

Medicinrådets vurdering vedrørende onasemnogene abeparvovec til behandling af spinal muskelatrofi



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	18. maj 2021
Dokumentnummer	115776
Versionsnummer	1.1



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	3
2.	Begreber og forkortelser.....	5
3.	Introduktion	6
3.1	Spinal muskelatrofi	6
3.2	Onasemnogene abeparvovec	7
3.3	Nuværende behandling	8
4.	Metode.....	8
5.	Resultater	8
5.1	Klinisk diagnosticeret SMA type 1.....	8
5.1.1	Litteratur	8
5.1.2	Databehandling og analyse.....	11
5.1.3	Evidensens kvalitet	11
5.1.4	Effektestimater og kategorier	12
5.1.5	Fagudvalgets konklusion for SMA type 1	20
5.2	Præsymptomatiske spædbørn.....	21
5.2.1	Litteratur	21
5.2.2	Databehandling og analyse.....	22
5.2.3	Evidensens kvalitet	23
5.2.4	Effektestimater og kategorier	24
5.2.5	Fagudvalgets konklusion for præsymptomatiske spædbørn.....	31
6.	Andre overvejelser	32
6.1.1	Patienter, som tidligere er behandlet med nusinersen	32
6.1.2	Kombinationsbehandling	32
6.1.3	Præsymptomatiske spædbørn med én SMN2-kopi	33
6.1.4	Forskelle i bivirkningsprofilerne.....	33
6.1.5	Praktiske forhold	34
6.1.6	Fagudvalgets konklusion for andre overvejelser	34
7.	Fagudvalgets konklusion.....	35
8.	Relation til behandlingsvejledning.....	35
9.	Referencer	36
10.	Fagudvalg	37
11.	Versionslog	38
12.	Bilag.....	38



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at onasemnogene abeparvovec og nusinersen er ligeværdige behandlingsalternativer, selvom værdien af onasemnogene abeparvovec ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Det betyder, at onasemnogene abeparvovec ikke vurderes at være bedre eller dårligere end nusinersen, som er den behandling, patienterne bliver tilbudt i dag.

Begge lægemidler kan forbedre patientens funktionsniveau. Især når behandlingen gives, inden patienten har symptomer eller meget tidligt i sygdomsforløbet, men ingen af dem helbreder sygdommen. Der er ikke dokumentation for, at patienterne opnår mere effekt ved at kombinere de to behandlinger – altså tillægge nusinersen efter onasemnogene abeparvovec eller fortsætte med nusinersen efter onasemnogene abeparvovec.

Medicinrådets vurdering omfatter spædbørn med klinisk SMA type 1, som ikke er i permanent ventilationsbehandling og starter behandling inden 6 måneders alderen, samt præsymptomatiske spædbørn med mindst to SMN2-kopier. Der er endnu ingen data for ældre børn eller patienter med SMA type 2 og 3.

Der er fordele og ulemper ved begge behandlinger. Det er en fordel, at onasemnogene abeparvovec kun skal gives én gang. Til gengæld er det ikke muligt at stoppe behandlingen igen, hvis der senere skulle opstå bivirkninger. Nusinersen er potentielt en livslang behandling, der hver 4. måned bliver indsprøjtet i det hulrum, som omgiver rygmarven, hvilket i sig selv kan medføre gener og bivirkninger for patienten.

Ved behandling med onasemnogene abeparvovec er der set sjældne, men alvorlige og livstruende bivirkninger i form af trombotisk mikroangiopati.

Medicinrådet lægger i vurderingen vægt på, at der er stor usikkerhed om langtidseffekt og langtidsbivirkninger. Vurderingen er baseret på et yderst begrænset datagrundlag. Medicinrådet opfordrer derfor firmaet til at levere nye substantielle data for både effekt og bivirkninger.

©Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 18. maj 2021



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

CHOP-INTEND:	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
SMA:	Spinal muskelatrofi



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af onasemnogene abeparvovec til spinal muskelatrofi er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Novartis. Medicinrådet modtog ansøgningen den 18. december 2020.

De kliniske spørgsmål er:

1. *Hvilken værdi har onasemnogene abeparvovec sammenlignet med nusinersen for børn med klinisk diagnosticeret SMA type 1?*
2. *Hvilken værdi har onasemnogene abeparvovec sammenlignet med nusinersen for præsymptomatiske spædbørn?*

3.1 Spinal muskelatrofi

5q spinal muskelatrofi (SMA) er en sjælden genetisk sygdom, der medfører muskelsvind og deraf nedsat muskelkraft. Trods sygdommens sjældenhed er SMA den hyppigste genetisk betingede årsag til dødsfald blandt spædbørn. Incidensen i Europa er estimeret til 1 ud af 6000 fødte børn. [1].

Sygdommen skyldes en gendefekt i *survival motorneuron 1 (SMN1)*, der betyder, at patienten ikke danner tilstrækkeligt af det SMN-protein, der sikrer fungerende motorneuroner i rygmarv og hjernestamme. SMN-proteinet dannes dog også via *SMN2*, som er til stede i genomet i et variabelt antal kopier, men kun ca. 10 % af det mRNA, som bliver transskriberet fra *SMN2*, bliver til funktionelt protein. Antallet af *SMN2*-kopier har derfor betydning for symptomdebut og sygdommens sværhedsgrad. Der er tale om et kontinuum af sværhedsgrader, der spænder fra få ugers overlevelse til progredierende forværring af motoriske funktioner over mange år. I praksis underinddeles sygdommen i fem stadier (SMA type 0-IV) ud fra tidspunkt for symptomdebut, motorisk udvikling og antal *SMN2*-kopier (Tabel 1) [1][2][3].

Ved SMA type 1 har barnet symptomer, før han/hun er seks måneder. Der er ofte symptomer allerede fra fødslen. Uden medicinsk behandling kommer barnet aldrig til at sidde selv og bliver sjældent mere end et par år. Levealderen er afhængig af, hvor intensiv vejtrækningshjælp, der bliver iværksat.



Table 1. Klinisk klassifikation af spinal muskelatrofi

Type	Antal patienter	Nye per år	Symptomdebut alder	Udviklingstrin	Overlevelse (ubehandlet) [4,5]	SMN2-kopier [6]
0	-	-	Medfødt	Ingen	< 6 måneder	1
1	6 ¹	1-2 ^{1,2}	0-6 måneder	Sidder aldrig	< 2 år	2-3
2	Ca. 100 ²	Ca. 2 ²	6-18 måneder	Går aldrig	Fra 2 år til normal levetid	3-4
3	Ca. 100 ³	1-2 ³	> 18 måneder	Står og går, men bliver permanente kørestolsbrugere inden eller i tidlig voksenalder	Normal levetid	4
4	-	-	Voksenalder	Går i voksenalderen	Normal levetid	4-5

1. Ifølge fagudvalget, februar 2020: 6 patienter i aktuel behandling med nusinersen.

2. Oplyst på rcfm.dk (RehabiliteringsCenter for Muskelsvind), november 2018.

3. Oplyst på rcfm.dk (RehabiliteringsCenter for Muskelsvind), april 2019.

3.2 Onasemnogene abeparvovec

Onasemnogene abeparvovec er en genterapi, som erstatter det defekte *SMN1*, så patienten selv kan danne SMN-protein, som er afgørende for funktionen af motorneuronerne. Lægemidlet gives intravenøst som vægtbaseret engangsdosis iht. produktresumé. Behandlingen ændrer sygdomsforløbet, så barnet får et mildere sygdomsforløb eller potentielt udvikler sig inden for normalområdet.

Onasemnogene abeparvovec fik positiv opinion i EMA den 26. marts 2020 og blev godkendt den 18. maj til indikationen:

Patienter med 5q SMA med bi-allelic mutation i *SMN1*-genet og

- klinisk diagnosticeret SMA type 1, eller
- op til 3 kopier af *SMN2*-genet.

Indikationsteksten rummer således ikke en afgrænsning på alder eller sværhedsgrad af sygdommen. Ifølge det godkendte produktresumé er virkning og sikkerhed på godkendelsestidspunktet ikke klarlagt hos patienter over 2 år eller hos patienter, som vejer over 13,5 kg. Ved fremskreden SMA, hvor der formodes at være sket irreversibel skade af motorneuroner, afhænger effekten af graden af muskelsvækkelse på behandlingstidspunktet. Af produktresumét fremgår også, at effekten formodes markant reduceret hos patienter med udtalt muskelsvækkelse og respirationssvigt, patienter i permanent ventilation samt patienter, der ikke kan synke. Benefit/risk-profil hos patienter med fremskreden SMA, der behandles med permanent ventilation, og som ikke tager på, er ikke klarlagt.



I produktresuméet fremgår også, at studieopfølgningstiden for patienter med 3 SMN2-kopier er for kort til at drage nogen definitive konklusioner om fordelene i denne patientpopulation i øjeblikket.

