

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nusinersen til behandling af spinal muskelatrofi

| | |
|--|--|
| Handelsnavn | Spinraza |
| Generisk navn | Nusinersen |
| Firma | Biogen |
| ATC kode | N07 |
| Virkningsmekanisme | Survival motor-neuron-2 (<i>SMN2</i>)-dirigeret antisense oligonukleotid |
| Administration/dosis | Intratekal injektion 12 mg/5 mL |
| EMA Indikation | 5q spinal muskelatrofi |
| Vurderet population ved Medicinrådet | Patienter med 5q spinal muskelatrofi (SMA). |
| Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer Sekretariatets arbejdsgruppe (Fagudvalgets sammensætning se bilag 1. Kontaktoplysninger til sekretariat se bilag 2) | <i>23. maj 2017</i> Dorte Glintborg, Susanne Thiesen Gren, Thea Christensen og Ilse Linde |

Indhold

| | | |
|-------|-------------------------------------|----|
| 1 | Baggrund..... | 4 |
| 1.1 | Nuværende behandling..... | 4 |
| 1.2 | Nusinersen..... | 5 |
| 2 | Formål..... | 5 |
| 3 | Kliniske spørgsmål | 5 |
| 3.1 | PICO | 5 |
| 3.2 | Valg af effektmål..... | 7 |
| 3.2.1 | Kritiske og vigtige effektmål | 8 |
| 3.2.2 | Mindre vigtige effektmål | 10 |
| 4 | Litteratursøgning | 11 |
| 5 | Databehandling/analyse..... | 11 |
| 6 | Andre overvejelser | 11 |
| 7 | Referencer | 12 |
| | Bilag | 13 |

Forkortelser

| | |
|--------------|---|
| ARR: | Absolut risikoreduktion |
| CHOP-INTEND: | Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders |
| EMA: | European Medicines Agency |
| GRADE: | System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, development and Education System) |
| HFMS: | Hammersmith functional motor scale |
| HF MSE: | Hammersmith functional motor scale expanded |
| HINE-2: | Hammersmith infant neurological exam-part 2 |
| PedsQL: | Pediatric quality of life inventory |
| PICO: | Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Comparator og Outcome (effektmål) |
| SAE: | Serious adverse events |
| SMA: | 5q spinal muskelatrofi |
| SMN: | Survival motorneuron |

1 Baggrund

5q Spinal muskelatrofi (SMA) er en sjælden genetisk neurodegenerativ sygdom, der manifesterer sig ved progressiv kraftnedsættelse og muskelatrofi. En gendefekt i *SMN1* reducerer mængden af funktionelt SMN protein, hvilket resulterer i degeneration af motorneuroner i rygmarv og hjernestamme og efterfølgende muskelatrofi [1]. Spinal muskelatrofi kan i sjældne tilfælde være forårsaget af mutationer andre steder i genomet. SMA relateret til mutationer i *SMN1* benævnes derfor 5q spinal muskelatrofi (her blot forkortet SMA). SMA er den hyppigste genetisk betingede årsag til dødsfald blandt spædbørn [2]. Arvegangen er autosomal recessiv, og incidensen i Skandinavien er estimeret til 1 ud af 6000 fødte børn [1].

SMN proteinet udtrykkes både fra *SMN1* og den næsten identiske kopi *SMN2*. Dog udsplices exon 7 ofte under alternativ splicing, og 80-90 % SMN protein udtrykt fra *SMN2* er derfor trunckeret og nedbrydes.

SMA underinddeles i fem forskellige former (SMA type 0-IV) ud fra antal *SMN2* kopier, symptomernes sværhedsgrad, tidspunkt for manifestation og barnets motoriske udvikling (Tabel 1) [3,4]. Jo færre antal kopier af *SMN2* desto tidligere debuterer symptomerne, og jo alvorligere er sygdommen.

