten met scoliose lastig zijn.

Trombocytopenie en afwijkende coagulatie
Er zijn gevallen van trombocytopenie en afwijkende coagulatie gezien na subcutane- en intraveneuze toediening van antisense oligonucleotiden.

Nefrotoxiciteit
Er zijn gevallen van nefrotoxiciteit gezien na subcutane- en intraveneuze toediening van antisense oligonucleotiden.

3.8 Eindconclusie therapeutische waarde

Nusinersen heeft bij de behandeling van SMA [in vergelijking met schijnbehandeling toegevoegd aan best ondersteunende zorg] een therapeutische meerwaarde.

De therapeutische meerwaarde is voldoende aangetoond:

- Bij SMA met de *eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (< 6 maanden)* met een ziekteduur < 26 weken bij de start van de behandeling.
- Bij SMA met de *eerste symptomen op latere leeftijd (van 6-20 maanden)* bij kinderen met een ziekteduur < 94 maanden bij de start van de behandeling.
- Bij *presymptomatische zuigelingen* met een genetische diagnose van 5q spinale spieratrofie en met 2 of 3 SMN2 kopieën

De eerste 2 groepen omvatten de hele studiepopulaties van de ENDEAR en CHERISH studies; hierin heeft nusinersen op de cruciale uitkomstmaten over het algemeen genomen een statistisch significant en klinisch relevant effect t.o.v. schijnbehandeling op (beademingsvrije) overleving en/of motorische functie. De puntschatter is meestal groter dan de klinisch relevante grenswaarde. Dit is over het algemeen bewijs van redelijke kwaliteit.
Binnen de studiepopulaties van de ENDEAR en CHERISH studies had nusinersen in de volgende subgroepen met een relatief langere ziekteduur een geringer, beperkt effect:

- Bij SMA met de *eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (< 6 maanden)* met een ziekteduur 13-26 weken bij de start van de behandeling.
- Bij SMA met de *eerste symptomen op latere leeftijd (van 6-20 maanden)* bij kinderen met een ziekteduur 25-94 maanden bij de start van de behandeling.

Voor de subgroep *presymptomatische zuigelingen* met een genetische diagnose van 5q spinale spieratrofie en met 2 of 3 SMN2 kopieën is er vanuit de beperkte open studieresultaten slechts beperkt bewijs. De achtergrond voor de therapeutische meerwaarde heeft hier mede een mechanistische achtergrond: overall blijkt het effect van nusinersen groter bij een kortere ziekteduur, waarbij het tekort aan SMN-eiwit nog niet zoveel schade aan de spierfunctie heeft veroorzaakt.
In de nog niet of onvoldoende onderzochte subgroepen, kunnen alleen nieuwe studies de nodige duidelijkheid geven.

Nusinersen wordt in een vervolgduur tot 3 jaar goed verdragen. In de klinische studies waren er geen ernstige ongunstige effecten of events die aan de behandeling toegeschreven konden worden. Het percentage staken vanwege ongunstige effecten die toegeschreven kunnen worden aan de behandeling verschilde niet ten opzichte van de schijnbehandeling. Dit is over het algemeen bewijs van redelijke kwaliteit. Over bijwerkingen die op de langere termijn en bij langdurig gebruik kunnen optreden is meer onzekerheid.

4 Stand van de wetenschap en praktijk

Nusinersen intrathecale injectie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie (SMA) ten opzichte van beste symptomatische, ondersteunende zorg bij de volgende subgroepen:

- Bij SMA met de *eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (< 6 maanden)* met een ziekteduur < 26 weken bij de start van de behandeling.
- Bij SMA met de *eerste symptomen op latere leeftijd (van 6-20 maanden)* bij kinderen met een ziekteduur < 94 maanden bij de start van de behandeling.
- Bij *presymptomatische zuigelingen* met een genetische diagnose van 5q spinale spieratrofie en met 2 of 3 SMN2 kopieën.

5 Literatuur

Zie Eindnoten.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
CRUCIALE studies					
ENDEAR[XXIII],[XXIV],[XXV] CS3B NCT02193074 [XXVI] Multicenter incl. Europa	Dubbelblind, sham-gecontroleerd RCT fase 3; Tot ong. 13 maanden; range 6-442 d.*; ITT	N=121 (ITT=80;41)	Type 1 SMA; genetische diagn. 5q SMA (2 SMN2 kopieën); leeftijd ≤7 mnd; SMA aanvang ≤6 mnd	Nusinersen intrathecaal leeftijdequivalent^ van 12 mg (2,4 mg/ml) op dag 1, 15, 29, 64, 183 en 302 Schijnbehandeling**	-% responders op mijlpalen (HINE-2); -voorvalvrije overleving[a] -overleving Aanvullend: CHOP-INTEND; EFS; CMAP
CHERISH[XXVII],[XXVIII] CS4 NCT02292537 [XXIX] Multicenter wereldwijd	Dubbelblind, sham-gecontroleerd RCT fase 3; Tot ong. 15 maanden[b]; range 170-470 d. ITT	N=126 (ITT=84;42)	Type 2 en 3 SMA; genetische diagn. 5q SMA; leeftijd 2-12 jr; SMA aanvang >6 mnd; kan zitten; nooit lopen	Nusinersen intrathecaal leeftijdequivalent^ van 12 mg (2,4 mg/ml) 3 oplaaddoses en onderhoudsdosis om de 6 maanden. Schijnbehandeling**	-Verandering in motorische functie: ΔHFMSE Aanvullend: HFMSE; ULM; CGI; PedsQL; ACEND; safety.
NURTURE CS5 / M2015[XXX],[XXXI]; NCT02386553 [XXXII] (geschat studie-einde 26 jan 2022)	open-label, éénarmige studie Fase 2. [c]	N=20	Presymptomatische SMA; genetische diagn. 5q SMA;2-3 SMN2 kopieën; leeftijd ≤6 wkn	Nusinersen intrathecaal leeftijdequivalent^ van 12 mg (2,4 mg/ml) op dag 1, 15, 29, 64, 183 en 302	-% responders op mijlpalen (HINE-2); -voorvalvrije overleving[a] -overleving Aanvullend: CHOP-INTEND, WHO criteria, groeiparameters
Ondersteunende studies					

Finkel, 2016[XXXIII, XXXIV, XXXV]; CS3A[XXXVI, XXXVII] NCT01839656 (geschat studie einde 31 aug. 2017)	Interimanalyse van Fase 2 open label studie. 2-3 jaar; mediaan 670 d. in finale analyse [d]	20	SMA type 1: kinderen van 3 weken-7 maanden	2 sterktes nusinersen: 6 en 12 mg beide met onderhoudsdosis 12 mg. Titratie op dag 1, 15, 85. Onderhoudsdosis op dag 253, 379, 505, 631, 757, 883, 1009,,1135, 1261.	-event free survival -verandering in motorische functie op 2 schalen: HINE-2 en CHOP-INTEND;
CS12[XXXVIII] 4 centra in VS; NCT02052791 [XXXIX]	30 patiënten uit CS2 en 17 uit CS10; finale follow-up ong. 2 jaar (dag 715)	47	kinderen van 2-14 jaar met stabiele SMA type 2 en 3	12 mg elke 6 mnd	-verandering in motorische functie: HFMSE; ULM, 6MWT -PedsQL 4.0 Generic Core Scale en PedsQL 3.0 Neuromuscular Module op dag 29 en 85

* Follow-up was 13 maanden; hoewel de behandelduur met nusinersen slechts 10 maanden bedroeg, zijn de patiënten door de lange halfwaardetijd van nusinersen langer blootgesteld. De studie is verder voortijdig afgerond na een geplande interim-analyse met een positieve uitkomst op een verbetering in mijlpalen ('cut-off' was op 15 juni 2016, waarop ong. 80 patiënten dag 183 hadden bereikt. De laatste einddata zijn de veiligheidsdata op 21 november vóór het laatste patiëntbezoek: mediane follow-up in studie was 280 dagen voor nusinersen en 187 dagen voor sham). Van de 80 patiënten In de arm met nusinersen maakten 26 de studie af gedurende de follow-up en 39 door de eerdere studie beëindiging. Van de 41 patiënten in de controle-arm met schijnbehandeling maakten 11 de studie af gedurende de follow-up en 13 door de studie beëindiging. Deze patiënten zijn vervolgens overgezet naar een open label studie.
**de schijnbehandeling was een nep-ruggenprik, waarbij er bij de baby alleen oppervlakkig een naald werd gezet op dezelfde plaats als na een echte ruggenprik en hierop vervolgens eenzelfde pleister is geplakt.
^ De precieze dosering nusinersen was afhankelijk van het volume van de intrathecale injectie die werd bepaald door de voor de leeftijd geschatte hoeveelheid CSF op de dag van dosering. Hierdoor was de dosering voor baby's van 0-3 maanden 9,6 mg; van 3-6 maanden 10,3 mg; van 6-12 maanden 10,8 mg; van 12-24 maanden 11,3 mg. Deze is voor kinderen aan 2 jaar 12 mg. Vóór elke intrathecale injectie werd 4-5 ml cerebrospinaal vocht (CSF) afgenomen.
[a] voorvalvrije overleving: aantal patiënten dat overleed of permanente beademing kreeg. Permanente beademing: ≥ 16 uur/dag gedurende ≥ 21 dagen zonder een acute event of tracheostomie.
[b] Follow-up was 15 maanden; hoewel de behandelduur met nusinersen slechts 9 maanden bedroeg, zijn de patiënten door de lange halfwaardetijd van nusinersen langer blootgesteld. De studie is verder voortijdig afgerond na een geplande interim-analyse
[c] lopende studie met een duur van 868 dagen (29 mMnd).
[d] lopende Studie met een duur van 1352 dagen (45 Mnd). ITT= Intention-to-treat populatie; gedefinieerd als alle gerandomiseerde deelnemers die tenminste één dosering van de studiemedicatie kregen toegediend.
HINE-2=Hammersmith Infant Neurological Exam-Part 2; CHOP-INTEND=Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorder;
HFMSE= Hammersmith Functional MotorScale Expanded; PedsQL= Pediatric Quality of Live Inventory;
ULM= Upper Limb Module