3.3 Nuværende behandling

Nye patienter med SMA type 1, som ikke er i permanent ventilationsbehandling samt præsymptomatiske børn, bliver i dag tilbudt behandling med nusinersen iht. Medicinrådets anbefaling fra 2017. Målet med behandlingen er at nedsætte sygdomsprogressionen og derigennem øge barnets overlevelse, funktionsniveau og livskvalitet.

Behandlingen varetages på tre centre i hhv. København, Aarhus og Odense. I Danmark tilbydes patienter med SMA type 1 almindeligvis ikke invasiv ventilationsbehandling, men der er enkelte SMA type 1-patienter, der efter forældrenes ønske får invasiv respiration.

4. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af onasemnogene abeparovvec (version 1.0) beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk diagnosticeret SMA type 1

Hvilken værdi har *onasemnogene abeparovvec* sammenlignet med nusinersen for børn med klinisk diagnosticeret SMA type 1?

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og udvalgt to fuldtekstartikler [7][8]. Herudover har ansøger anvendt data for onasemnogene abeparovvec fra EPAR'en [9] samt upublicerede og fortrolige data-on-file. Medicinrådet kan inddrage upublicerede og fortrolige data i vurderingen under hensyn til faglighed og åbenhed. Fagudvalget har derfor, i det omfang det var muligt, erstattet ansøgers fortrolige data-on-file med offentligt tilgængelige data fra FDA's kliniske rapport [10]. Tilbage er få upublicerede fortrolige data vedr. baselinekarakteristika, der senest vil blive offentliggjort et år fra dato for anbefaling.



For komparator (nusinersen) har ansøger anvendt supplerende data fra NICE [11] og IQWiG [12] til brug for en subgruppeanalyse, som Medicinrådet har anmodet om i protokollen. Herudover har fagudvalget anvendt supplerende oplysninger vedr. baselinekarakteristika for ENDEAR-studiet fra en publiceret artikel af Dabbous et al. 2019 [13].

Tabel 2 viser en oversigt over de referencer for de tre studier, som fagudvalget har anvendt som datagrundlag.

Tabel 2. Oversigt over studier af patienter med SMA type 1

Reference	Studie (NCT-nummer)	Lægemiddel
Zolgensma EPAR 2020 [9]	STR1VE-US (NCT03306277)	onasemnogene abeparovec
Mendell 2017 [7] FDA clinical review [10]	START (NCT02122952)	onasemnogene abeparovec
Finkel 2017 [8] NICE committee papers 2018 [11] IQWiG-report 2020 [12] Dabbous 2019 [13]	ENDEAR (NCT02193074)	nusinersen

Studie- og baselinekarakteristika

STR1VE-US er et enkeltarmet fase 3-studie af intravenøs administration af onasemnogene abeparovec til 22 patienter med SMA type 1 og to SMN2-kopier. Patienterne blev fulgt indtil alder 18 måneder [9].

START er et fase 1-studie med dosiseskalering af intravenøs administration af onasemnogene abeparovec til i alt 15 patienter med SMA type 1. Tre patienter i kohorte 1 blev behandlet med en lavere dosis og indgår ikke i Medicinrådets vurdering. De 12 patienter i kohorte 2 blev fulgt i 2 år [7].

ENDEAR er et randomiseret dobbeltblindet studie med intratekal administration af nusinersen overfor sham-kontrol. Der indgik i alt 120 patienter med SMA type 1, hvoraf 80 patienter var i den aktive behandlingsarm. Opfølgningstiden var 13 måneder [8].

I tabel 3 ses baselinekarakteristika for de tre studier. Ansøger har poollet data fra START (kohorte 2) og STR1VE-US, da der er få patienter i hvert af de to studier. Baselinekarakteristika fra ENDEAR-studiet er angivet for både totalpopulationen og den præspecificerede subgruppe af patienter med ≤ 12 ugers sygdomsvarighed (ved screening), som Medicinrådet specifikt har bedt om i protokollen. En oversigt over definition af effektmål i studierne kan ses i bilag 1.



Tabel 3. Baselinekarakteristika. OBS! De markerede data er fortrolige

	Population onasemnogene abeparvovec			Population nusinersen	
	STRIVE-US [9] [10]	START (kohorte 2) [9] [10]	POOLED (oplyst i ansøgningen)	ENDEAR subgruppe [8] [12]	ENDEAR totalpopulation [8] [13]
Opfølgning	Alder 18 mdr. (ca. 14 mdrs. opfølgningstid)	24 mdrs. opfølgningstid	Alder 18 mdr. (ca. 14 mdrs. opfølgningstid)	13 mdrs. opfølgningstid	13 mdrs. opfølgningstid
N	22	12	34	34	80
SMN2-kopi antal	2	2	2	2	2
Sygdomsvarighed ved 1. dosis, mdr. mean (range)	██████████ (1,9 (1,1-3,7)) ¹	ca. 2 (0,6-5,9) ¹	██████████	2,4 ²	3,5 ²
Sygdomsvarighed ved screening (n)					
≤ 12 uger	22	████	████	34	34
>12 uger	0	██	██	0	46
Alder ved symptomdebut, mdr. mean (range)	██████████ (2,1 (0,5-4)) ¹	1,4 (0-3)	██████████	1,3 (0,7-4,2)	1,8 (0,5-4,1)
Alder ved 1. dosis, mdr. mean (range)	3,7 (0,5-5,9) (4,0 (1,9-5,9)) ¹	3,4 (0,9-7,9)	3,6 (0,5-7,9)	3,7 (1,7-7,9)	5,3 (1,7-8,0).
Vægt i kg, mean (range)	5,8 (3,9-7,5)	5,7 (3,6-8,4)	5,8 (3,6-8,4)	Ikke oplyst	Ikke oplyst ³
CHOP-INTEND mean (range)	32,0 (17-52)	28,2 (12-50)	30,8 (12-52)	Ikke oplyst	26,6 (SD 8.1)
Ventilationsstøtte n (%)	0 (0)	2 (17)	████	Ikke oplyst	21 (26)

CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders.

1. Beregnet ud fra FDA-data. START: 12 patienter. STRIVE-US: kun opgivet for 20 patienter (tabel 15 s. 45) [10], da oplysninger fra ansøger er fortrolige. En patient indgår ikke pga. ukendt alder for symptomdebut (startet behandling ved 0,5 mdr.). En patient blev klassificeret som præsymptomatisk. Den gennemsnitlige alder og sygdomsvarighed for alle 22 patienter er derfor lavere.

2. Beregnet af Medicinrådet som alder ved 1. dosis minus alder ved symptomdebut.

3. Patienterne er ikke undervægtige, da det var eksklusionskriterium.

Der er i gennemsnit ca. 2 måneders forskel i alder og sygdomsvarighed ved 1. dosis mellem studierne af hhv. onasemnogene abeparvovec og nusinersen (ENDEAR-totalpopulationen). For ENDEAR-subgruppen var alder ved 1. dosis sammenlignelig med gennemsnitsalderen i den poolede analyse af START og STRIVE-US, mens



sygdomsvarigheden i gennemsnit var minimum en halv måned længere. De angivne minimumsværdier tyder dog på, at der var flere yngre patienter i studierne af onasemnogene abeparvovec, hvor den yngste patient var 0,5 måneder, mens den yngste patient i ENDEAR var 1,7 måneder.

Den gennemsnitlige CHOP-INTEND-score ved baseline var lidt lavere i ENDEAR-totalpopulationen, og flere patienter havde behov for ventilationsstøtte. Baselinedata for CHOP-INTEND-score er ikke opgjort for ENDEAR-subgruppen.

Der er stor forskel i alder og sygdomsvarighed ved 1. dosis mellem studierne af hhv. onasemnogene abeparvovec og totalpopulationen for nusinersen, men kun mindre forskelle ift. subgruppen med sygdomsvarighed < 12 uger. Det er tidligere vist, at alder og sygdomsvarighed ved 1. dosis har stor betydning for effekten [8]. Derfor vil sammenligningen mellem onasemnogene abeparvovec og nusinersen blive baseret på data fra ENDEAR-subgruppen.

5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenunder beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse.

Ansøger har leveret data for totalpopulationen og subgruppen af patienter med mindre end 12 ugers sygdomsvarighed ved tidspunktet for screening. Ansøger har ikke leveret data for subgruppen af patienter med mere end 12 ugers sygdomsvarighed, da der i studierne af onasemnogene abeparvovec er meget få patienter, som falder ind under det kriterium, og det derfor ikke er meningsfuldt at lave en subgruppeanalyse herfor.