Tabel 1. Klinisk klassifikation af spinal muskelatrofi [3].

| Type | Population | Årlige tilfælde | Symptomdebut (alder) [3] | Karakteristika/udviklingstrin [3] | Gennemsnitlig overlevelse [3,4] | Antal <i>SMN2</i> kopier [5] |
|----------|-----------------------------------|-----------------|--------------------------|---|---|------------------------------|
| Type 0 | - | - | Medfødt | Ingen | < 6 måneder | 1 |
| Type I | - | 1-2 | 0-6 måneder | Sidder aldrig | < 2 år | 2-3 |
| Type II | 90 personer (pr. august 2014) [6] | Ca. 2 [6] | 6 – 18 måneder | Går aldrig | > 2 år – kan have op til normal levetid | 3-4 |
| Type III | 70 personer (pr. januar 2010) [7] | 1-2 [7] | > 18 måneder | Heterogent symptom mønster. Står og går men bliver permanente kørestolsbrugere inden eller i tidlig voksenalder | Normal levetid forventes | 4 |
| Type IV | - | - | Voksenalder | Går i voksenårene | Normal levetid forventes | 4-5 |

1.1 Nuværende behandling

Der har indtil nu ikke eksisteret nogen kurativ eller sygdomsmodificerende behandling af spinal muskelatrofi. Behandlingstilbuddet i Danmark omfatter derfor forebyggelse og reduktion af komplikationer, der er forbundet med sygdommen. Afhængigt af typen af SMA får patienterne forskellige former for fysiske hjælpemidler, respirationshjælp, hostehjælp, og træningsprogrammer [1]. Tre centre i Danmark lokaliseret i Region Syddanmark, Region Hovedstaden og Region Midtjylland behandler patienter med SMA.

Behandlingen, der tilbydes i Danmark, er tilsvarende internationale standarder. Patienter med SMA type I tilbydes som udgangspunkt ikke invasiv ventilationsbehandling i Danmark. Der er dog få SMA type I patienter, der efter forældrenes ønske får invasiv respiration.

1.2 Nusinersen

Nusinersen er et *SMN2*-dirigeret antisense oligonukleotid, der skal hæmme den alternative splicing, således at mere funktionelt SMN protein udtrykkes fra *SMN2* [3].

Nusinersen har i EMA fået positiv opinion til behandling af patienter med 5q spinal muskelatrofi. Det betyder i praksis, at den forventede indikation ikke er afgrænset til bestemte SMA typer eller aldersgrupper, og at den i princippet omfatter alle personer, som har den genetiske mutation, dvs. også de småbørn, som endnu er asymptomatiske.

Den anbefalede dosis er 12 mg/5 mL (2,4 mg/mL), som administreres intratekalt. Behandling med nusinersen initieres med 4 startdoser. De første 3 startdoser skal gives med 14 dages intervaller. Den 4. startdosis skal gives 30 dage efter den 3. startdosis. Vedligeholdelsesdoser skal gives hver 4. måned derefter. Der er ikke i EMA godkendelsen taget stilling til eventuel pausering eller seponering af behandlingen, og behandlingen er derfor i udgangspunktet livslang.

2 Formål

At vurdere den kliniske merværdi af nusinersen sammenlignet med standardbehandling med henblik på om Medicinrådet skal anbefale generel ibrugtagning af nusinersen til patienter med 5q spinal muskelatrofi hos de enkelte subpopulationer.

3 Kliniske spørgsmål

Fagudvalget har forholdt sig til alle SMA typer (0-IV jf. tabel 1) samt præsymptomatiske spædbørn, der er testet positive for SMA associerede mutationer og er søskende til børn med SMA I eller II.

I det følgende beskrives først de kliniske spørgsmål for SMA type I-III, som er de patienter, fagudvalget oftest møder i praksis, og hvor den foreløbige ansøgning har tilkendegivet, at der forefindes randomiserede kliniske data. Dernæst beskrives de øvrige populationer.