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	**Reden van exclusie**
Chiriboga, 2016[XL]; CS1 en CS10. NCT01494701; NCT01780246	Eenmalige dosering van andere dosering dan nu geregistreerd (n=6 in eerste 3 dosiscohorten 1 mg, 3 mg en 6 mg en (n=10) in cohort met 9 mg). Fase I open label studie (betreft:28 kinderen van 2-14 jaar met stabiele SMA type 2 en 3)

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	**Datum**	**Titel**
EMA / CBG[XLI]	2017	Samenvatting van de productkenmerken nusinersen (Spinraza)
EMA / CBG[XLII]	2017	European Public Assessment Report (EPAR) nusinersen (Spinraza)
International Conference on SMA Standard of Care[XLIII]	2007	Consensus Statement for Standard of Care in Spinal muscular atrophy

Bijlage 4a: Baselinekarakteristieken van de RCT's

	ENDEAR, 2017*		**CS3A**	**CHERISH, 2017**		**CS12**	**NURTURE**
	nusinersen N=80	sham n=41	nusinersen N=20	nusinersen N=84	Sham N=42	nusinersen N=47	Nusinersen N=20
Leeftijd met 1e symptomen, mediaan (range) %≤12 w (0-12) %>12 w 12-26)	6,5 wk 90% 10%	8 wk 78% 22%	56 d.(21-154)	10 mnd (6-20) < 6 j: 84% 6-9 j: 16%	11 mnd (6-20)	NR	nvt
Ziekteduur (median) %≤12 w %>12 w	13,1 wk 43% 57%	-	15-151 d.	39,3 mnd (8-94) < 25 mnd n=24 25-44 mnd n=30 ≥ 44 mnd n=30	30,2 (10-80) N=18 N=13 N=11	NR	nvt
Leeftijd met eerste dosis, mediaan (range)	165 d	205 d	162 d.(36-210)	4 j (2-9) < 6jr n=70 ≥ 6 jr n=14	3 j (2-7) N=36 N=6	7 j (3-17j.)	19d. (3-42 d.)
Leeftijd met SMA diagnose, mediaan	11 wk	20 wk		18 mnd (0-48)	18 mnd (0-48)	47%Type 2 54% Type 3	Genetische diagnose
Aantal SMN2 kopiën	2 (99%)	2	2 (85%) 3 (10%) Onbek. (5%)	3 (88%) 2 (7%) 4 (2%)	3 (88%) 2 (10%) 4 (2%)	3 (83%) 4 (17%)	2 (72%) 3 ()
% man	45	-	60	47	50	50	55
% met hypotonie	100	100					0
% met vertraagde motorische ontwikkeling	89	95					0
% met beademing	26	15					0
% uit N Amerika	48	54	100	56	-	100	(13/20
% uit Europa	38	41	0	33	-	0	20 (4/20)
% uit Azië	15	5	0	11	-	0	10 (2/20)
% met ernstige paradoxale ademhaling	89	66		NR	NR		0
% met slikklachten of voedingsproblemen	51	29		NR	NR		0
% met ademhalingsklachten of longontsteking	35	22					0
Ooit bereikte motorische mijlpalen: % lopen met steun % staan zonder steun % zelfstandig lopen	nvt	nvt		24 13 0	33 29 0	45	nvt

% met rolstoelgebruik	nvt	nvt		76	69		nvt
Gemidd. HFMSE totaal score (SD)				22,4 (8,3)	19,9 (7,2)		
Gemidd WHO total score (SD)				1.4 (1.0)	1.5 (1.0)		
Gemidd RULM total score (SD)				19.5 (6.2)	18.4 (5.7)		
CHOP-INTEND mediaan (range); max=64	28 (8-50,5)	30(17-64)				27 (16-64)	53,5 (25-60)
CMAP ulnaar (mV) mediaan (range) peroneaal	0,2 (0-0,87) 0,3 (0-1,5)	0,5(0-3,2) 0,55(0-2,7)				0,235 0,345	≥1

Data zijn mediaan, tenzij anders aangeven. –geen specifieke gegevens over verschillende armen; de gegeven waarde is overal voor beide armen
* data voor de ENDEAR is afkomstig uit de SmPC en de EPAR over nusinersen uit 2017 en uit Finkel RS, Kunz N, Mercuri E.primary efficacy and safety reusults form the phase 3 ENDER study of nusinersen in infants diagnosed with spinal muscular atrophy (SMA) . 43th Annual Congress of the Britisch Paediatric Neurology association. 11-13 Janurary, 2017.
Data voor de CHERISH uit het CSR; data voor de CS 12 uit de synopsis; data voor de CS 12 uit de synopsis.
Afkortingen: zie lijst
NR= niet gerapporteerd

Bijlage 4b : Overzicht gunstige effecten van nusinersen vergeleken met schijnbehandeling bij 5q SMA

A. Tabel: Bij eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (<6 maanden)

	*ENDEAR tot 13 mnd**				*CS3A* (2 j.)[g]
	nusineresen[c] *(n = 80)*	*Sham*** *(n = 41)*	*Verschil/HR (95% BI); p*	*p*	*Nusinersen N=20*
primaire eindpunt					
% met motorische mijlpaal-respons op HINE-2 (n) [a, e] *-in subgroep ≤ 12 weken* *-in subgroep > 12 weken.* *-In interim-analyse*	51 (37/73) *75 (24/32)* *?* *41 (21/51)*	0 (0/37) *0 (0/16)* *?* *0 (0/27)*	HR: ?; Δ:50,58% (31,81 – 66,48); *Δ: 75 % (47,6-92,7)* *Δ: 32 %*	p<0,0001 *p<0,0001*	65 (13/20) (40% kan zittten)
Tijd tot overlijden of permanente beademing (wkn) [b] *-in subgroep < mediane ziekteduur.* *-in subgroep > mediane ziekteduur.*	NB [36,3 – NB] *NB [NB-NB]* *27,4 [12,0-NB]*	22,6 [13,6 – 31,3] *25,4 [13,1-40,3]* *19,0 [11,3-27,1]*	HR= 0,53 (0,32–0,89) *0,24 [0,10-0,57]* *0,84 [0,43-1,67]*	p=0,0046 *p=0,0003* p=0,3953	Cons. schatting: mediaan 25 mnd.
% dat overleed of permanent beademing kreeg [b]	39 (31/80)	68 (28/41)	HR=0,53 (0,32 – 0,89)	p=0,0046	35% (7/20)
secundaire eindpunten					
% dat overleed [b] *-in subgroep ≤ 12 weken* *-in subgroep > 12 weken*	16 (13/80)	39 (16/41)	HR=0,37 (0,18– 0,77) 0,22 (0,056-0,86) 0,46 (0,18-1,12)	p=0,0041	25% (4/20)
% met permanente beademing [b]	25 (18/73)	32 (12/37)	HR=0,66 (0,32 – 1,37)	p=0,1329	15% 3/20
CHOP INTEND [a f] -% met 4 pnt verbetering -% met een verbetering -% met verslechtering - gemiddeld	 71 (52/73) 73 (53/73) 7 (5/73)	 3 (1/37) 3 (1/37) 49 (18/37)	Δ:68,53% (51,3-82,0)	p<0,001	55(11/20) +11,5 (n=18)[h]
% CMAP ulnaar-responders	36 (?/?)	5 (?/?)	Δ:30,21% (10,35-48,1)	p=0,1329	+0,4 mV

* Follow-up was 13 maanden; hoewel de behandelduur met nusinersen slechts 10 maanden bedroeg, zijn de patiënten door de lange halfwaardetijd van nusinersen langer blootgesteld. De studie is verder voortijdig afgerond na een geplande interim-analyse ('cut-off' was op 15 juni 2016, waarop ong. 80 patiënten dag 183 hadden bereikt) met een positieve uitkomst op een verbetering in mijlpalen. 21 november is de studie voortijdig beëindigd. In de eindanalyse ('cut-off' op 16 december 2016) maakten van de 80 patiënten in de nusinersenarm 26 de studie af