Ansøger har beregnet relative og absolutte forskelle og konfidensintervaller baseret på en naiv indirekte sammenligning uden matching for potentielle skævheder mellem datakilderne, hvilket giver en betydelig risiko for, at punktestimater og konfidensintervallerne ikke er retvisende. Medicinrådet vil derfor ikke lade de anførte konfidensintervaller i ansøgningen danne grundlag for en formel kategorisering af lægemidlets værdi. Vurderingen vil derfor bygge på en naiv sammenligning af de rapporterede resultater for onasemnogene abeparvovec og nusinersen.

For yderligere kommentarer til data for de enkelte effektmål henvises til afsnit 5.1.4.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med meget høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Da vurderingen af onasemnogene abeparvovec er baseret på en naiv sammenligning med nusinersen, kan Medicinrådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen.

Risiko for bias i de to ukontrollerede studier af onasemnogene abeparvovec kan ikke vurderes systematisk. Risiko for bias i det randomiserede studie af nusinersen er tidligere vurderet af Medicinrådet som 'lav' (se [Baggrund for Medicinrådets anbefaling](#)).



5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabel 4 ses en samlet oversigt over de absolutte effektforskelle og kategori for de enkelte effektmål, der anvendes til at belyse klinisk spørgsmål 1 samt kvalitet af evidensen.

Generelt kan værdien ikke kategoriseres for de anvendte effektmål, da vurderingen bygger på en naiv sammenligning af resultaterne for onasemnogene abeparvovec og nusinersen. De tilfælde, hvor punktestimatet overstiger den mindste klinisk relevante forskel, kan derfor ikke tolkes som, at der reelt er forskel mellem lægemidlerne.



Table 4. Resultater for onasemnogene abeparvovec vs. nusinersen ved SMA type 1

Effekt mål	Måleenhed MKRF (måletidspunkt)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal	Forskel i relative tal	Kategori for effekt målet	Klinisk vurdering
Overlevelse	Andel pt. i live 5 %-point (10-14 mdr.)	Kritisk	5,9 %-point	-	Kan ikke kategoriseres	Punktestimatet overstiger MKRF til fordel for onasemnogene abeparvovec
Kombineret mortalitet / permanent ventilationsbehandling	Andel pt., som enten er døde eller anvender respirator > 16 timer/døgn 15 %-point (10-14 mdr.)	Kritisk	17,6 %-point	-	Kan ikke kategoriseres	Punktestimatet overstiger MKRF til fordel for onasemnogene abeparvovec
Permanent ventilationsbehandling	Andel pt., som ikke anvender respirator > 16 timer/døgn 10 %-point (12-18 mdr.)	Vigtig	13,1 %-point	-	Kan ikke kategoriseres	Punktestimatet overstiger MKRF til fordel for onasemnogene abeparvovec
Motoriske milepæle	Respondere (andel patienter med min. 4 point bedring på CHOP-INTEND) 20 %-point (12-18 mdr.)	Kritisk	5,9 %-point	-	Kan ikke kategoriseres	Punktestimatet overstiger <i>ikke</i> MKRF



	Andel pt., der opnår evnen til at: • Sidde uden støtte 10 %-point (12-18 mdr)	Vigtig	32,2 %-point	-	Kan ikke kategoriseres	Punktestimatet overstiger MKRF til fordel for onasemnogene abeparvovec
	• Gå uden støtte 5 %-point (12-18 mdr.)		2,9 %-point	-	Kan ikke kategoriseres	Punktestimatet overstiger <i>ikke</i> MKRF
Alvorlige bivirkninger (relateret til behandlingen)	Andel pt, som oplever mindst én alvorlig bivirkning 10 %-point (12-18 mdr.)	Vigtig	2,9 %-point	-	Kan ikke kategoriseres	Punktestimatet overstiger <i>ikke</i> MKRF
Livskvalitet	Kun kvalitativ bedømmelse	Vigtig	-	-	Kan ikke kategoriseres	Ingen data
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at onasemnogene abeparvovec er et ligeværdigt behandlingsalternativ sammenlignet med nusinersen på baggrund af data for effekt og bivirkninger.				
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav - nye studier vil med høj sandsynlighed ændre effektestimaterne.				



Overlevelse

Effekt målet er defineret som kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi ubehandlede patienter med SMA type 1 i gennemsnit lever mindre end to år, og mortaliteten er stadig høj trods behandling med nusinersen.

Da studierne har forskellige opfølgningstider, har ansøger anvendt Kaplan-Meier-estimerne for overlevelse ved 14 mdr. som udgangspunkt for sammenligningen.

Tabel 5. Overlevelsesdata for onasemnogene abeparvovec og nusinersen

	Onasemnogene abeparvovec (poolet) [7] [9]	Nusinersen (ENDEAR subgruppe) [11]	Absolut forskel	MKRF (%-point)
Overlevelsesrate ved 14 mdrs. opfølgning	97,1 %	91,2 %	5,9 %-point	5 %-point

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel til fordel for onasemnogene abeparvovec, men kan ikke tolkes som en reel forskel, da vurderingen bygger på en naiv sammenligning mellem lægemidlerne.

Fagudvalget kan ikke vurdere, om der er forskel i overlevelse mellem de to lægemidler.

Permanent ventilationsbehandling

Effekt målet er defineret som vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi patienten er afhængig af en respirator min. 16 timer i døgnet, da evnen til at trække vejret er svært nedsat. Samtidig er patienten mere modtagelig for lungeinfektioner.

I START- og STRIVE-US-studierne blev permanent ventilationsbehandling defineret som ventilationsbehandling anvendt i > 16 timer/døgn i 14 dage eller mere. I ENDEAR var definitionen tracheostomi eller noninvasiv ventilation > 16 timer/døgn i mere end 21 dage.

Ansøger har estimeret effektforskellen på baggrund af data for det kombinerede effektmål (se næste punkt) ved 14 måneders opfølgningstid. Bemærk, at effektmålet er rapporteret som patienter, der *ikke* er i permanent ventilationsbehandling.

Tabel 6. Permanent ventilationsbehandling for onasemnogene abeparvovec og nusinersen

	Onasemnogene abeparvovec (poolet) [7] [9]	Nusinersen (ENDEAR subgruppe) [11]	Absolut forskel	MKRF (%-point)
Andel patienter uden behov for permanent ventilationsbehandling	97,0 %	83,9 %	13,1 %-point	10 %-point



ved 14 mdrs.
opfølgning

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel til fordel for onasemnogene abeparvovec, men kan ikke tolkes som en reel forskel, da vurderingen bygger på en naiv sammenligning mellem lægemidlerne. Der mangler oplysninger om, hvorvidt patienternes behov for ventilationsstøtte var sammenlignelige ved baseline.

Fagudvalget kan ikke vurdere, om der er forskel i behov for permanent ventilationsbehandling mellem de to lægemidler.

Kombineret mortalitet eller permanent ventilationsbehandling (eventfree survival)

Effekt målet er defineret som kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi fagudvalget anser begge effektmål som alvorlige hændelser.

Da studierne har forskellige opfølgningstider, har ansøger anvendt Kaplan-Meier-estimerne ved 14 mdr. som udgangspunkt for sammenligningen. Bemærk, at effekten er rapporteret som, hvor mange patienter der er *i live* og *ikke* er i permanent ventilationsbehandling.

Table 7. Kombineret mortalitet eller permanent ventilationsbehandling for onasemnogene abeparvovec og nusinersen

	Onasemnogene abeparvovec (poolet) [7] [9]	Nusinersen (ENDEAR subgruppe) [11]	Absolut forskel	MKRF (%-point)
Overlevelse uden behov for permanent ventilationsbehandling ved 14 mdrs. opfølgning	94,1 %	76,5 %	17,6 %-point	15 %-point

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel til fordel for onasemnogene abeparvovec, men kan ikke tolkes som en reel forskel, da vurderingen bygger på en naiv sammenligning mellem lægemidlerne. Der mangler oplysninger om, hvorvidt patienternes behov for ventilationsstøtte var sammenlignelige ved baseline.

Fagudvalget kan ikke vurdere, om der er forskel i det kombinerede effektmål mellem de to lægemidler.

Motoriske funktioner og milepæle

Effekt målene omfatter barnets evne til at opnå motoriske milepæle før siddestadiet (målt som respons på CHOP-INTEND minimum 4 point) samt evne til hhv. at sidde og gå uden støtte. CHOP-INTEND er defineret som kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for



patienterne, fordi SMA type 1 er klinisk karakteriseret ved et naturforløb, hvor patienterne aldrig opnår evnen til at sidde uden støtte. De øvrige milepæle er defineret som vigtige.