3.1 PICO

1. *Hvad er den kliniske merværdi af nusinersen hos patienter med SMA type I?*

Population

Patienter med SMA type I (jf. tabel 1)

Intervention

Nusinersen (jf. punkt 1.2)

Komparator

Imiteret intratekal injektion med placebo mixtur (Sham procedure)

Effektmål

Se skema under punkt 3.2

2. Hvad er den kliniske merværdi af nusinersen hos patienter med SMA type II?

Population

Patienter med SMA type II (jf. tabel 1)

Fagudvalget ønsker her en separat opgørelse for patienter med SMA type II. Det bemærkes, at data fra det randomiserede studie (CHERISH) inkluderer både type II og III.

Intervention

Nusinersen (jf. punkt 1.2)

Komparator

Imiteret intratekal injektion med placebo mixtur (Sham procedure)

Effektmål

Se skema under punkt 3.2

3. Hvad er den kliniske merværdi af nusinersen hos patienter med SMA type III?

Population

Patienter med SMA type III (jf. tabel 1)

Fagudvalget ønsker her en separat opgørelse for patienter med SMA type III. Det bemærkes, at data fra det randomiserede studie (CHERISH) inkluderer både type II og III.

Fagudvalget finder det relevant at opdele SMA type III populationen yderligere iht. alder, da det er en heterogen gruppe med stor variation i motorisk funktion. Der ønskes derfor data for hhv.:

- a) Patienter med SMA type III som er ≤ 12 år på tidspunktet for behandling
- b) Patienter med SMA type III som er over 12 år på tidspunktet for behandling.

Intervention

Nusinersen (jf. punkt 1.2)

Komparator

Imiteret intratekal injektion med placebo mixtur (Sham procedure)

Effektmål

Se skema under punkt 3.2

4. Hvilken klinisk merværdi har nusinersen hos patienter med SMA type IV?

Progression af SMA type IV (jf. tabel 1) er meget langsom, og patienter med SMA type IV forventes stort set at bibeholde deres motoriske funktion. Derfor er de vurderede effektmål (se skema under punkt 3.2) for øvrige SMA typer ikke relevante for denne gruppe, og der er aktuelt ingen studier af nusinersen hos denne patientgruppe. Der er derfor ikke opstillet PICO, og behandling af nusinersen vil således ikke blive vurderet til denne gruppe.

5. Hvad er den kliniske merværdi af nusinersen hos patienter med SMA type 0?

SMA type 0 er en medfødt form, hvor symptomerne observeres allerede ved fødslen, og hvor prognosen er dårlig (se tabel 1). Fagudvalget har ikke i øjeblikket kendskab til effektdata for denne gruppe, og det er uafklaret, hvilke effekter man vil kunne forvente, og dermed hvad der vil være de relevante effektmål. Ifald

der er data, vil vurderingen som udgangspunkt blive foretaget ud fra de samme effektmål, som angivet under SMA type I.

6. Hvornår skal behandlingen med nusinersen igangsættes hos præsymptomatiske spædbørn, som har positiv gentest for SMA mutationer?

Præsymptomatiske spædbørn, der er testet positive for SMA associerede mutationer i *SMN1*, og som har 2 eller 3 kopier af *SMN2*, vil i klinisk praksis blive betragtet som patienter med SMA type I eller II jf. de formulerede PICO herfor. Fagudvalget vil herudover forholde sig til spørgsmålet om, hvorvidt man skal igangsætte behandlingen, inden børnene udviser de første symptomer.

3.2 Valg af effektmål

For kritiske og vigtige effektmål er mindste klinisk relevante forskel og kategori (dødelighed, alvorlige symptomer og bivirkninger, helbredsrelateret livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger) desuden også angivet.

Der har ikke tidligere har været mulighed for farmakologisk behandling af SMA, og dermed ingen tidligere studier som kan underbygge den mindste kliniske relevante forskel. Den angivne mindste kliniske relevante forskel er derfor fagudvalgets skøn ud fra en klinisk vurdering. For uddybning henvises til den efterfølgende beskrivelse af de enkelte effektmål.