gedurende de follow-up en 39 (49%) door de eerdere studiebeëindiging; 15 patiënten zijn gestopt met de studie (13 vanwege bijwerkingen (lees overlijden) en 2 zijn vrijwillig gestopt. Van de 41 patiënten in de controle-arm met schijnbehandeling maakten 11 de studie af gedurende de follow-up en 13 (32%) door de studie beëindiging; 17 patiënten zijn gestopt met de studie (16 vanwege bijwerkingen (lees overlijden) en 1 is vrijwillig gestopt. Deze patiënten zijn vervolgens overgezet naar een open label studie.
**de schijnbehandeling was een nep-ruggenprik, waarbij er bij de baby alleen oppervlakkig een naald werd gezet op dezelfde plaats als na een echte ruggenprik en hierop vervolgens eenzelfde pleister is geplakt.
[a] Bij de eindanalyse van ENDEAR zijn HINE-2 respons, CHOP INTEND respons en permanente beademing beoordeeld op basis van werkzaamheidsset (interim-efficacy set; IES).
Werkzaamheidsset is gedefinieerd als de proportie deelnemers in de ITT populatie die de mogelijkheid hadden gehad om na zes maanden (dag 183) klinisch te worden beoordeeld; 73 vs. 37; dit is inclusief de patiënten die gedurende deze minimale vervolgperiode van tenminste 6 maanden zijn gestorven of gestopt (deze patiënten kregen de slechtste uitkomst in hun categorie). Uit een ENDEAR- rapport[XLIV] voor de MCID's (p. 12) blijkt dat de CHOP-INTEND en HINE op dag 183, dag 302 en dag 394 daadwerkelijk slechts bij resp. 82, 52 en 37 van de 121 patiënten in de studie is gemeten; op dag 394 kwam het percentage ontbrekende waarden uit op 69%.
ITT omvat de patiënten met tenminste 1 dosering (80:41); dit is de werkzaamheidsset en ook de patiënten met een daadwerkelijke vervolgduur korter dan 6 maanden.
[b] Bij de finale analyse van ENDEAR werden voorvalvrije overleving en algehele overleving beoordeeld op basis van de ITT populatie. Bron voor subgroepen met ziekteduur < de mediane ziekteduur: EPAR p. 110/111.
[c] nusinersen 2,4 mg/ml als intrathecale lumbale ruggenprik op dagen 1,15, 29, 183 en 302. De precieze dosering nusinersen was afhankelijk van het volume van de intrathecale injectie die werd bepaald door de voor de leeftijd geschatte hoeveelheid CSF op de dag van dosering. Hierdoor was de dosering voor baby's van 0-3 maanden 9,6 mg; van 3-6 maanden 10,3 mg; van 6-12 maanden 10,8 mg; van 12-24 maanden 11,3 mg. Vóór elke intrathecale injectie werd 4-5 ml cerebrospinaal vocht (CSF) afgenomen.
[d] Permanente beademing: ≥ 16 uur/dag gedurende ≥ 21 dagen zonder een acute event of tracheostomie.
[e] Mijlpaalrespons op HINE-2 is gedefinieerd als een toename van ≥2 punten (of maximale score) op vermogen om te schoppen, OF een toename van ≥1 punt op de motorische mijlpalen met betrekking tot hoofdbewegingen, rollen, zitten, kruipen, staan of lopen, EN verbetering in meer categorieën van motorische mijlpalen dan verslechteringen.
[f] respons op CHOP INTEND is gedefinieerd als een verbetering van ≥4 punten t.o.v. baseline op de CHOP-INTEND motorische functie totaal score (geëvalueerd na het laatst afgelegde controlebezoek op dag 183, 302 of 394).
[g] interim-analyse van lopend open label fase 1 onderzoek; mediane follow-up 670 dagen; primaire eindpunt % HINE-2 respons. Bron: SmPC, Finkel,2016.
[h] gemiddeld op cut off op jan 2016 vg. Finkel, 2016. SmPC en synopsis melden een hogere gemiddelde verandering: +16,9
NB=Niet bereikt;
?/NR=Niet gerapporteerd.

B. Bij eerste symptomen op latere leeftijd (> 6 maanden)

	*CHERISH tot 15 mnd **				*CS12[g]*
	nusineresen[c] (n = 84)	*Sham** (n = 42)*	*Verschil Δ/HR (95% BI);*	*p-waarde*	*nusineresen[c] (n = 47)*
primaire eindpunt interim (SmPC)					
Gemiddelde verandering in HFMSE-score [a] (95% BI)	4 (2,9; 5,1)	-1,9 (-3,8;0,0)		p=0,0000002	+0.29 tot 1,27
Uitkomstmaten finale analyse (CSR)					
LS gemiddelde verandering in HFMSE-score (95% BI) *Leeftijd screening* - < 6 jaar - ≥6 jaar *Ziekteduur* -<25 maanden -25 tot <44 maanden -≥44 maanden	3,9 (3,0; 4,9) 4,8 -1,8 8,4 3,4 0,4	-1,0 (-2,5;0.5) (n=19) -0,7 -2,8 -1,6 0,9 -1,0	Δ LS mean= 4,9 (3,1;6,7) 5,5 (3,5; 7,5) 1,0 (-5,9; 7,9) 10 (6,9;13,1) 2,5 (-0,5;5,5) 1,4 (-2,4;5,1)	p=0,0000001	Vg SmPC Δ in CS2-subgroepen na 1050 d.: type 2 SMA: 12,3 (SD 5,46;n=6) type 3 SMA: 1,6 (SD 3,91;n=7)
% met ≥ 3 punten verbetering in HFMSE-score tov baseline [e]	56,8 (?/?)	26,3 (?/?)[d]	Δ 30,5% OR=0,37 (0,18– 0,77)	p=0,0041	25,5 [h] (8,5% met 3 pnt afname)
% met nieuwe WHO motorische mijlpalen [f]	19,7 (10,9-31,3) (?/?)	5,9 (0,7-19,7) (?/?)[d]	Δ 13,8% (-6,6 tot 34,2)	p=0,0811	
% dat zonder hulp kan staan [b]	1,5 (?/?)	2,9 (?/?)	Δ -1,4 (-21,8;19,3)	p>0,999	45% was al ambulant (bij n=6 Δ 6MWD+96,7 m (SD 42,36)[i]
% dat zonder hulp kan lopen [b]	1,5 (?/?	0 (?/?	Δ 1,5 (-19,1;19,3)	p>0,999	
LS gemiddelde verandering in RULM [b]	4,2	0,5	Δ LS mean= 3,7 (2,3;5,0)	P=0,000001	0,26 tot 0,96 (stabiel)
PedsQL generic core -patiënten (n=28) -ouders (n=99) - ouders: Physical functioning PedsQL neuromuscular (ouders)	 4,5 -0,7 0,2 -2,0	 -2,3 -5,7 -2,6 -6,8	 6,8 (-9.5, 23.1) 5,0 (0.7, 9.3 2.7 (-2.6, 8.1) 4.7 (0.1, 9.4)	 P=0.3836 P=0.0241 P=0.3092 P=0.0475	 NR (stabiel)

* Follow-up was 15 maanden; hoewel de behandelduur met nusinersen slechts 9 maanden bedroeg, zijn de patiënten door de lange halfwaardetijd van nusinersen langer blootgesteld. De studie is verder voortijdig afgerond na een geplande interim-analyse (31 aug 2016) met een positieve uitkomst op een verbetering HFMSE-score. De duur van de behandeling varieerde van 17—470 dagen. Ong. 6 mnd later op 3 maart 2017 (=‘cut off’ voor eindanalyse) werd de studie beëindigd; mediane studieduur was 450 dagen in beide armen. De patiënten zijn na het vervroegde laatste studiebezoek overgezet naar een open label extensie studie CS 11 (SHINE). Van de 84 patiënten in de nusinersenarm maakten 66 de studie af gedurende de follow-up-periode en 18 door de vroegere studiebeëindiging (1 staakte de behandeling). Van de 42 patiënten in de controle-arm met schijnbehandeling maakten 34 de studie af gedurende de follow-up en 8 door de studie beëindiging. De ontbrekende waarden zijn geïmputeerd. N in ITT-, PP- en 6 mnd efficacyset: 84 vs. 42. N in 15 mnd efficacyset was 66 vs. 34.
**de schijnbehandeling was een nep-ruggenprik, waarbij er bij de baby alleen oppervlakkig een naald werd gezet op dezelfde plaats als na een echte ruggenprik en hierop vervolgens eenzelfde pleister is geplakt.
[a] Bij de interim-analyse en de eindanalyse is de HFMSE-score beoordeeld op basis van de ITT populatie met imputatie van ontbrekende gegevens door middel van een ‘multiple imputation’ methode. In de eindanalyse zijn voor resp. de nusinersen- en de controle-arm de gegevens van 21% (n=18) en 18% (n=8) geïmputeerd.
[b] omdat secundaire eindpunten hiërarchisch zijn getest, en het % met nieuwe motorische mijlpalen niet statistisch significant verschilde tussen nusinersen en schijnbehandeling, moeten de volgende eindpunten als verkennend worden beschouwd: o.a. RULM, staan zonder hulp, lopen met hulp. De RULM (Revised Upper Limb Mode) heeft 19 items, zoals kleine dingen oppakken, knopje indrukken, papier scheuren. De score is van 0-37. De test is geëvalueerd bij patiënten met SMA die 30 maanden zijn tot 27 jaar.
[c] CHERISH: nusinersen 12 mg (2,4 mg/ml; 5 ml) als intrathecale lumbale ruggenprik op dagen 1, 29, 85 en 274. CS12: 12mg 1x/6mnd.
[d] beoordeeld op basis van de ITT populatie met imputatie van ontbrekende gegevens door middel van een ‘multiple imputation’ methode.15 maanden efficacyset was n=66 voor nusinersen en n=34 voor controle. Het bleek niet mogelijk om via de aangegeven analysemethode uit de ITT populatie of efficacypopulatie uit de percentage’s hele getallen terug te rekenen. (mogelijk vanwege de imputatie?)
[e] Bij staken van de behandeling of overlijden werd het kind beschouwd als een non-responder.
[f] Definitie: behoud van de uitgangswaarde op de WHO motorische mijlpaal én bereiken van ≥ 1 nieuwe mijlpaal. Kinderen die de behandeling staakten of die waren overleden vóór maand 15 zijn niet meegenomen.
[g] CS 12 is een fase 1 open label vervolg van patiënten uit 2 fase 1 studies (30 uit studie CS 2 en 17 uit CS10) die niet eerder dan 6 maanden die studie met een gunstig gevolg hadden afgesloten en een levensverwachting > 2 jaar hadden en bij wie niet binnen 2 maanden vanaf screening een ziekenhuidopname was gepland.
[h] gedurende ≥ 3 opeenvolgende visites.
[i] Vg SmPC Δ in ambulant deel van de CS2-subgroep na 1050 d.
NB=Niet bereikt; NR=Niet gerapporteerd.