Da ansøger har markeret data fra START-studiet ved alder 18 måneder som fortrolige i ansøgningen, har fagudvalget i stedet anvendt de data fra START-studiet, som er offentligt tilgængelige i den publicerede artikel [7] eller FDA's kliniske rapport [10]. Disse data er efterfølgende lagt sammen (poolet) med data fra STRIVE-US. Tallene fra de to studier fremgår også af tabellen, så det er transparent, hvordan de fører frem til det sammenlagte resultat

Tabel 8. Motoriske funktioner og milepæle for onasemnogene abeparvovec og nusinersen

	Onasemnogene abeparvovec [7] [9] [10]	Nusinersen (ENDEAR subgroup) [11]	Absolut forskel	MKRF (%-point)
Andel patienter med min. 4 points forbedring på CHOP-INTEND ved 14 mdrs. opfølgning	STRIVE-US			
	22/22 (100 %) ¹			
	START			
	12/12 (100 %) ²			
	Sammenlagt			
	34/34 (100 %)	32/34 (94,1 %)	5,9 %-point	20 %-point
Sidder uden støtte i mindst 30 sekunder ved alder 18 mdr. eller 'stable sit or pivots' på HINE-2 ved ca. 14 mdrs. opfølgningstid	STRIVE-US			
	13/22 (59 %) ¹			
	START			
	4/12 (33 %) ³			
	Sammenlagt			
	17/34 (50 %)	6/32 (18,8 %)	32,2 %-point	10 %-point
Går uden støtte ved alder 18 mdr. eller ca. 14 mdrs. opfølgningstid	STRIVE-US			
	1/22 (4,5 %) ¹			
	START			
	0/12 (0 %) ³			
	Sammenlagt			
	1/34 (2,9 %)	0/32 (0 %)	2,9 %-point	5 %-point

1. Fra EMAs assessment report [9].
2. Fra Mendell et al. Aflæst fra fig. 2 [7].
3. Fra FDA's kliniske rapport [10].



CHOP-INTEND

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel (5,9 %-point) overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel (20 %-point).

Forskellen på 20 %-point blev oprindeligt valgt på baggrund af data for den fulde population i ENDEAR-studiet, hvor 71 % i nusinersengruppen, og kun 3 % i shamkontrolgruppen opnåede dette effektmål. Da resultatet i ENDEAR-subgruppen er væsentligt højere, (94,1 %) er det dog reelt ikke muligt at opnå en effektforskel, som overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 20 %-point. Der er uvist, om patienterne er sammenlignelige, da der ikke er baselinedata for CHOP-INTEND fra ENDEAR-subgruppen.

Fagudvalget kan ikke vurdere, om der er forskel mellem de to lægemidler for dette effektmål.

Evne til at sidde uden støtte





Effektmålet for onasemnogene abeparvovec og nusinersen er opgjort med to forskellige metoder og kan derfor ikke direkte sammenlignes.

For onasemnogene abeparvovec er effektmålet opgjort på *Bayley Scales Gross Motor subset #26* som 'evne til at sidde uden støtte i 30 sekunder' ved alder 18 måneder. Resultaterne i tabel 8 viser, at 50 % af børnene kunne sidde uden støtte efter denne definition.

For nusinersen er effektmålet opgjort med HINE-2 sitting scale som antallet af børn, der har opnået 'stable sit' eller 'pivots' (se figur 1.). Heri indgår ikke en tidsangivelse. Efter denne definition sidder 18,8 % uden støtte ved studiets afslutning.

Da effektmålene ikke er direkte sammenlignelige, har ansøger foreslået en alternativ definition for nusinersen, som medtager alle børn, der opnår min. ét points stigning på HINE-2 sitting scale, hvilket ifølge data fra IQWIG var 50 % [12] . Denne definition medtager dog også børn, som kan sidde med støtte (se figur 1). Fagudvalget vurderer derfor, at denne alternative opgørelse ikke er relevant for sammenligningen.

Figur 1 HINE-2 sitting scale

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
----------------	------------	---	--	---	---

Source: (De Sanctis 2016)

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel til fordel for onasemnogene abeparvovec, men usikkerheden kan ikke kvantificeres pga. manglende retvisende konfidensintervaller.



Fagudvalget bemærker, at punktestimatet (32,2 %-point) langt overstiger den mindste klinisk relevante forskel (10 %). Forskellen kan dog til dels skyldes, at studierne har anvendt forskellige definitioner af effektmålet og/eller, at der er flere yngre børn i studierne af onasemnogene abeparvovec end i ENDEAR-subgruppen for nusinersen.

Evne til at gå uden støtte

Data fra tabel 8 viser, at en patient fra STRIVE US-studiet og 0 patienter fra START og ENDEAR-studiet kunne gå uden støtte i en alder af 18 måneder.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel (2,9 %) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Tallene er desuden så små, at blot én ekstra patient kan ændre konklusionen.

Ifølge oplysninger fra FDA's rapport var der yderligere to patienter i START-studiet, der gik uden støtte i en alder af ca. 20 måneder [10]. De to patienter var hhv. 0,9 og 1,9 måneder på tidspunktet, hvor de startede behandling [9], hvilket tyder på, at muligheden for at komme til at gå er størst ved tidlig behandling. Til sammenligning var den yngste patient i ENDEAR-studiet 1,7 måneder gammel ved 1. dosis af nusinersen.

Fagudvalget kan ikke vurdere, om der er forskel mellem de to lægemidler for dette effektmål.

Alvorlige hændelser

Effektmålet er defineret som vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi effekten altid skal ses ift. alvorlige behandlingsrelaterede hændelser (bivirkninger).

Tabel 9. Alvorlige hændelser for onasemnogene abeparvovec og nusinersen

	Onasemnogene abeparvovec (poolet) [7] [9] [10]	Nusinersen (ENDEAR Totalpopulation) [8]	Absolut forskel	MKRF (%-point)
Alle alvorlige hændelser (SAE)	20/34 (58,8%)	61/80 (76,3%)	17,5 %-point	-
Alvorlige behandlingsrelaterede hændelser (bivirkninger)	Min. 1 /34 (2,9 %)	0/80 (0 %)	2,9 %-point	10 %-point

Ansøger har angivet poolede data for onasemnogene abeparvovec for alle SAE, hvoraf 10 blev rapporteret i START-studiet [7], og 10 blev rapporteret i STRIVE-US [9]. Data for nusinersen er kun angivet for den fulde population [8], da der ikke findes tilgængelige bivirkningsdata for subgruppen.



I START-studiet (kohorte 2) var der ét alvorligt tilfælde af forhøjede aminotransferaser (35 gange højere end den øvre grænse), som, investigator vurderede, var definitivt relateret til behandlingen. Patienten fik derfor yderligere behandling med prednisolon [7] [10]. Der er ikke oplysninger om, hvorvidt at SAE rapporteret i STRIVE-US-studiet er relateret til behandlingen [9].

I ENDEAR-studiet af nusinersen blev ingen SAE vurderet som relateret til behandlingen [8]. Forekomsten af alle SAE i totalpopulationen var lavere end i sham-kontrolgruppen (SAE 76 vs. 95 %). Herunder også fatale SAE (16 vs. 39 %). Da SAE således afspejler mortalitet pga. sygdommen og andre alvorlige sygdomsrelaterede hændelser, som forventes at være højere i totalpopulationen end i subpopulationen, kan SAE for totalpopulation ikke anvendes i sammenligningen.

Fagudvalget vurderer, på baggrund af de kliniske studier, at der ikke er klinisk relevante forskelle i behandlingsrelaterede SAE mellem lægemidlerne.

Livskvalitet

Effekt målet er defineret som vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi muligheden for en forbedret overlevelse også må ses i lyset af den livskvalitet, der følger med hos et barn med en alvorlig invaliderende sygdom.

Ansøger har ikke leveret data for livskvalitet, og fagudvalget kan derfor ikke vurdere dette effektmål.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion for SMA type 1

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af onasemnogene abeparvovec sammenlignet med nusinersen til behandling af klinisk diagnosticeret SMA type 1 ikke kan kategoriseres.

Fagudvalget vurderer, at onasemnogene abeparvovec er et ligeværdigt behandlingsalternativ til nusinersen vurderet på effekt og bivirkninger hos børn med SMA type 1 med alder under 6 måneder, der ikke er i permanent ventilationsbehandling.

Fagudvalget kan ikke på det foreliggende datagrundlag vurdere, om der er forskelle i effekten på de to lægemidler. For de fleste effektmål overstiger punkttestimatet den mindste klinisk relevante forskel til fordel for onasemnogene abeparvovec, hvorfor fagudvalget vurderer, at det som minimum har ligeværdig effekt med nusinersen.

Overvejelser vedr. praktiske forhold og bekymringer om langtidseffekt og langtidsbivirkninger har dog også betydning for vurderingen. Se afsnit 6 Andre overvejelser herfor.



5.2 Præsymptomatiske spædbørn

Hvilken værdi har onasemnogene abeparovvec sammenlignet med nusinersen for præsymptomatiske spædbørn?