Tabel 2. Oversigt over valgte effektmål og deres vigtighed.

| Effektmål* | Type | Vigtighed | Kategori | Mindste kliniske relevante forskel i point eller ARR# |
|--|-------------------------|-----------|------------------------|---|
| Mortalitet | SMA I | Kritisk | Dødelighed | ARR på 25 procentpoint |
| Mortalitet eller permanent ventilationsbehov | SMA I | Kritisk | Alvorlige symptomer | ARR på 25 procentpoint |
| Ventilationsbehov | SMA I | Kritisk | Alvorlige symptomer | ARR på 50 procentpoint |
| | SMA II | Kritisk | | ARR på 25 procentpoint |
| | SMA III (≤ 12 år) | Kritisk | | ARR på 25 procentpoint |
| Motorisk funktion | SMA I | Kritisk | Alvorlige symptomer | 50 % af patienterne opnår stabilisering eller en forbedring ift. til patients egen baseline |
| | SMA II | Kritisk | | 15 point stigning i HFSME |
| | SMA III | Kritisk | | 15 point stigning i HFSME |
| Behandlingsophør pga. bivirkninger | SMA I | Vigtig | Alvorlige bivirkninger | 50 procentpoint |
| | SMA II | Vigtig | | 25 procentpoint |
| | SMA III | Kritisk | | 25 procentpoint |

| | | | | |
|--------------|----------------------------|--------|--------------|---|
| Livskvalitet | SMA I | Vigtig | Livskvalitet | 10 % – antal point højere end egen baseline |
| | SMA II | Vigtig | | 20 % – antal point højere end egen baseline |
| | SMA III (≤ 12 år) | Vigtig | | 20 % af baseline – antal point højere end egen baseline |

* For alle effektmål ønskes data efter længst mulig opfølgningstid

ARR: Absolut risikoreduktion

Baseret på de længste randomiserede kontrollerede studier i den foreløbige ansøgning estimeres, at den samlede kliniske merværdi vil blive evalueret på en gennemsnitlig tidsperiode på 15 måneder.

Generelt ønskes længst mulig opfølgningstid for samtlige effektmål. I tilfælde, hvor der forefindes både randomiserede og ukontrollerede studier med længere opfølgningstid, ønskes data fra begge.

3.2.1 Kritiske og vigtige effektmål

Mortalitet

Kritisk effektmål for SMA type I

SMA type I patienter har en gennemsnitlig forventet levetid på under to år, hvorfor mortalitet er et relevant effektmål. Det er derfor sandsynligt, at dette endepunkt vil forekomme for nogle patienter i tidsperioden for det kliniske studie på 13 måneder. Fagudvalget finder, at en ARR på 25 procentpoint i mortalitet er klinisk relevant ud fra overvejelser om, at en effekt på mortalitet skal afvejes imod patientens funktionsniveau og livskvalitet.

Mortalitet eller permanent ventilationsbehov ("event-free survival")

Kritisk effektmål for SMA type I

I studierne anvendes det kombinerede effektmål "Event-free survival" defineret som enten dødsfald eller tid til permanent ventilationshjælp [8]. Fagudvalget finder, at en forskel på 25 procentpoint ved SMA I er klinisk relevant.

For SMA type II er det ikke relevant at anvende mortalitet og event-free survival som effektmål, da disse patienter kan have normal levetid og sjældent kommer i permanent respiration inden for den angivne opfølgningstid i studiet på 13 måneder.

For SMA type III og IV patienter er dette heller ikke et relevant effektmål, da disse patienter forventes at have normal levetid. Effektmålene mortalitet og event-free survival er derfor ikke vurderet som et vigtigt effektmål for SMA type II, III og IV.

Motorisk funktion

Kritisk effektmål for SMA type I, II og III (op til 12 år)

Da SMA manifesterer sig ved nedsat bevægelighed, er motorisk funktion vurderet som et kritisk effektmål ved SMA type I-III.