C. Bij presymptomatische SMA

	*3e Interim-analyse van NURTURE (tot 13 mnd) **
	nusinersen [c] (n = 20)
primaire eindpunt	
Tijd tot overlijden of beademing (wkn) [a]	0
secundaire eindpunten	
% met klinische SMA op dag 365[g]	56 (5/9)
% dat overleed [b]	0
Motorische mijlpalen[d] –WHO -HINE-2	NR % verbetering HINE-2 tov uitgangssituatie: 89 (16/18)
Δ CHOP-INTEND[d] -% met 4 pnt verbetering -% met 4 pnt verslechtering	NR 89 (16/18) 6 (1/18)
% met max. score op controle van het hoofd Schoppen Zitten zonder hulp Staan zonder hulp Lopen zonder hulp	72 (13/18) 72 (13/18) 67 (12/18) 17 (3/18) 11 (2/18)

* 3e geplande interim-analyse (31 okt 2016) van een lopende open label fase 2 studie waarin presymptomatische kinderen tot een leeftijd van 2 jaar worden vervolgd. Van de 20 patiënten behandeld met nusinersen hadden 18 het bezoek op dag 64 afgelegd; dezen vormden de werkzaamheidsset (hier 72% met 2 SMN2 kopieën). Bron: SmPC; Synopsis van CSR. (De EPAR beschrijft de 2e interim-analyse).

[a] beademing is hier gedefinieerd als: ≥ 6 uur/dag gedurende ≥ 7 opeenvolgende dagen zonder een acute event of tracheostomie

[b] algehele overleving is beoordeeld op basis van de ITT populatie.

[c] nusinersen 2,4 mg/ml als intrathecale lumbale ruggenprik op dagen 1, 15, 29, 64, 183, 302, 365 en 421. De precieze dosering nusinersen was afhankelijk van het volume van de intrathecale injectie die werd bepaald door de voor de leeftijd geschatte hoeveelheid CSF op de dag van dosering. De dosering komt overeen met 12 mg voor kinderen van 2 jaar.

[d] de proportie die motorische mijlpalen bereikte en bij wie de CHOP-INTEND werd bepaald in de efficacy set; nl 18 kinderen. De efficacy set zijn de kinderen uit de ITT set die dag 64 hebben bereikt óf bereikt hadden als ze niet waren gestorven of de behandeling hadden gestaakt.

[e] Mijlpaalrespons op HINE-2 is gedefinieerd als een toename van ≥2 punten (of maximale score) op vermogen om te schoppen, OF een toename van ≥1 punt op de motorische mijlpalen met betrekking tot hoofdbewegingen, rollen, zitten, kruipen, staan of lopen, EN verbetering in meer categorieën van motorische mijlpalen dan verslechteringen.

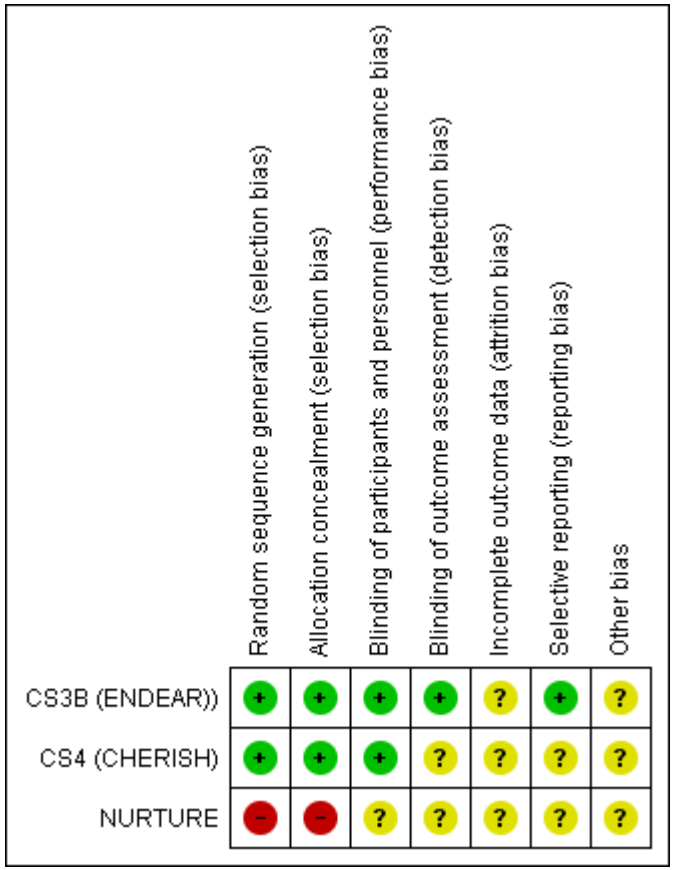
[f] respons op CHOP INTEND is gedefinieerd als een verbetering van ≥4 punten t.o.v. baseline op de CHOP-INTEND motorische functie totaal score (geëvalueerd na het laatst afgelegde controlebezoek op dag 183, 302 of 394).

[g] vastgelegde criteria voor klinische manifestatie van SMA: voor leeftijd gecorrigeerd gewicht lager dan 5e percentiel vg. WHO; afname ≥ 2 grote percentielen in de gewichtsgroeicurve; plaatsing van percutane maagsonde; niet bereiken van de verwachte WHO mijlpaal voor de leeftijd (zelfstandig zitten, staan met hulp, kruipen op handen en knieën). Bij de 3e interim-analyse hadden 9 patiënten het bezoek op dag 365 gehad.

NB=Niet bereikt; NR=Niet gerapporteerd.

Bijlage 5: Kwaliteit van de studies.

Risk of bias tabel



[I] http://www.smaonderzoek.nl/medicijnonderzoek/introductie-medicijnonderzoek-sma/
[II] http://www.treat-nmd.eu/sma/overview/
[III] VNS:Spinale musculaire atrofie, algemeen (SMA). https://www.spierziekten.nl/overzicht/spinale-musculaire-atrofie-algemeen.
[IV] Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA) SMA Europe, TREAT-NMD and European Medicines Agency meeting November. November 11, 2016. http://www.ema.europa.eu/ema/
[V] GeneReviews®, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/).
[VI] Wadman RI, Stam M, Gijzen M et al. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrohpy types 0-4. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; 88: 365-7.
[VII] Bron: scopingsbijeenkomst 11 april 2017.
[VIII] Input Dr. Van der Pol, hoofd SMA expertisecentrum UMCU; persoonlijke communicatie aan Biogen, augustus 2017; in aanbiedingsbrief bij definitief dossier.
[IX] Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2017;377:1713-1722.
[X] Mercuri E, Finkel R, Montes J et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: implications for clinical trials. Neuromuscular disorders 2016; 26: 126-31.
[XI] Swoboda KJ, Scott CB, Crawford TO, et al. (2010) SMA CARNI-VAL Trial Part I: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of L-Carnitine and Valproic Acid in Spinal Muscular Atrophy. PLoS ONE 5(8): e12140. doi:10.1371/journal.pone.0012140
[XII] RTI-HS Health Solutions. CHERISH type 2 SMA l MICDs fort he HFMSE. Final report. 24 juli 2017.
[XIII] Zie resultaten op clinicaltrials.gov;NCT02193074
[XIV] CSR Synopsis ISIS 396443-CS12 Version 1. Date: 08 June 2017.
[XV] Summary of Clinical Efficacy. APPENDIX A. Tables and figures produced for the cross-study comparisons of efficacy in infants with SMA and the CS2/CS12 longitudinal analysis. zoals ingediend bij de EMA.
[XVI] Integrated Efficacy Analysis of Subjects Who Started lSIS 396443 Treatment on CS2. CS2-CS12 Statistical Analysis Plan. Version 1.0 *Date: 06 May 2016.*
[XVII] Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology. 2014;83:810-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000000741. Epub 2014 Jul 30.
[XVIII] Luu KT et al. Population Pharmacokinetics of Nusinersen in the Cerebral Spinal Fluid and Plasma of Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy Following Intrathecal Administrations. JClin Pharmacol 2017; 57: 1031-41.
[XIX] Clinical study report 232SM202. Phase 2, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the safety and tolerability and explore the efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) administered intrathecally in subjects with spinal muscular atrophy who are not eligible to participate in the clinical studies ISIS 396443-CS3B or ISIS 396443-CS4. Version 1. *Date: 10 August 2017.*
[XX] Study Synopsis, clinical study report 232SM202 (EMBRACE). Version 1. *Date: 10 August 2017.*
[XXI] Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E et al. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA: 569 patients. J of the Neurol Sciences 1997; 146: 67-72.
[XXII] Zerres, K, Rudnik-Schöneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. Arch Neurol 1995:52: 518-23.
[XXIII] CLINICAL STUDY REPORT ISIS 396443-CS3B. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. Version 1. *Report date:* 10 febr 2017.
[XXIV] CSR Synopsis ISIS 396443-CS3B Full V1 Section 2 Final. *Date: 10Feb2017*
[XXV] Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2017;377:1723-1732.
[XXVI] ClinicalTrials.gov. A study to Assess the efficacy and safety of nusinersen (ISIS 396443) in infants with spinal muscular atrophy (ENDEAR). Study has been Terminated,
[XXVII] CLINICAL STUDY REPORT FULL FINAL Study Number: ISIS 396443-CS4. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Later-Onset Spinal Muscular Atrophy [CHERISH]. 06 June 2017.
[XXVIII] CSR Synopsis ISIS 396443-CS4 Version 1. *Date: 06 June 2017*