5.2.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har identificeret to studier. Søgningen efter litteratur med søgestrengen fra protokollen resulterede i en udvalgt fuldtekstartikel. Data for det andet studie indgår i *European Public Assessment Report (EPAR)*.

Tabel 10. Oversigt over studier

Publikationer	Studie (NCT nummer)	Lægemiddel
Zolgensma EPAR [9]	SPR1NT (NCT03505099)	Onasemnogene abeparovvec
De Vivo et al. 2019 [14]	NURTURE (NCT02386553)	Nusinersen

Studiekarakteristika

SPR1NT er et igangværende fase 3, enkelt-armet studie, der evaluerer sikkerheden og effekten af en enkelt i.v. infusion af onasemnogene abeparovvec i spædbørn, som er genetisk diagnosticerede og har præsymptomatisk SMA med 2 eller 3 kopier af SMN2. Onasemnogene abeparovvec administreres, før de første kliniske symptomer af SMA debuterer. Data cut-off i EPAR'en var den 31. december 2019 [9]. Fortrolige data fra SPR1NT-studiet inkluderer baselinekarakteristika, data omkring alder ved interimanalysen samt en række detaljer omkring effektmålene. Det betyder, at disse data for onasemnogene abeparovvec vil være blændede ved offentliggørelsen af Medicinrådets anbefaling.

NURTURE er et igangværende fase 2, enkelt-armet studie, der evaluerer langtidssikkerhed og effekt af intratekal nusinersen i spædbørn med 2 eller 3 SMN2-kopier, som begynder behandling, inden de første kliniske symptomer på SMA debuterer. NURTURE omfatter en 5-års behandlingsperiode og en opfølgingsperiode efter endt behandling. Nusinersenbehandling består af 4 loadingdoser (hver 12 mg, administreres på dag 1, 15, 29 og 64) efterfulgt af vedligeholdelsesdosis hver 4. måned over 5 år. Interimresultater med cut-off den 29. marts 2019 er publiceret [14].



Baselinekarakteristika

Nedenfor rapporteres de relevante baselinekarakteristika for patienter i SPR1NT (onasemnogene abeparvovec) og NURTURE (nusinersen) (tabel 2). Fagudvalget vurderer overordnet set, at studiepopulationen er sammenlignelig med en tilsvarende dansk patientpopulation.

Tabel 11. Baselinekarakteristika. OBS! De markerede data er fortrolige

	Population onasemnogene abeparvovec [upubliceret]		Population nusinersen [14]	
	2 SMN2-kopier N = 14	3 SMN2-kopier N = 15	2 SMN2-kopier N = 15	3 SMN2-kopier N = 10
Piger, n (%)	██████	██████	7 (47)	6 (60)
Alder ved 1. dosis, dage, gennemsnit (SD)	██████	██████	19,5 (9,29)	22,3 (12,45)
CHOP INTEND total score, gennemsnit (SD)	██████	Ikke angivet	47,0 (10,04)	51,9 (6,10)
HINE total motor milepæle, gennemsnit (SD)	Ikke angivet	Ikke angivet	2,7 (1,59)	3,2 (1,87)
Vægt, gennemsnit, kg (SD)	██████	██████	--	--

CHOP INTEND, Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders.
HINE, Hammersmith Infant Neurologic Examination.

5.2.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har udført en indirekte sammenligning af interimdata fra det igangværende SPR1NT-studie (delvist data fra EPAR [9] og upublicerede data) og interimdata fra NURTURE-studiet [14]. Data er opgjort i forhold til antallet af SMN2-kopier (henholdsvis 2 og 3) men ikke samlet for alle præsymptomatiske børn, som efterspurgt i protokollen. Beregningen for hele populationen af præsymptomatiske børn er udført af Medicinrådets sekretariat, hvor det er muligt ved simpel addition.

Protokollen omfatter præsymptomatiske spædbørn med op til tre SMN2-kopier". Der er dog ingen børn med kun én SMN2-kopi inkluderet i de kliniske studier med onasemnogene abeparvovec eller nusinersen. Effekten vil derfor ikke blive vurderet i denne population.



Ansøger har ikke beregnet relative og absolutte forskelle og konfidensintervaller for de ønskede effektmål. Medicinrådet kan derfor ikke foretage en formel kategorisering af lægemidlets værdi. Vurderingen vil bygge på en naiv sammenligning af de rapporterede resultater for onasemnogene abeparvovec og nusinersen. Medicinrådets sekretariat har beregnet de absolutte forskelle, hvor dette er muligt.

Ansøger har ikke opgjort data ved 24 måneder, som efterspurgt i protokollen, idet data ikke er tilgængelige. Data er opgjort ved de respektive tidspunkter for interimanalyserne af de to studier (henholdsvis ca. 10 og ca. 34 måneder) (se tabel 3). Børnene behandlet med nusinersen i NURTURE-studiet er dermed væsentligt ældre på opgørelsestidspunktet end børnene behandlet med onasemnogene abeparvovec. Resultaterne er derfor ikke sammenlignelige. Med hensyn til de motoriske milepæle betyder det endvidere, at en del af børnene behandlet med onasemnogene abeparvovec endnu ikke har en alder, hvor børn med normal motorisk funktion ville have opnået de motoriske milepæle, som indgår i vurderingen.

Tabel 12. Alder ved interimanalysen. OBS! De markerede data er fortrolige

	Population onasemnogene abeparvovec [upubliceret]		Population nusinersen [14]	
	2 SMN2-kopier N = 14	3 SMN2-kopier N = 15	2 SMN2-kopier N = 15	3 SMN2-kopier N = 10
Alder ved interim data-cut, måneder, median (range)	██████████	██████████	34,8 (25,7-45,4)	
Tid i studiet ved interim data-cut måneder, median (range)	10,5 (5,1-18)	8,74 (2-13,9)	33,9 (25,3-45,1)	

Der er tale om en indirekte sammenligning af data fra to studier med et meget lille antal patienter med meget store forskelle i opfølgningstid og deraf børnenes alder på tidspunktet, hvor data opgøres. Dette betyder, at lægemidlernes effekt på børnenes evne til at opnå aldersvarende motoriske milepæle har et meget begrænset sammenligningsgrundlag med det nuværende datagrundlag.

5.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Da vurderingen af onasemnogene abeparvovec er baseret på en naiv sammenligning med nusinersen, kan Medicinrådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen.



Risiko for bias i de to studier med henholdsvis onasemnogene abeparvovec (SPR1NT) og nusinersen (NURTURE) kan ikke vurderes systematisk med Cochrane Risk of Bias Tool, da de ikke er randomiserede og ikke indeholder en kontrolgruppe.

5.2.4 Effektestimater og kategorier

I tabel 13 ses en samlet oversigt over de absolutte effektforskelle og kategori for de enkelte effektmål, der anvendes til at belyse klinisk spørgsmål 1 samt kvaliteten af evidensen.

Generelt kan værdien ikke kategoriseres for de anvendte effektmål, fordi usikkerheden ikke kvantificeres pga. manglende retvisende konfidensintervaller. De tilfælde, hvor punktestimatet overstiger den mindste klinisk relevante forskel, kan derfor ikke tolkes som et udtryk for, at der reelt er forskel mellem lægemidlerne.



Tabel 13. Resultater for klinisk spørgsmål 2

Effekt mål	Måleenhed MKRF (måletidspunkt)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal	Forskel i relative tal	Kategori for effektmålet	Klinisk vurdering
Overlevelse	Andel pt. i live 5 %-point (24 mdr.)	Kritisk	0*	-	Kan ikke kategoriseres	Punktestimatet overstiger <i>ikke</i> MKRF
Kombineret mortalitet / permanent ventilationsbehandling	Andel pt., som enten er døde eller anvender respirator > 16 timer/døgn 15 %-point (24 mdr.)	Kritisk	0*	-	Kan ikke kategoriseres	Punktestimatet overstiger <i>ikke</i> MKRF
Permanent ventilationsbehandling	Andel pt., som ikke anvender respirator > 16 timer/døgn 10 %-point (24 mdr.)	Vigtig	0*	-	Kan ikke kategoriseres	Punktestimatet overstiger <i>ikke</i> MKRF
Motoriske milepæle	Andel pt., der opnår evnen til at sidde uden støtte 5 %-point (24 mdr.)	Vigtig	Kan ikke beregnes ved samme opfølgningstidspunkt	-	Kan ikke kategoriseres	
	Andel pt., der går uden støtte ved 10 %-point (24 mdr.)	Vigtig	Kan ikke beregnes ved samme opfølgningstidspunkt	-	Kan ikke kategoriseres	
Alvorlige bivirkninger (relateret til behandlingen)	Andel pt., som oplever mindst én alvorlig bivirkning	Vigtig	Kan ikke beregnes ved samme opfølgningstidspunkt	-	Kan ikke kategoriseres	



10 %-point (24 mdr.)