Motorisk funktion kan måles på flere skalaer. HINE-2 og CHOP-INTEND anvendes aktuelt ikke i dansk klinisk praksis grundet hidtil manglende farmakologisk behandlingstilbud. Dermed har det ikke haft nogen klinisk praktisk betydning at måle patienternes motoriske funktion ud fra definerede skalaer.

Skalaerne benyttet i de randomiserede studier, som fagudvalget aktuelt har kendskab til, danner grundlag for fagudvalgets valg. I de kliniske studier evalueres den motoriske funktion af SMA type I patienter med HINE-2 og CHOP-INTEND skalaerne.

SMA type II evalueres i studierne med HSMFE, ULM og opnåelse af WHO motoriske milepæle.

SMA type III hos børn op til 12 år evalueres i studierne med HSMFE og opnåelse af WHO motoriske milepæle.

SMA type I

Fagudvalget vurderer den mindste klinisk relevante forskel til, at 50 % af patienterne enten forbliver stabile eller stiger i deres samlede score sammenlignet med baseline. Det er således klinisk relevant, hvis mindst halvdelen af de behandlede patienter får gavn heraf målt på det primære endepunkt i HINE-2 og det sekundære endepunkt CHOP-INTEND i de kliniske studier, som er beskrevet nedenfor.

Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND)

Skalaen er designet til at evaluere motorfunktion i muskelsvage spædbørn med en neuromuskulær sygdom [5]. Den måler motoriske milepæle før siddestadiet [5]. Den deles op i 16 aktiviteter, som hver tildeles 0-4 point. Det maksimalt opnåelige pointantal er derved 64 point. CHOP-INTEND skalaen er valideret til brug af evaluering af motorfunktion af SMA type I patienter [5]. Den bruges her til at evaluere motorfunktionen af patienter med SMA type I.

Hammersmith infant neurologic examination section 2 (HINE-2)

HINE skalaen anvendes til neurologisk vurdering af børn i alderen 2-24 måneder. Den består af 3 sektioner, der kan anvendes til at evaluere hhv. neurologisk funktion, motoriske milepæle og adfærd [5]. Sektion 2 består af 8 aktiviteter, som reflekterer motoriske milepæle. Hvert punkt kan tildeles et pointtal mellem 0-5. Til trods for at denne skala ikke er valideret til brug i vurdering af SMA patienter [5], lægges pointtallet til grund for evalueringen af de motoriske funktioner af patienter med SMA type I, da dette har været primært endepunkt i de kliniske studier.

SMA type II og III op til 12 år

For behandling af SMA type II og III (≤ 12 år) patienter er den mindste klinisk relevante forskel fastsat til en gennemsnitlig stigning på 15 point på Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE) skalaen sammenlignet med kontrolgruppen. Fagudvalget vurderer, at det er klinisk relevant, at patienterne stiger 1 point inden for ca. halvdelen af de underkategorier, der forekommer på skalaen, og det må forventes, at behandlingen skal medføre en samlet pointforbedring på ca. 50 %.

Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE)

Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS) er specifikt udviklet til at evaluere motorfunktionen af SMA type II patienter. Den udvidede skala, HFMSSE, kan bruges til både SMA type II og III. Den består af 33 underkategorier, hvor maksimalt 66 point kan opnås [5].

Reduktion i dagligt ventilationsbehov

Kritisk effektmål for SMA type I og II

Vigtigt effektmål for SMA type III

For nogen SMA type I og II og i mindre grad type III patienter er non-invasiv ventilation en del af behandlingen. En reduktion i både invasiv og non-invasiv ventilation vil fremme patientens frihed.

For behandling af SMA type I fastsættes den mindste klinisk relevante forskel til reduktion på 50 % færre børn, som har behov for ventilationshjælp ift. placebo. For SMA type II og type III er den mindste kliniske relevante forskel 25 %.