[XXIX] ClinicalTrials.gov. A study to Assess the efficacy and safety of nusinersen (ISIS 396443)) in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) (CHERISH). Last updated march 2017. Study completed Febr 2017.
[XXX] Clinical Study Report 232SM201 (Interim 2). An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy. Version 2. Date: 10 February 2017.
[XXXI] CSR Synopsis 232SM201 (Interim 2). Date: 10 February 2017
[XXXII] ClinicalTrials.gov. A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE) This study is ongoing, but not recruiting participants.
[XXXIII] Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. Lancet. 2016;388(10063):3017-3026. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31408-8. Supplement to: Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016; published online Dec 6. http://dx.doi.org/10.1016/ S0140-6736(16)31408-8.
[XXXIV] Supplement to: Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016; published online Dec 6. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31408-8.
[XXXV] Gillingwater TH. Dawn of a new therapeutic era for spinal muscular atrophy. Lancet 2016; online Comment http://dx.doi.org/10.1016/ S0140-6736(16)32390-X.
[XXXVI] CLINICAL STUDY REPORT FULL. Study Number: ISIS 396443-CS3A Study Title: A Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered Intrathecally to Patients with Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy.21 august 2016.
[XXXVII] CSR Synopsis ISIS 396443-CS3A Interim V1 Date: 21 August 2016
[XXXVIII]Clinical Study Report ISIS 396443-CS12. An Open-Label Study to Assess the Safety and Tolerability of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in ISIS 396443-CS2 or ISIS 396443-CS10. Version 1. *Report date: 08 June 2017.*
[XXXIX] ClinicalTrials.gov. An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in ISIS 396443-CS2 (NCT01703988) or ISIS 396443-CS10 (NCT01780246). This study has been completed.
[XL] Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. Neurology. 2016;86(10):890-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000002445.
[XLI] EMA. SmPC Spinraza. 30/05/2017 Spinraza -EMEA/H/C/004312
[XLII] EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Spinraza -21 April 2017 EMA/181654/2017.
[XLIII] Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. and Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal muscular atrophy. J Child Neurol. 2007;22:1027-49.
[XLIV] RTI-HS Health Solutions. ENDEAR type 1 SMA Provisional MICDs and responder definitions for the CHOP-INTEND and HINE motor Milestones. Final report. 24 juli 2017.

Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse van nusinersen (Spinraza®) voor de indicatie SMA

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische geneesmiddelen

Datum 18 december 2017
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2017046530
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts, secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. dr. C. Sweegers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Biogen Nederland BV

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5
1.1 Geregistreerde indicatie—5
1.2 Plaats in het behandelalgoritme—5

2 Uitgangspunten—7
2.1 Aantal patiënten—7
2.2 Substitutie—12
2.3 Kosten per patiënt per jaar—12
2.4 Aannames—13

3 Budget impact analyse—15
3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten—15
3.2 Budget impact: breder perspectief—15

4 Conclusie—21

5 Referenties—23

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor nusinersen (Spinraza®) voor de behandeling van SMA.

Het doel van deze budget impact analyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt in principe uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft geadviseerd, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zullen worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Nusinersen (Spinraza®) is geregistreerd voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie (hier afgekort tot SMA; spinale musculaire atrofie).[1]

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Patiënten met SMA worden op dit moment alleen behandeld met beste symptomatische, ondersteunende zorg die is gericht op primaire symptomen en (voorkomen van) secundaire complicaties; deze is niet gericht op de oorzaak van de ziekte. De plaats van nusinersen in het behandelalgoritme is aanvullend op de bestaande behandeling.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Nusinersen is breed geregistreerd voor alle patiënten met 5q SMA, hoewel het slechts bij een deel van alle patiënten in klinisch onderzoek is onderzocht, namelijk alleen bij jonge kinderen.[2] Er wordt onderscheid gemaakt in vier typen SMA die variëren van het meest ernstige fenotype dat optreedt bij pasgeborenen (type 1) tot fenotype's die kunnen optreden bij kinderen > 6 maanden (type 2 en 3) of volwassenen (type 4). De levensverwachting bij type 1 SMA patiënten is ongeveer 2 jaar, bij type 2 SMA tussen de 10 en 40 jaar en bij type 3 en 4 is deze hetzelfde als de algemene bevolking.

De prevalentie van SMA in Nederland wordt door het expertisecentrum SMA geschat op ongeveer 441 patiënten. Hiervan hebben 16 patiënten type 1, dit zijn allemaal kinderen. Ongeveer 240 patiënten hebben type 2, waaronder ongeveer 90 kinderen en 150 volwassenen. Tot slot hebben ongeveer 185 patiënten type 3, waaronder ongeveer 55 kinderen en 130 volwassenen. Type 4 SMA komt bijna niet voor en wordt daarom niet meegenomen in deze BIA. Ook de presymptomatische kinderen worden in deze BIA niet meegenomen omdat het hier gaat om slechts enkele patiënten, en hier geen goede schatting van gemaakt kan worden.

Volgens een Nederlandse klinische expert[3] ligt het huidige Nederlandse incidentiecijfer voor SMA in de range van 1:6000 tot 1:11.000 nieuw geborenen. Dit komt neer op ongeveer 15 à 17 nieuwe SMA gevallen per jaar. Hiervan hebben ongeveer 8 kinderen type 1, 5 à 6 kinderen type 2 en 2 à 3 kinderen type 3.

In deze budget impact analyse (BIA) zullen drie verschillende scenario's gepresenteerd worden. Het hoofdscenario betreft het scenario waarbij wordt uitgegaan van de patiëntengroep waarvoor een therapeutische meerwaarde is vastgesteld:

- Bij SMA met de *eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (< 6 maanden)* met een ziekteduur < 26 weken bij de start van de behandeling.
- Bij SMA met de *eerste symptomen op latere leeftijd (van 6-20 maanden)* bij kinderen met een ziekteduur < 94 maanden bij de start van de behandeling.

In het 'geoptimaliseerde populatie scenario' wordt uitgegaan van een subgroep van bovenstaande patiënten, namelijk:

- Bij SMA met de *eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (< 6 maanden)* met een ziekteduur < 13 weken bij de start van de behandeling.
- Bij SMA met de *eerste symptomen op latere leeftijd (van 6-20 maanden)* bij kinderen met een ziekteduur < 25 maanden bij de start van de behandeling.

Dit scenario is opgesteld om inzichtelijk te maken wat de budget impact zou zijn wanneer nusinersen alleen beschikbaar zou worden gesteld aan die patiënten waar het verwachte klinische effect het grootst is.

Tot slot wordt in een 'maximaal scenario' onderzocht wat de budget impact zou zijn wanneer nusinersen breed beschikbaar gesteld zou worden in Nederland (voor alle

typen SMA).

Scenario 1: therapeutische meerwaarde scenario

Het betreft hier type 1 SMA patiënten met de eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (< 6 maanden) en een ziekteduur <26 weken bij start van de behandeling. Daarnaast gaat het hier om type 2 en 3 SMA patiënten met de eerste symptomen op een leeftijd tussen de 6 en 20 maanden en een ziekteduur korter dan 94 maanden. Voor type 2 en 3 SMA geldt dus dat alleen patiënten onder de leeftijd van (20 + 94 maanden=) 9,5 jaar in aanmerking komen voor behandeling.

Type 1 SMA
Op dit moment worden er in Nederland 16 kinderen met type 1 SMA behandeld met nusinersen. Dit zijn de patiënten waarvoor de fabrikant het middel beschikbaar heeft gesteld tijdens de sluisperiode. Volgens het SMA expertisecentrum zijn dit alle prevalente type 1 SMA patiënten in Nederland. De fabrikant zal voor al deze patiënten in ieder geval de kosten van de oplaadfase (zie hieronder) betalen.

Naast de prevalente patiënten wordt uitgegaan van 8 nieuwe type 1 SMA patiënten per jaar.

Type 2 SMA
Het Zorginstituut doet hier de aanname dat alle type 2 patiënten in principe voldoen aan de voorwaarde omtrent de leeftijd bij start van de symptomen (< 20 maanden). Dit volgt ook uit de definitie van type 2 SMA patiënten: de eerste symptomen worden geobserveerd tussen de 7 en 18 maanden. Voor wat betreft de restrictie omtrent de ziekteduur is de situatie minder eenvoudig. Het is niet bekend wat de ziekteduur is van de huidige type 2 SMA patiënten. In afwezigheid van meer geschikte gegevens gaat het Zorginstituut hier uit van een evenredige spreiding van patiënten over leeftijd, en wordt vervolgens een kleine correctie toegepast. Zoals hierboven staat aangegeven zijn er 90 kinderen met type 2 SMA. Zij kunnen in leeftijd variëren van 0 tot 17 jaar. Uitgaande van een evenredige spreiding zijn er (90/18=) 5 kinderen per leeftijd. Hieruit volgt dat er (9,5 x 5=) ongeveer 48 kinderen voldoen aan de voorwaarden. Dit aantal wordt hier iets bijgesteld naar 50, omdat de verdeling mogelijk scheef verdeeld is (mogelijk zijn er iets meer jongere dan oudere kinderen omdat enkele patiënten vroegtijdig overlijden).

Hieronder staat bij het 'maximale scenario' uitgelegd dat van alle type 2 patiënten mogelijk 75 patiënten in aanmerking komen omdat zij geen scolioseoperatie met een fusietechniek hebben gehad (met name patiënten < 15 jaar). Er wordt hier vanuit gegaan dat de hierboven berekende groep van 50 type 2 patiënten binnen deze groep van 75 patiënten valt.

Naast de prevalente groep, wordt er ook een inschatting gemaakt van de nieuwe patiënten met type 2 SMA die in de toekomst in aanmerking komen voor behandeling met nusinersen. Voor deze patiënten geldt dat zij in principe kunnen starten met het geneesmiddel zodra de eerste symptomen zich voordoen. Hieruit volgt dat deze patiënten voldoen aan de voorwaarde omtrent de ziekteduur en dus allen in aanmerking komen voor behandeling. Dit zijn per jaar ongeveer 5 à 6 patiënten. Het Zorginstituut gaat voor de berekening uit van 6 nieuwe patiënten per jaar.