Livskvalitet	Kun kvalitativ bedømmelse	Vigtig	Ingen data	-	Kan ikke kategoriseres	Ingen data
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at onasemnogene abeparovvec er et ligeværdigt behandlingsalternativ sammenlignet med nusinersen på baggrund af data for effekt og bivirkninger.				
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav - nye studier vil med høj sandsynlighed ændre effektestimaterne.				

*Effekt målet er opgjort ved følgende mediantidspunkter i studiet: onasemnogene abeparovvec ca. 10 måneder og nusinersen ca. 34 måneder, og kan derfor ikke umiddelbart sammenlignes



Overlevelse

Effekt målet overlevelse er kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi SMA type 1-patienter ubehandlet har en gennemsnitlig forventet levetid under to år.

Der var ingen tilfælde af død ved interimanalysen for hverken onasemnogene abeparvovec eller nusinersen og dermed ingen påviste forskelle i dette effektmål ved de forskellige opfølgningstider. Mindste klinisk relevante forskel er dermed ikke opnået. Data er opsummeret i tabel 14.

Tabel 14. Overlevelsedata for onasemnogene abeparvovec og nusinersen

	Onasemnogene abeparvovec n/N (%)	Nusinersen n/N (%)	Absolut forskel (% point)	MKRF (% point)
Andel pt. i live	29/29 (100 %)	25/25 (100 %)	0	5 %-point
	(ved ca. 10 mdrs. opfølgning)	(ved ca. 34 mdrs. opfølgning)		(ved 24 mdrs. opfølgning)

Fagudvalget vurderer, at onasemnogene abeparvovec og nusinersen er sammenlignelige for dette effektmål ved 10 måneders median opfølgning/behandling.

Kombineret mortalitet eller permanent ventilationsbehandling

Effekt målet er defineret som kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi fagudvalget anser begge effektmål som alvorlige hændelser.

Der var ingen tilfælde af død eller permanent ventilationsbehandling (anvender respirator > 16 timer/døgn) ved interimanalysen for hverken onasemnogene abeparvovec eller nusinersen og dermed ingen påviste forskelle i dette effektmål ved de forskellige opfølgningstider. Mindste klinisk relevante forskel er dermed ikke opnået. Data er opsummeret i tabel 15.

Tabel 15. Kombineret mortalitet eller permanent ventilations- behandling for onasemnogene abeparvovec og nusinersen

	Onasemnogene abeparvovec n/N (%)	Nusinersen n/N (%)	Absolut forskel (% point)	MKRF (% point)
Andel pt., som er i live og ikke anvender respirator > 16 timer/døgn	29/29 (100 %)	25/25 (100 %)	0	15
	(ved ca. 10 mdrs. opfølgning)	(ved ca. 34 mdrs. opfølgning)		(ved 24 mdr.)



Fagudvalget vurderer, at onasemnogene abeparvovec og nusinersen er sammenlignelige for dette effektmål ved 10 måneders median opfølgning/behandling.

Permanent ventilationsbehandling

Effektmålet er defineret som vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da evnen til at trække vejret er så nedsat, at patienten er afhængig af en respirator mindst 16 timer i døgnet. Samtidig er patienten mere modtagelig for lungeinfektioner.

Der var ingen tilfælde af permanent ventilationsbehandling (anvender respirator > 16 timer/døgn) ved interimanalysen for hverken onasemnogene abeparvovec eller nusinersen og dermed ingen påviste forskelle i dette effektmål ved de forskellige opfølgningstider. Mindste klinisk relevante forskel er dermed ikke opnået. Data er opsummeret i tabel 16.

Tabel 16. Permanent ventilationsbehandling for onasemnogene abeparvovec og nusinersen

	Onasemnogene abeparvovec n/N (%)	Nusinersen n/N (%)	Absolut forskel (% point)	MKRF (% point)
Andel pt., som ikke anvender respirator > 16 timer/døgn	29/29 (100 %) (ved ca. 10 mdrs. opfølgning)	25/25 (100 %) (ved ca. 34 mdrs. opfølgning)	0	10 % (ved 24 mdr.)

Fagudvalget vurderer, at onasemnogene abeparvovec og nusinersen er sammenlignelige for dette effektmål ved 10 måneders median opfølgning/behandling.

Motoriske milepæle

Med nye behandlinger kan der potentielt være flere præsymptomatiske børn, som opnår evnen til at sidde uden støtte, hvilket er en vigtig funktion i sig selv. Samtidig er det at kunne sidde selvstændigt et tegn på bedre muskelstyrke, stabilitet og balance. Endvidere kan der med nye behandlinger potentielt være flere præsymptomatiske børn, der kan gå uden støtte, hvilket vil være helt usandsynligt uden behandling. Disse motoriske milepæle er derfor også vigtige effektmål.

Opnår evnen til at sidde uden støtte

For dette effektmål er der brugt forskellige definitioner i de to studier, og resultaterne er derfor ikke fuldstændig sammenlignelige. I SPRINT er brugt Bayley Scales Gross Motor subset #26 (barnet sidder uden støtte \geq 30 sekunder), mens NURTURE har brugt WHO's definition (Barnet sidder op med hovedet oprejst \geq 10 sekunder, barnet bruger ikke hænder eller arme til at holde balancen eller støtte). Det medfører potentielt en overestimering af effekten af nusinersen i forhold til onasemnogene abeparvovec

Ved interimanalysen havde i alt 18/29 (62,0 %) behandlet med onasemnogene abeparvovec opnået evnen til at sidde selv uden støtte; for gruppen med 3 SMN2-kopier var det 10/15 (66,7 %). Alle børn (25/25 (100 %)) behandlet med nusinersen kunne sidde uden støtte ved interimanalysen. Data for effektmålet er opsummeret i tabel 8.



Tabel 8. Motorisk milepæl "sidde uden støtte" for onasemnogene abeparvovec og nusinersen.
OBS! De markerede data er fortrolige

	Onasemnogene abeparvovec 2 SMN2-kopier n/N (%)	Onasemnogene abeparvovec 3 SMN2-kopier n/N (%)	Nusinersen 2 SMN2-kopier n/N (%)	Nusinersen 3 SMN2-kopier n/N (%)
Andel pt., der opnår evnen til at sidde uden støtte	8/29 (57,1 %)¹ (ved ca. 10 mdrs. opfølgning)	10/15 (66,7 %)¹ (ved ca. 9 mdrs. opfølgning)	15/15 (100 %)² (ved ca. 34 mdrs. opfølgning)	10/10 (100 %)² (ved ca. 34 mdrs. opfølgning)
Andel, der sidder uden støtte, og som er ældre end WHO's aldersrange for normal udvikling (9,2 måneder [15]) ved interimanalysen, n/N (%)	██████████	██████████	15/15 (100)	10/10 (100 %)
Alder, hvor "sidde uden støtte" blev rapporteret, måneder, median (range)	██████████	██████████	7,9 (5,9-9,2)	6,4 (5,1-7,9)

¹Bayley Scales Gross Motor subset item #26: Barnet sidder uden støtte i ≥ 30 sekunder. ² WHO definition af at side selv (barnet sidder op med hovedet oprejst i ≥ 10 sekunder; barnet bruger ikke hænder eller arme som støtte eller til at holde balancen).

Andelen af børn, der sidder uden støtte, kan dog ikke sammenlignes pga. den store forskel i opfølgningstid. En del af børnene behandlet med onasemnogene abeparvovec havde ved interimanalysen endnu ikke nået den alder, hvor raske børn lærer at sidde uden støtte (99 percentilen er 9,2 måneder ifølge WHO [15]). Tabel 8 angiver også, hvor mange børn behandlet med henholdsvis onasemnogene abeparvovec og nusinersen, der kunne sidde uden støtte, og som var ældre end den alder, hvor 99 percentilen af raske børn kan sidde ved interimanalyserne. Dette afspejler ikke den alder, hvor børnene opnåede milepælen. Det fremgår, at alle børn behandlet med nusinersen, og som havde passeret denne alder kunne sidde (25/25), mens det var tilfældet for 15/17 børn (88,2 %) behandlet med onasemnogene abeparvovec.

Opnår evnen til at gå uden støtte

Ved interimanalysen havde i alt 7/29 (24,1 %) behandlet med onasemnogene abeparvovec opnået evnen til at gå uden støtte; for gruppen med 3 SMN2-kopier var det 3/15 (20,0 %).

I gruppen behandlet med nusinersen kunne 22/25 (88,0 %) gå uden støtte ved interimanalysen. I gruppen med 3 SMN2-kopier var det alle (10/10 (100 %)).



Data for effektmålet er opsummeret i tabel 9.