Livskvalitet

Vigtigt effektmål for SMA type I, II og III

På baggrund af data i de ublindende randomiserede studier benyttes Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™) generic scales til at måle livskvalitet. Patienten og/eller dennes forældre udfylder et spørgeskema. Den samlede score fra hver part er mellem 0 og 100 point. Forbedring i livskvalitet måles som ændring i scoren fra baseline. Der findes forskellige spørgeskemaer afhængigt af barnets alder samt et spørgeskema udviklet til patienter med neuromuskulære sygdomme. På sådanne skalaer vil den mindste klinisk relevante forskel i point afhænge af patientens baseline. Fagudvalget finder det derfor relevant at definere en klinisk relevant forbedring i livskvalitet hos den enkelte patient som en procentvis ændring fra baseline på hhv. 10 % for SMA type I og 20 % for type II og III.

Behandlingsophør pga. bivirkninger

Vigtigt for SMA type I-II

Kritisk for SMA type III-IV

Dette effektmål afspejler de patienter, som i klinisk praksis har bivirkninger af nusinersen i en grad som medfører, at behandlingen seponeres. I modsætning til opgørelsen af alvorlige bivirkninger (SAE), der medtager alvorlige hændelser, som skyldes selve sygdommen, omfatter ”behandlingsophør pga. bivirkninger, kun de symptomer, som med rimelig sandsynlighed kan antages at være en bivirkning til selve behandlingen. Dette effektmål vurderes derfor som et mere relevant udtryk for de potentielt skadelige virkninger af nusinersen og vægtes dermed højere end SAE (se senere).

For SMA type I vurderes det, at den mindste klinisk relevante forskel er 50 procentpoint, mens den vurderes til at være 25 procentpoint for de øvrige undertyper SMA type II og III

3.2.2 Mindre vigtige effektmål

Lungeinfektioner

Effekten af lungeinfektioner afspejles i andre effektmål såsom ventilationsbehov og livskvalitet. Det vurderes derfor, at lungeinfektioner er et mindre vigtigt effektmål.

Patienter med Serious adverse events (SAE)

En SAE i kliniske studier kan være forårsaget både af sygdommen og foranlediget af lægemidlet. Da det ikke altid er klart, om der er en kausal sammenhæng til anvendelse af lægemidlet, anses antallet af SAE kun som et mindre vigtigt effektmål. Derudover er død, som indgår i definitionen af en SAE, medtaget som separat effektmål og vil afspejles under effektmålet mortalitet.

Mulige bivirkninger af nusinersen på hjerne, lever og nyre

FDA peger på en risiko for nedsat blodpladetal og proteinuri ved brug af nusinersen [9]. Disse parametre må anses som surrogatmål for hhv. risiko for blødninger samt nyretoksicitet. Sammen med bivirkninger, der påvirker nyre og kredsløb, er det også relevant at medtage bivirkninger på lever og hjerne. Da der ikke aktuelt er rejst mistanke om eller bekymring om specifikke bivirkninger, vurderes disse dog som mindre vigtige effektmål.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i MEDLINE og i -CENTRAL.

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres.

Søgetermer

Både indekseret (fx MESH) og fritekstsøgning skal anvendes. Søgningen skal inkludere lægemidlets handelsnavn (Spinraza) eller generiske navn (nusinersen/IONIS-SMNRx/ISIS-SMNRx) og indikationen (Spinal muscular atrophy).

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekst-artikler og data fra EMAs Scientific Discussion. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data, og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

Resultater for de ønskede effektmål præsenteres hvor muligt. For randomiserede kontrollerede studier angives effekten efter en "intention to treat" analyse.

For data, som ikke er publiceret i peer-reviewed tidsskrifter, ønskes tilmed information om følgende punkter for hvert studie:

- hvordan foregik allokering til forsøgsarmene?
- hvem var blindet?
- hvad var drop-out raten?

således at det er muligt at estimere risikoen for selektion-, allokering- og informationsbias.

6 Andre overvejelser

I det følgende beskrives praktiske kliniske overvejelser, som fagudvalget finder må overvejes i forbindelse med Medicinrådets anbefaling af nusinersen.