Type 3 SMA
Bij type 3 SMA worden de eerste symptomen geobserveerd tussen de 18 maanden en 30 jaar. Slechts een zeer klein deel van deze patiënten zal dus voldoen aan de

voorwaarde omtrent de start van symptomen (<20 maanden). Daarbovenop komt dat de meeste patiënten een veel langere ziekteduur hebben dan 94 maanden. Zo toonde de studie van Wadman et al.[4] aan dat in Nederland de gemiddelde ziekteduur bij SMA type 3 patiënten tussen de 30 en 33 jaar ligt. Uit deze gegevens volgt dat waarschijnlijk slechts een enkele type 3 patiënt in aanmerking zal komen voor behandeling met nusinersen.

Naast de huidige groep patiënten met type 3 SMA, worden er ieder jaar ongeveer 2 à 3 patiënten nieuw gediagnosticeerd met type 3 SMA. Alleen de patiënten bij wie de eerste symptomen op een leeftijd < 20 maanden zichtbaar zijn, komen in aanmerking voor behandeling met nusinersen. Dit zal in de praktijk waarschijnlijk neerkomen op maximaal 1 patiënt per jaar.

Totaal aantal patiënten voor het 'therapeutische meerwaarde scenario'

- Prevalente groep patiënten: 16 type 1 SMA + 50 type 2 SMA + 1 type 3 SMA = 67 patiënten in totaal.
- Incidente groep patiënten: 8 type 1 SMA + 6 type 2 SMA + 1 type 3 SMA = 15 patiënten in totaal.

Scenario 2: Geoptimaliseerde populatie scenario

Het betreft hier type 1 SMA patiënten met de eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (< 6 maanden) en een ziekteduur <13 weken bij start van de behandeling. Daarnaast gaat het hier om type 2 en 3 SMA patiënten met de eerste symptomen op een leeftijd tussen de 6 en 20 maanden en een ziekteduur korter dan 25 maanden. Voor type 2 en 3 SMA geldt dus dat alleen patiënten onder de leeftijd van (20 + 25 maanden=) 3,75 jaar in aanmerking komen voor behandeling.

Type 1 SMA

Er zal hier uitgegaan worden van alle huidige prevalente type 1 SMA patiënten (n = 16), en de incidentie (n = 8) zoals hierboven reeds is omschreven.

Type 2 SMA

Om de prevalente groep patiënten te bepalen wordt hier dezelfde methode aangehouden als bij het 'therapeutische meerwaarde scenario'. De leeftijdsgrens is hier echter 3,75. Hieruit volgt dat (3,75 x 5=) ongeveer 19 patiënten in aanmerking komen voor behandeling. Dit aantal wordt hier opgehoogd naar 20 om dezelfde reden als bij het vorige scenario staat aangegeven (de verdeling van patiënten over leeftijden is mogelijk scheef verdeeld).

De schatting van de groep incidente patiënten is hetzelfde als bij het 'therapeutische meerwaarde scenario' (n = 6) omdat patiënten direct kunnen starten wanneer de eerste symptomen zich voordoen (de ziekteduur zal dus altijd korter zijn dan 25 maanden).

Type 3 SMA

Net als bij het 'therapeutische meerwaarde scenario' zal hier uitgegaan worden van 1 prevalente en 1 incidente patiënt.

Totaal aantal patiënten voor het 'geoptimaliseerde populatie scenario':

- Prevalente groep patiënten: 16 type 1 SMA + 20 type 2 SMA + 1 type 3 SMA = 37 patiënten in totaal.
- Incidente groep patiënten: 8 type 1 SMA + 6 type 2 SMA + 1 type 3 SMA = 15 patiënten in totaal.

Scenario 3: Maximaal scenario: nusinersen beschikbaar voor alle patiënten met SMA in Nederland

Net als bij de bovenste twee scenario's zal er voor de type 1 patiënten uitgegaan worden van 16 prevalente en 8 incidente patiënten.

Voor de berekening van de type 2 en 3 patiënten wordt er rekening gehouden met een eventuele eerdere scoliose operatie. De patiënten die namelijk eerder een scoliose operatie met een fusietechniek hebben gehad kunnen geen intrathecale injectie meer krijgen waardoor toediening van nusinersen niet mogelijk is. Deze patiënten worden niet meegenomen in de analyse. Volgens het SMA expertisecentrum komt ongeveer 75 van de 240 type 2 patiënten in aanmerking voor behandeling met nusinersen. Naar verwachting zal om dezelfde reden ongeveer 10% van de type 3 patiënten niet in aanmerking komen voor behandeling met nusinersen. Hieruit volgt dat ((55+130)x90%) = ongeveer 167 type 3 patiënten wel in aanmerking komen voor behandeling met nusinersen.

Voor het maximale scenario worden (16 + 75 + 167) = 258 prevalente patiënten meegenomen in de berekening plus 17 nieuwe patiënten per jaar (8 met type 1 + 6 met type 2 + 3 met type 3).

Zie tabel 1 voor een overzicht van de incidentie/prevalentiecijfers die zijn aangehouden voor de drie verschillende scenario's.

Tabel 1: Incidentie en prevalentie voor de 3 scenario's.

	therapeutische meerwaarde scenario		**geoptimaliseerde populatie scenario**		**maximaal scenario**	
	incidentie	*prevalentie*	*incidentie*	*prevalentie*	*incidentie*	*prevalentie*
type 1	8	16	8	16	8	16
type 2	6	50	6	20	6	75
type 3	1	1	1	1	3	167
totaal	**15**	**67**	**15**	**37**	**17**	**258**

Patiënten die tijdens de behandeling overlijden
SMA is een ernstige ziekte, waarbij met name patiënten met type 1 een sterk verkorte levensverwachting hebben. Uit het economische model dat is opgesteld door de aanvrager volgt dat van alle type 1 SMA patiënten die nusinersen gebruiken jaarlijks ongeveer 15% overlijdt. In tabel 2 zal daarom een correctie plaatsvinden met betrekking tot het aantal patiënten dat in het tweede en derde jaar de behandeling voortzet. Deze correctie vindt alleen plaats bij type 1 patiënten; het model toont dat minder dan 1% van de patiënten met type 2/3 SMA overlijdt in de eerste 3 jaar na start van de behandeling.

Tabel 2: Geschatte aantal patiënten met SMA dat jaarlijks met nusinersen behandeld zal worden. Er worden drie scenario's gepresenteerd: een 'therapeutisch meerwaarde scenario', een 'geoptimaliseerde populatie scenario' en een 'maximaal scenario'. Zie de tekst voor meer uitleg over de scenario's.

	2018	*2019*	*2020*
1. therapeutisch meerwaarde scenario			
Type 1 SMA			
behandeling 1e jaar	8	8	8
voortgezette behandeling	16	20	24
Type 2 SMA			
behandeling 1e jaar	56	6	6
voortgezette behandeling		56	62
Type 3 SMA			
behandeling 1e jaar	2	1	1
voortgezette behandeling		2	3
Totale aantal patiënten dat met nusinersen behandeld wordt	**82**	**93**	**104**
2. Geoptimaliseerde populatie scenario			
Type 1 SMA			
behandeling 1e jaar	*8*	*8*	*8*
voortgezette behandeling	16	20	24
Type 2 SMA			
behandeling 1e jaar	26	6	8
voortgezette behandeling		26	32
Type 3 SMA			
behandeling 1e jaar	2	1	1
voortgezette behandeling		2	3
Totale aantal patiënten dat met nusinersen behandeld wordt	**52**	**63**	**76**
3. Maximaal scenario			
Type 1 SMA			
behandeling 1e jaar	8	8	8
voortgezette behandeling	16	20	24
Type 2 SMA			
behandeling 1e jaar	81	6	6
voortgezette behandeling		81	87
Type 3 SMA			
behandeling 1e jaar	170	3	3
voortgezette behandeling		170	173
Totale aantal patiënten dat met nusinersen behandeld wordt	**275**	**288**	**301**

[1] *rekenvoorbeeld: in 2019 waren er 19 patiënten die hun behandeling in het tweede jaar voortzetten (85% van de 22 starters in 2018). In 2020 zijn er in totaal (19 + 6) x 85% = (afgerond) 21 patiënten die de behandeling voortzetten.*

Marktpenetratie en off-label gebruik
Een factor die op dit moment mogelijk de brede inzet van nusinersen zou kunnen tegenhouden is de capaciteit van het UMCU / SMA expertisecentrum – waar patiënten behandeld zullen worden. De aanvrager geeft aan dat volgens de planning, binnen een periode van 1 jaar na vergoeding alle kinderen kunnen starten met de behandeling, en binnen een periode van 2 jaar ook alle volwassenen zouden kunnen starten met de behandeling. Dit capaciteitsprobleem lijkt met name bij het 'maximale scenario', en in mindere mate bij het 'therapeutische meerwaarde scenario' een rol te spelen.

Tot slot is er mogelijk risico op off-label gebruik wanneer nusinersen alleen vergoed wordt voor een selecte groep SMA patiënten. Dit off-label gebruik zou dan betrekking hebben op patiënten met een latere start van symptomen, of een langere ziekteduur dan hierboven is omschreven bij de nadere voorwaarden.