Tabel 9. Motorisk milepæl "gå uden støtte" for onasemnogene abeparvovec og nusinersen.
OBS! De markerede data er fortrolige

	Onasemnogene abeparvovec 2 SMN2-kopier n/N (%)	Onasemnogene abeparvovec 3 SMN2-kopier n/N (%)	Nusinersen 2 SMN2-kopier n/N (%)	Nusinersen 3 SMN2-kopier n/N (%)
Andel pt., der opnår evnen til at gå uden støtte	4/14 (28,6 %)¹ (ved ca. 10 mdrs. opfølgning)	3/15 (20 %)¹ (ved ca. 9 mdrs. opfølgning)	12/15 (80,0)¹ (ved ca. 34 mdrs. opfølgning)	10/10 (100%)¹ (ved ca. 34 mdrs. opfølgning)
Andel, der går uden støtte, og som er ældre end WHO's alders-range for normal udvikling (17,6 måneder [15]) ved interimanalysen, n/N (%)	██████████	██████████	12/15 (80 %)	10/10 (100 %)
Alder, hvor "gå uden støtte" blev rapporteret, måneder, median (range)	██████████	██████████	20,4 (15,5-29,7)²	12,3 (11,2-14,9)²

¹ WHO's definition af "går uden støtte" (Barnet tager mindst 5 trin uafhængigt i oprejst position med ret ryg. Et ben bevæger sig fremad, mens det andet støtter det meste af kropsvægten. Der er ingen kontakt med en person eller et objekt.). ²95 % konfidensinterval.

Andelene af børn, der går uden støtte kan dog ikke sammenlignes pga. den store forskel i opfølgningstid. En betydelig andel af børnene behandlet med onasemnogene abeparvovec havde ved interimanalysen endnu ikke nået den alder, hvor raske børn lærer at gå uden støtte (99 percentilen er 17,6 måneder ifølge WHO [15]).

Tabel 9 angiver også, hvor mange børn behandlet med henholdsvis onasemnogene abeparvovec og nusinersen, der kunne gå uden støtte, og som ved interimanalysen var ældre end den alder, hvor 99 percentilen af raske børn kan sidde. Dette afspejler ikke den alder, hvor børnene opnåede milepælen.

Fagudvalget vurderer, at dette effektmål ikke kan vurderes med de tilgængelige data, da kun en lille del af gruppen behandlet med onasemnogene abeparvovec har nået en alder, hvor de kan forventes at gå. Fagudvalget bemærker, at det vil være relevant at evaluere dette effektmål, når der foreligger onasemnogene abeparvovecdata med længere opfølgningstid.



Alvorlige hændelser bivirkninger

Effekt målet er defineret som vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi effekten altid skal ses ift. alvorlige behandlingsrelaterede hændelser (bivirkninger).

I SPRINT var der samlet 6 alvorlige hændelser rapporteret i 6/29 børn (20,7 %) behandlet med onasemnogene abeparvovec (ikke opgjort i forhold til antal SMN2-kopier). [REDACTED]

I NURTURE var der samlet 33 alvorlige hændelser rapporteret i 12/25 børn (48 %) behandlet med nusinersen (ikke opgjort i forhold til antal SMN2-kopier). Ingen blev vurderet til at være relateret til behandlingen med nusinersen [14].

Alvorlige uønskede hændelser rapporteret under behandling med onasemnogene abeparvovec inkluderede lyskebrok (1), falsk strubehoste (1), pyelonefritis (1), pharyngitis (1), udmatning (1) og hypercalcæmi (1).

Alvorlige uønskede hændelser rapporteret med nusinersen omhandlede lungebetændelser (bakterielle og virale) (10) samt forskellige infektioner i de øvre og nedre luftveje (8), i nogle tilfælde ledsaget af åndedrætsbesvær (2) og åndedrætssvigt (2), dehydrering (2), feber (1), urinvejsinfektion (1), enterovirus (1), viral gastroenteritis (1), abdominal distension (1), takykardi (1), dårlig trivsel (1) og seneskade (1).

Data for alvorlige uønskede hændelser og bivirkninger (vurderet relateret til behandlingen af den behandlende læge) er opsummeret i tabel 10.

Tabel 10. Alvorlige uønskede hændelser og bivirkninger for onasemnogene abeparvovec og nusinersen[14]. OBS! De markerede data er fortrolige

	Onasemnogene abeparvovec	Nusinersen	Absolut forskel	MKRF (%-point)
Andel pt. med alvorlige uønskede hændelser (SAE)	6/29 (20,7 %)	12/25 (48,0 %)	-27,3 % point	Ikke angivet
Andel pt. med alvorlige behandlingsrelaterede hændelser (bivirkninger)	[REDACTED] [REDACTED] (ved ca. 10 mdrs. opfølgning)	0/25 (0 %) (ved ca. 34 mdrs. opfølgning)	[REDACTED]	10 %-point

Det er på nuværende tidspunkt ikke muligt at konkludere på baggrund af disse data, om der er forskel på behandlingerne, hvad angår alvorlige bivirkninger, på grund af studierne forskellige opfølgningstider ved interimanalyserne.

5.2.5 Fagudvalgets konklusion for præsymptomatiske spædbørn

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af onasemnogene abeparvovec sammenlignet med nusinersen til behandling af præsymptomatiske spædbørn ikke kan kategoriseres.



Fagudvalget vurderer, at onasemnogene abeparovvec er et ligeværdigt behandlingsalternativ til nusinersen vurderet på effekt og bivirkninger hos præsymptomatiske spædbørn med mindst to SMN2-kopier.

Fagudvalget vurderer, at effekten på overlevelse og permanent ventilationsbehov er sammenlignelig, men kan ikke på det foreliggende datagrundlag vurdere, om der er forskelle i effekten på de motoriske milepæle eller bivirkninger pga. den meget kortere opfølgningstid for onasemnogene abeparovvec.

Overvejelser vedr. praktiske forhold og bekymringer om langtidseffekt og langtidsbivirkninger har dog også betydning for vurderingen. Se afsnit 6 Andre overvejelser herfor.

6. Andre overvejelser

6.1.1 Patienter, som tidligere er behandlet med nusinersen

Nydiagnosticerede børn med klinisk diagnosticerede SMA type 1 er under 6 mdr. gamle og vejer i praksis under 13,5 kg, når behandlingen med nusinersen eller onasemnogene abeparovvec påbegyndes. Der kan dog være ældre børn, som allerede er i behandling med nusinersen, hvor barnets læge og/eller forældre ønsker at skifte til onasemnogene abeparovvec.

Ifølge det godkendte produktresumé er effekten og sikkerheden af onasemnogene abeparovvec ikke klarlagt hos patienter over 2 år eller hos patienter, som vejer over 13,5 kg. Det fremgår ligeledes af produktresuméet, at effekten må formodes at være markant reduceret ved fremskreden SMA, hvor der er udtalt muskelsvækkelse og respirationssvigt.

Fagudvalget bemærker, at gennemsnitsvægten i de kliniske studier var 5,8 kg (range 3,6-8,4). Alle, på nær ét barn, var under 6 mdr. på infusionstidspunktet og med en sygdomsvarighed på højst 3,2 mdr. Ét barn på 7,9 mdr. og sygdomsvarighed på 5,9 mdr. havde ikke opnået hovedkontrol og havde et dagligt ventilationsbehov på 5-8 timer.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at børn under 6 mdr., som allerede er i behandling med nusinersen, kan skifte til onasemnogene abeparovvec, såfremt de ikke har udtalt muskelsvækkelse eller respirationssvigt. I praksis vil disse børn typisk have modtaget mellem 1-3 doser nusinersen.

For børn, som er ældre end 6 måneder og vejer under 13,5 kg, vurderer fagudvalget, at man kan overveje at skifte fra nusinersen til onasemnogene abeparovvec, såfremt de ikke har udtalt muskelsvækkelse eller respirationssvigt.

6.1.2 Kombinationsbehandling

Den kliniske gevinst af at kombinere de to behandlinger, altså forsætte med eller tillægge nusinersen efter behandling med onasemnogene abeparovvec, er uafklaret, men vil blive belyst i igangværende studier. Fagudvalget bemærker, at der i et opfølgingsstudie, hvor man følger 10 patienter fra det tidligere START-studie, var 4 patienter som startede behandling med nusinersen. Det er uafklaret, hvorvidt en fortsat effekt er et resultat af



kombinationsbehandlingen eller onasemnogene abeparvovec alene. Fagudvalget vurderer derfor, at der ikke er evidens på nuværende tidspunkt for at anbefale kombinationsbehandling.

6.1.3 Præsymptomatiske spædbørn med én SMN2-kopi

Børn med én SMN2-kopi udvikler SMA type 0, hvor barnet har symptomer allerede ved fødslen. Der er ingen data for børn med én SMN2-kopi. Fagudvalget kan derfor ikke vurdere værdien af onasemnogene abeparvovec i denne patientgruppe.