Patienter som falder udenfor studiernes inklusionskriterier

Fagudvalget bemærker, at der i klinisk praksis findes patienter, som aldersmæssigt falder langt udenfor inklusionskriterierne i de studier, man aktuelt har kendskab til. Man må her afvente resultaterne af evt. yderligere studier.

Fagudvalget bemærker, at de studier, man aktuelt har kendskab til, har ekskluderet patienter, som har behov for respiratorisk behandling i mere end 6 timer dagligt. Fagudvalget finder, at man på denne baggrund vanskeligt kan udtale sig om effekten hos patienter, som har behov for permanent respiratorisk behandling, hvorfor man ligeledes må afvente evt. yderligere studier.

Vægtning af øget overlevelse ift. funktionsniveau og livskvalitet ift. igangsætning af behandling

Fagudvalget finder det vigtigt, at en forventet effekt om øget overlevelse eller stabilisering af funktionsniveauet hos den individuelle patient afvejes ift. patientens aktuelle funktionsniveau og livskvalitet.

Andre forbehold

De randomiserede studier, fagudvalget aktuelt har kendskab til, har en kort opfølgningstid. Langtidseffekter og langtidsbivirkninger ved behandling udover 15 måneder (32 måneder for open label studies) er således ikke kendt, og det er således ikke belyst, om patienterne fortsat vil have gavn af behandlingen på længere sigt. Fagudvalget foreslår derfor, at Medicinrådet anmoder om opfølgningsdata fx efter 1-2 år med henblik på evt. revurdering af anbefalingen.

7 Referencer

1. Juul-Hansen F, Rasmussen M, Tulinius M. Skandinaviskt referenceprogram för spinal muskelatrofi. 2005.
2. Mitchell R Lunn CHW. Spinal muscular atrophy. Lancet. 2008;371(9630):2120–33.
3. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO, Trela A. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol. 2007;22(8):1027–49.
4. Farrar MA, Park SB, Vucic S, Carey KA, Turner BJ, Gillingwater TH, Swoboda KJ, Kiernan MC. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. Ann Neurol. 2017 Mar;81(3):355–68.
5. TREAT-NMD SMA Europe. Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA) SMA Europe, TREAT-NMD and European Medicines Agency meeting. Newcastle: TREAT-NMD SMA Europe; 2016.
6. RehabiliteringsCenter for Muskelsvind SMA II.
7. RehabiliteringsCenter for Muskelsvind SMA III.
8. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, Yamashita M, Rigo F, Hung G, Schneider E, Norris DA, Xia S, Bennett CF, Bishop KM. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. Lancet. 2016;6736(16):2–11.
9. FDA. SPINRAZA (nusinersen) injection, for intrathecal use. 2016.

Bilag

Medicinrådets fagudvalg vedrørende spinal muskelatrofi

| <i>Navn:</i> | <i>Udpeget af:</i> |
|--|---|
| Kirsten Svenstrup Overlæge, ph.d. | LVS og Dansk Neurologisk Selskab |
| Lise Lotte Bjerregaard Overlæge | Region Nordjylland |
| Charlotte Olesen Overlæge, ph.d. | Region Midtjylland |
| Anette Torvin Møller Overlæge, ph.d. | Region Midtjylland |
| Niels Illum Specialeansvarlig overlæge | Region Syddanmark |
| Helle Thagesen Overlæge | Region Sjælland |
| Peter Born Overlæge, ph.d. | Region Hovedstaden |
| Helle Holst Overlæge, klinisk lektor, ph.d. | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF) |
| Søren Bisgård Johansen Farmaceut | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS) |
| Afventer udpegning | Dansk Pædiatrisk Selskab |

Medicinrådets sekretariat

| | |
|---|--|
| <i>Projekt- og metodeansvarlig:</i> Dorte Glintborg Mail: dgl@medicinraadet.dk Mobil: 2085 7349 | Medicinrådet Dampfærgevej 27-20 2100 København Ø |
| <i>Fagudvalgskoordinator:</i> Ilse Linde Mail: mailto:ili@medicinraadet.dk Mobil: 2134 2490 | |