2.2 Substitutie

De inzet van nusinersen zal niet direct tot substitutie leiden van andere zorg.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Geneesmiddelkosten
Nusinersen (Spinraza®) is beschikbaar als injectievloeistof met een sterkte van 12 mg in 5 ml oplossing voor injectie (2,4 mg/ml). De dosering is afhankelijk van de leeftijd (maar is altijd maximaal 1 flacon). Echter, omdat het op dit moment onwaarschijnlijk is dat met 1 flacon meerdere patiënten behandeld kunnen worden omdat o.a. de flacons (na openen) niet langer dan 6 uur houdbaar zijn, wordt hier uitgegaan van 1 flacon per toediening.

Het geregistreerde doseringsschema van nusinersen bestaat uit vier oplaaddoseringen over twee maanden (gegeven op dag 0, 14, 28 en 63), gevolgd door om de vier maanden een onderhoudsdosis.[1] In totaal worden in het eerste behandeljaar zes intrathecale injecties met nusinersen gegeven (4 oplaaddoseringen en in maand 6 en maand 10 een onderhoudsdosis). Bij een apotheekinkoopprijs van €83.300 per flacon komen de kosten per patiënt in het eerste jaar op 6 x €83.300 = € 499.800. Vanaf het tweede jaar bedragen de kosten per patiënt per jaar 3 x €83.300 = €249.900.

Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw. Tabel 3 bevat een overzicht van de kosten per patiënt per jaar. Er wordt hier geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van nusinersen bij SMA

	nusinersen
Toedieningsfrequentie	Oplaadschema op dag 0, 14, 28 en 63, daarna iedere 4 maanden
Dosering	1 flacon per toediening
Inkoopkosten per flacon (A.I.P.)	€83.300

Totale kosten in jaar 1	€499.800 (6 toedieningen)
Totale kosten vanaf jaar 2	€249.900 (3 toedieningen)

Toedieningskosten
Omdat nusinersen via een lumbaalpunctie of ruggenprik wordt toegediend, zal dit altijd in het ziekenhuis gedaan worden. De kosten die hieraan verbonden zijn hangen af van of de behandeling zonder (poliklinisch) of met een opname plaats vindt. De kosten zijn hiervoor respectievelijk €283[5] en €1.006[6] per toediening. De aanvrager geeft aan dat bij patiënten < 5 jaar de behandeling altijd met opname plaats zal vinden. Bij patiënten tussen de 6 en 12 jaar zal dit voor 90% met opname zijn, bij 13-18 jaar is dit 70% en bij 19 jaar en ouder is dit 50%. Per scenario zal hier een inschatting gemaakt worden van de toedieningskosten.

Bij het 'therapeutische meerwaarde scenario' worden kinderen tot 9,5 jaar behandeld, waarbij het Zorginstituut de aanname doet dat toediening met opname voor alle kinderen samengenomen ongeveer in 95% van de gevallen gebeurt. Dit is gebaseerd op het gemiddelde van het percentage van 100% voor de jongste kinderen en 90% voor de kinderen tussen de 6 en 9,5. De gemiddelde toedieningskosten komen daarmee op 95% x €1.006 + 5% * €283 = €969,85. De totale kosten per patiënt voor de behandeling met nusinersen, inclusief toedieningskosten, komen daarmee in het eerste jaar op €499.800 + (6 x €969,85) =€505.619. In het tweede jaar is dit €249.900 + (3 x €969,85) = €252.810.

Bij het 'geoptimaliseerde populatie scenario' wordt alleen uitgegaan van patiënten <4 jaar oud. Hieruit volgt dat bij deze patiënten altijd opname plaats zal vinden à €1.006. De totale kosten per patiënt voor de behandeling met nusinersen, inclusief toedieningskosten, komen daarmee in het eerste jaar op €499.800 + (6 x €1.006) = € 505.836. In het tweede jaar is dit €249.900 + (3 x €1.006) = € 252.918.

Bij het 'maximale scenario' ligt dit iets complexer. Hier gaat het om een gemengde groep van zowel kinderen als volwassenen. Grofweg is de verdeling hiertussen ongeveer 1/3 vs. 2/3. Voor de volwassenen geldt dat de verdeling zonder/met opname ongeveer 50/50 zal zijn. Voor hen zijn de gemiddelde toedieningskosten daarmee ongeveer (€1.006 + €283)/2 = €644,50. Voor de groep kinderen vindt de toediening vaker met opname plaats. Het Zorginstituut doet hier de aanname dat toediening met opname voor alle kinderen samengenomen ongeveer in 85% van de gevallen gebeurt. Dit is gebaseerd op het gemiddelde van het percentage van 100% voor de jongste kinderen en 70% voor de oudste kinderen. De gemiddelde toedieningskosten voor kinderen komen daarmee op 85% x €1.006 + 15% * €283 = €897,55. De gewogen gemiddelde toedieningskosten voor alle patiënten in het maximale scenario (dus voor kinderen én volwassenen) komen daarmee op 1/3 x €897,55 + 2/3 x €644,50 = €728,85. De totale kosten per patiënt voor de behandeling met nusinersen, inclusief toedieningskosten, komen daarmee in het eerste jaar op €499.800 + (6 x €728,85) = €504.173. In het tweede jaar is dit €249.900 + (3 x €728,85) = €252.087. Deze toedieningskosten worden hieronder alleen meegenomen wanneer de totale kosten vanuit een breder perspectief (dus breder dan alleen geneesmiddelen) worden bekeken.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- In alle scenario's hebben de 16 SMA type 1 patiënten die nu behandeld worden de oplaaddoseringen al gehad. Deze komen voor rekening van de fabrikant. In deze BIA zullen deze patiënten daarom meegenomen worden in de

'voortgezette behandeling groep' waar de toedieningsfrequentie 1x per 4 maanden is. Voor deze patiënten wordt geen correctie voor overlijden toegepast, omdat dit specifieke aantal op dit moment volgens de aanvrager behandeld wordt en de behandeling dus zal voortzetten.

- Er wordt ervan uitgegaan dat alle prevalente type 1 patiënten die met nusinersen behandeld willen worden, inmiddels met de behandeling gestart zijn (n = 16)
- Alle patiënten met type 2 SMA worden gediagnosticeerd bij een leeftijd < 20 maanden.
- Er zal maximaal 1 prevalente en 1 incidente type 3 SMA patiënt in aanmerking komen voor behandeling met nusinersen, wanneer uitgegaan wordt van het 'therapeutische meerwaarde scenario' en het 'geoptimaliseerde populatie scenario'.
- Van alle patiënten met type 1 SMA die starten met de behandeling met nusinersen overlijdt jaarlijks ongeveer 15%.
- Er wordt uitgegaan van 100% marktpenetratie omdat het hier gaat om het eerste geneesmiddel voor een zeer ernstige aandoening.
- Per toediening wordt 1 flacon gebruikt.

3 Budget impact analyse

Er zijn drie scenario's berekend. Het hoofdscenario is het 'therapeutische meerwaarde' scenario waarbij uitgegaan wordt van de patiëntengroep waarvoor een therapeutische meerwaarde is vastgesteld. Voor het tweede scenario wordt uitgegaan van de groep patiënten waar het klinische effect mogelijk het grootst zal zijn (geoptimaliseerde populatie scenario). Het derde scenario maakt een schatting van de budget impact wanneer nusinersen breed ingezet zou gaan worden (maximale scenario).

De budget impact wordt vanuit twee perspectieven bekeken: in paragraaf 3.1 staat de budget impact wanneer alleen gekeken wordt naar de geneesmiddelkosten; in paragraaf 3.2 zullen ook de toedieningskosten van het geneesmiddel worden meegenomen.

Omdat nusinersen aan best ondersteunende zorg wordt toegevoegd gelden er geen besparingen door substitutie.

3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer nusinersen aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie SMA.
In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. Als er wordt uitgegaan van die patiëntengroep waarvoor het Zorginstituut een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld komt de budget impact in 2020 uit op €29,7 miljoen. Als er uitgegaan wordt van het 'geoptimaliseerde populatie scenario' dan komt de budget impact in 2020 uit op €23,2 miljoen. Als er wordt uitgegaan van het 'maximale scenario' is de totale budget impact in 2020 €79,5 miljoen.

3.2 Budget impact: breder perspectief

In Tabel 5 staat nogmaals een overzicht van de totale budget impact, maar nu wordt ook rekening gehouden met de toedieningskosten van nusinersen. Als er wordt uitgegaan van die patiëntengroep waarvoor het Zorginstituut een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld komt de budget impact in 2020 uit op €30,1 miljoen. Als er uitgegaan wordt van het 'geoptimaliseerde populatie scenario' dan komt de budget impact in 2020 uit op €23,5 miljoen. Als er wordt uitgegaan van het maximale scenario is de totale budget impact in 2020 €80,2 miljoen.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van nusinersen aan het behandelarsenaal voor SMA. Er worden drie scenario's gepresenteerd: een 'therapeutisch meerwaarde scenario', een 'geoptimaliseerde populatie scenario' en een 'maximaal scenario'. Zie de tekst voor meer uitleg over de scenario's.