6.1.4 Forskelle i bivirkningsprofilerne

Der foreligger ikke langtidsdata for bivirkningerne af hverken onasemnogene abeparvovec eller nusinersen. Bekymringerne for typen af mulige langtidsbivirkninger er lidt forskellige.

Onasemnogene abeparvovec

Genterapi er et forholdsvist nyt behandlingsprincip, hvor behandlingen ikke kan stoppes ved eventuelle alvorlige bivirkninger, som i stedet må håndteres symptomatisk. Selve behandlingen er mere skånsom, da den gives som en engangsinfusion, dog fuldt op af tæt monitorering de første 3 måneder.

Hyppe bivirkninger (forekommende i $\geq 1/100$ til $< 1/10$) relateret til onasemnogene abeparvovec behandling er ifølge EMAs produktresumé: trombocytopeni, opkastning, feber, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet alanin-aminotransferase og forhøjet troponin I. Forhøjede transaminaser forekommer i $\geq 1/10$ patienter.

Efter administration af onasemnogene abeparvovec fremkaldes et immunrespons pga. den virale vector, som benyttes ved genterapien. Dette immunrespons kan medføre forhøjede levertransaminaser, forhøjet troponin I eller fald i blodplader. Forhøjelsen af transaminaser kan være alvorlig, og der er set akut alvorlig leverskade. Patienter med nedsat leverfunktion eller akut viral infektion af leveren kan være i øget risiko for leverskader.

I de kliniske studier med onasemnogene abeparvovec er der observeret forbigående fald i antallet af blodplader, som i flere tilfælde opfyldte kriterierne for trombocytopeni. I de fleste tilfælde forekom den laveste blodpladeværdi i den første uge efter infusionen. Der er observeret stigninger i hjerte troponin I-niveauer efter infusion med onasemnogene abeparvovec. Forhøjede troponin I-niveauer kan i nogle patienter indikere potentiel skade på myokardiet.

For at dæmpe immunresponsen anvendes immunomodulation med kortikosteroider før og efter infusion med onasemnogene abeparvovec og monitorering af leverfunktion, troponin I-niveauer og blodplader. Se detaljer for håndtering heraf i produktresuméet. Fagudvalget vurderer, at dette er håndterbart i klinisk praksis.

Efter markedsføringen er der, efter behandling af ca. 800 patienter, konstateret fem tilfælde af trombotisk mikroangiopati - en akut og livstruende tilstand, som er karakteriseret ved trombocytopeni, hæmolytisk anæmi og akut nyreskade. Et tilfælde var fatalt. EMA har den 18. marts 2021 udsendt en 'Direkte kommunikation til sundhedspersoner' herom, og produktresuméet er efterfølgende blevet opdateret med den nye information.



Nusinersen

Ved behandling med nusinersen er der risici forbundet ved lumbalpunkturen ved hver behandling, som eventuelt foregår under sedation.

Bivirkninger relateret til nusinersen er ifølge EMAs produktresumé hovedpine, rygsmerter og opkastning, og det forventes, at $\geq 1/10$ vil opleve disse kendte bivirkninger til lumbalpunkturen.

Efter markedsføring af nusinersen er der rapporteret alvorlige infektioner, herunder meningitis, i patienter behandlet med nusinersen ved lumbalpunkturen. Kommunikerende hydrocephalus, aseptisk meningitis og hypersensitivitetsreaktioner (angioødem, urtikaria og udslæt) er også beskrevet. Hyppigheden af disse bivirkninger kan ikke bestemmes, da de kun er rapporteret efter markedsføring.

Endvidere er der set trombocytopeni, koagulationsforstyrrelser og nyretoksicitet i forbindelse med andre subkutane eller intravenøse antisense oligonukleotider.

6.1.5 Praktiske forhold

Der er afgørende forskelle på de to behandlingsmodaliteter, som kan have stor betydning for både patienten og omkostningerne til behandlingen. Onasemnogene abeparvovec er éngangsbehandling. Nusinersen skal administreres intratekalt seks gange det første år og tre gange om året de efterfølgende år og er i princippet livslang behandling, medmindre patienten ophører pga. manglende effekt eller bivirkninger eller skifter til en ny oral behandling med samme virkningsmekanisme.

6.1.6 Fagudvalgets konklusion for andre overvejelser

For begge lægemidler er der stor usikkerhed om langtidseffekt og langtidsbivirkninger. Fagudvalget vurderer, at nogle familier vil foretrække éngangsbehandling med onasemnogene abeparvovec frem for potentiel livslang behandling med nusinersen. Andre vil lægge vægt på bekymringer ift. mulige langtidsbivirkninger.



7. Fagudvalgets konklusion

Værdien af onasemnogene abeparvovec sammenlignet med nusinersen kan ikke kategoriseres.

Fagudvalget vurderer, at onasemnogene abeparvovec er et ligeværdigt behandlingsalternativ til nusinersen vurderet på effekt og bivirkninger. Vurderingen omfatter patienter med klinisk SMA type 1, som ikke er i permanent ventilationsbehandling, som starter behandling inden 6 måneders alderen samt præsymptomatiske spædbørn med mindst to SMN2-kopier.

Det er en fordel for patienterne, at onasemnogene abeparvovec kun skal gives én gang sammenlignet med potentiel livslang intratekal behandling med nusinersen hver 4. måned.

Der er stor usikkerhed om langtidseffekt og langtidsbivirkninger. Fagudvalget er opmærksom på ny sikkerhedsinformation, der senere kan ændre konklusionen.

Vurderingen er baseret på evidens af meget lav kvalitet.

8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og fagudvalget har derfor ikke taget stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.



9. Referencer

1. Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA) SMA Europe, TREAT-NMD and European Medicines Agency meeting.
2. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007;22(8):1027–49.
3. Burr P, Reddivari AKR. *Spinal Muscle Atrophy.* I Treasure Island (FL); 2020.
4. Farrar MA, Park SB, Vucic S, Carey KA, Turner BJ, Gillingwater TH, et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol.* 2017;81(3):355–68.
5. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007;22(8):1027–49.
6. 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.
7. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1713–22.
8. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1723–32.
9. European Medicines Agency. Public Assessment Report (EPAR): Zolgensma. Ema/200482/2020 [internet]. 2020;31(March). Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf
10. Paine R, Purohit-sheth T. BLA Clinical Review Memorandum Application Type STN CBER Received Date PDUFA Goal Date Division / Office Priority Review (Yes / No) Reviewer Name (s) Consultants Review Completion Date / Stamped Date BLA DCEPT / OTAT Yes Mike Singer , MD , PhD Teresa . 2019;
11. NICE. Single Technology Appraisal. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [ID1069], Appraisal Consultation Document Committee Papers. 2018;
12. Iqwig G. Neugeborenencreening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie Impressum. 2019;(891).
13. Dabbous O, Maru B, Jansen JP, Lorenzi M, Cloutier M, Guérin A, et al. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Adv Ther.* 2019;1164–76.
14. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(11):842–56.
15. REFERENCE WMGSG. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2006;95(SUPPL. 450):86–95.



10. Fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende spinal muskelatrofi

Forvaltningslovens § 3, stk. 2/§ 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Kirsten Svenstrup <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Lise Lotte Bjerregaard <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Charlotte Olesen <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Anette Torvin Møller <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Niels Ove Illum <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Syddanmark
<i>Udpegning i gang</i>	Region Sjælland
Peter Born <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Søren Bisgård Johansen <i>Farmaceut</i>	Dansk selskab for sygehusledelse
Jón Trærup Andersen <i>Læge, lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Ulla Werlauff <i>Fysioterapeut, ph.d., leder af UC</i>	RehabiliteringsCenter for Muskelsvind
Lisbeth Koed Doktor <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Thomas Koed Doktor <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.1	18. maj 2021	Medicinrådet har justeret formuleringen af Medicinrådets konklusion (s. 3)
1.0	28. april 2021	Godkendt af Medicinrådet

12. Bilag

Bilag 1

	Onasemnogene abeparvovec (START og STRIVE-US)	Nusinersen (ENDEAR)
Mortalitet	Alle dødsfald	Alle dødsfald
Permanent ventilationsbehandling	Ventilationsbehandling >16 timer/døgn i 14 dage eller mere	Tracheostomi eller noninvasiv ventilation > 16 timer/døgn i mere end 21 dage
<i>Eventfree survival</i>	Død eller permanent ventilationsbehandling	Død eller permanent ventilationsbehandling
CHOP-INTEND	Andel patienter med > 4 point forbedring	Andel patienter med > 4 point forbedring
Motoriske milepæle	Sidder uden støtte i 30 sek jf. item22 på <i>Bailey Scales of Infant and Toddler Development gross motor subtest</i>	Patienter, som opnår <i>stable sit</i> eller pivots på <i>HINE2-sitting scale</i>