		Nusinersen						**Totale meerkosten van nusinersen (alles samengenomen: typen SMA en 1e & vervolgjaren van de behandeling)**
		1e jaar van de behandeling			**voortgezette behandeling**			
	type SMA	aantal patiënten	kosten per jaar inclusief toediening	totale kosten	aantal patiënten	kosten per jaar inclusief toediening	totale kosten	
1. *Therapeutisch meerwaarde scenario*								
2018	type 1	8	€ 499.800	€ 3.998.400	16	€ 249.900	€ 3.998.400	
	type 2	56	€ 499.800	€ 27.988.800				
	type 3	2	€ 499.800	€ 999.600				
	Totaal							**€ 36.985.200**
2019	type 1	8	€ 499.800	€ 3.998.400	20	€ 249.900	€ 4.998.000	
	type 2	6	€ 499.800	€ 2.998.800	56	€ 249.900	€ 13.994.400	
	type 3	1	€ 499.800	€ 499.800	2	€ 249.900	€ 499.800	
	Totaal							**€ 26.989.200**
2020	type 1	8	€ 499.800	€ 3.998.400	24	€ 249.900	€ 5.997.600	
	type 2	6	€ 499.800	€ 2.998.800	62	€ 249.900	€ 15.493.800	
	type 3	1	€ 499.800	€ 499.800	3	€ 249.900	€ 749.700	
	Totaal							**€ 29.738.100**
2. Geoptimaliseerde populatie scenario								
2018	type 1	8	€ 499.800	€ 3.998.400	16	€ 249.900	€ 3.998.400	
	type 2	26	€ 499.800	€ 12.994.800				
	type 3	2	€ 499.800	€ 999.600				
	Totaal							***€ 21.991.200***

2019	type 1	8	€ 499.800	€ 3.998.400	20	€ 249.900	€ 4.998.000	
	type 2	6	€ 499.800	€ 2.998.800	26	€ 249.900	€ 6.497.400	
	type 3	1	€ 499.800	€ 499.800	2	€ 249.900	€ 499.800	
	Totaal							**€ 19.492.200**
2020	type 1	8	€ 499.800	€ 3.998.400	24	€ 249.900	€ 5.997.600	
	type 2	8	€ 499.800	€ 3.998.400	32	€ 249.900	€ 7.996.800	
	type 3	1	€ 499.800	€ 499.800	3	€ 249.900	€ 749.700	
	Totaal							**€ 23.240.700**
3. Maximaal scenario								
2018	type 1	8	€ 499.800	€ 3.998.400	16	€ 249.900	€ 3.998.400	
	type 2	81	€ 499.800	€ 40.483.800				
	type 3	170	€ 499.800	€ 84.966.000				
	Totaal							**€ 133.446.600**
2019	type 1	8	€ 499.800	€ 3.998.400	20	€ 249.900	€ 4.998.000	
	type 2	6	€ 499.800	€ 2.998.800	81	€ 249.900	€ 20.241.900	
	type 3	3	€ 499.800	€ 1.499.400	170	€ 249.900	€ 42.483.000	
	Totaal							**€ 76.219.500**
2020	type 1	8	€ 499.800	€ 3.998.400	24	€ 249.900	€ 5.997.600	
	type 2	6	€ 499.800	€ 2.998.800	87	€ 249.900	€ 21.741.300	
	type 3	3	€ 499.800	€ 1.499.400	173	€ 249.900	€ 43.232.700	
	Totaal							**€ 79.468.200**

Tabel 5: Raming van de totale kosten van de toevoeging van nusinersen aan het behandelarsenaal voor SMA, nu inclusief toedieningskosten. Er worden drie scenario's gepresenteerd: een 'therapeutisch meerwaarde scenario', een 'geoptimaliseerde populatie scenario' en een 'maximaal scenario'. Zie de tekst voor meer uitleg over de scenario's.

		Nusinersen						**Totale meerkosten van nusinersen (alles samengenomen: typen SMA en 1e & vervolgjaren van de behandeling)**
		1e jaar van de behandeling			**voortgezette behandeling**			
	type SMA	aantal patiënten	kosten per jaar inclusief toediening	totale kosten	aantal patiënten	kosten per jaar inclusief toediening	totale kosten	
1. *Therapeutisch meerwaarde scenario*								
2018	type 1	8	€ 505.619	€ 4.044.953	16	€ 252.810	€ 4.044.953	
	type 2	56	€ 505.619	€ 28.314.670				
	type 3	2	€ 505.619	€ 1.011.238				
	Totaal							**€ 37.415.813**
2019	type 1	8	€ 505.619	€ 4.044.953	20	€ 252.810	€ 5.056.191	
	type 2	6	€ 505.619	€ 3.033.715	56	€ 252.810	€ 14.157.335	
	type 3	1	€ 505.619	€ 505.619	2	€ 252.810	€ 505.619	
	Totaal							**€ 27.303.431**
2020	type 1	8	€ 505.619	€ 4.044.953	24	€ 252.810	€ 6.067.429	
	type 2	6	€ 505.619	€ 3.033.715	62	€ 252.810	€ 15.674.192	
	type 3	1	€ 505.619	€ 505.619	3	€ 252.810	€ 758.429	
	Totaal							**€ 30.084.336**
2. Geoptimaliseerde populatie scenario								
2018	type 1	8	€ 505.836	€ 4.046.688	16	€ 252.918	€ 4.046.688	
	type 2	26	€ 505.836	€ 13.151.736				
	type 3	2	€ 505.836	€ 1.011.672				
	Totaal							**€ 22.256.784**
2019	type 1	8	€ 505.836	€ 4.046.688	20	€ 252.918	€ 5.058.360	
	type 2	6	€ 505.836	€ 3.035.016	26	€ 252.918	€ 6.575.868	
	type 3	1	€ 505.836	€ 505.836	2	€ 252.918	€ 505.836	

	Totaal							**€ 19.727.604**
2020	type 1	8	€ 505.836	€ 4.046.688	24	€ 252.918	€ 6.070.032	
	type 2	8	€ 505.836	€ 4.046.688	32	€ 252.918	€ 8.093.376	
	type 3	1	€ 505.836	€ 505.836	3	€ 252.918	€ 758.754	
	Totaal							**€ 23.521.374**
3. Maximaal scenario								
2018	type 1	8	€ 504.173	€ 4.033.385	16	€ 252.087	€ 4.033.385	
	type 2	81	€ 504.173	€ 40.838.021				
	type 3	170	€ 504.173	€ 85.709.427				
	Totaal							**€ 134.614.218**
2019	type 1	8	€ 504.173	€ 4.033.385	20	€ 252.087	€ 5.041.731	
	type 2	6	€ 504.173	€ 3.025.039	81	€ 252.087	€ 20.419.011	
	type 3	3	€ 504.173	€ 1.512.519	170	€ 252.087	€ 42.854.714	
	Totaal							**€ 76.886.398**
2020	type 1	8	€ 504.173	€ 4.033.385	24	€ 252.087	€ 6.050.077	
	type 2	6	€ 504.173	€ 3.025.039	87	€ 252.087	€ 21.931.530	
	type 3	3	€ 504.173	€ 1.512.519	173	€ 252.087	€ 43.610.973	
	Totaal							**€ 80.163.523**

4 Conclusie

In deze budget impact analyse worden de meerkosten geraamd als gevolg van toepassing van nusinersen (Spinraza®) bij de behandeling van SMA. Er zijn drie scenario's berekend. Het hoofdscenario is het 'therapeutische meerwaarde' scenario waarbij uitgegaan wordt van de patiëntengroep waarvoor een therapeutische meerwaarde is vastgesteld. Voor het tweede scenario wordt uitgegaan van de groep patiënten waar het klinische effect mogelijk het grootst zal zijn (geoptimaliseerde populatie scenario). Het derde scenario maakt een schatting van de budget impact wanneer nusinersen breed ingezet zou gaan worden (maximale scenario).

Alle scenario's zijn vanuit twee perspectieven bekeken. Het eerste perspectief betreft alleen de geneesmiddelkosten van nusinersen. Bij het tweede (bredere) perspectief zijn ook de direct gerelateerde toedieningskosten meegenomen.

Wanneer wordt uitgegaan van de patiënten voor wie Zorginstituut Nederland een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld komen de kosten in 2020 uit op ongeveer €29,7 miljoen wanneer alleen gekeken wordt naar de kosten van nusinersen en op €30,1 miljoen wanneer ook de toedieningskosten worden meegenomen.

Wanneer wordt uitgegaan van het 'geoptimaliseerde populatie scenario' komen de kosten in 2020 uit op ongeveer €23,2 miljoen wanneer alleen gekeken wordt naar de kosten van nusinersen en op €23,5 miljoen wanneer ook toedieningskosten worden meegenomen.

De geschatte budget impact bij het 'maximale scenario' komt in 2020 uit op ongeveer €79,5 miljoen wanneer alleen gekeken wordt naar de kosten van nusinersen en op €80,2 miljoen wanneer ook de toedieningskosten worden meegenomen.

Hierbij kan nog opgemerkt worden dat de geschatte budget impact in de diverse scenario's steeds in het eerste jaar na marktintroductie hoger ligt dan de hierboven genoemde bedragen (deze hebben betrekking op het 3^{e} jaar na marktintroductie). Zo zijn de kosten (inclusief toedieningskosten) in het 1^{e} jaar voor het 'therapeutisch meerwaarde scenario' €37,4 miljoen, voor het 'geoptimaliseerde populatie scenario' €22,3 miljoen, en voor het 'maximaal scenario' €134,6 miljoen. Dit komt doordat de behandelkosten in het eerste jaar van behandeling tweemaal zo hoog zijn.

Op dit moment heerst nog onzekerheid over de patiënten die daadwerkelijk zullen starten met nusinersen. Ook wordt er nog gewerkt aan de uitbreiding van de behandelcapaciteit, waardoor mogelijk niet alle patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding, ook direct behandeld kunnen worden. Hier is in de budget impact analyse geen rekening mee gehouden.

Tot slot is er in de budget impact analyse geen rekening gehouden met type 2 en type 3a SMA patiënten die al met nusinersen behandeld worden.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 18 december 2017.

5 Referenties

1 Samenvatting van de productkenmerken nusinersen.
2 European Public Assessment Report (EPAR) nusinersen (Spinraza)
3 Scopingsbijeenkomst 11 april 2017.
4 Wadman RI, Stam M, Gijzen M et al. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscuaar atrohpy types 0-4. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; 88: 365-7.
5 Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg.
6 OpenDIS data 2016, Nederlandse Zorgautoriteit.