

# Tillæg til Medicinrådets anbefaling af nusinersen til patienter med spinal muskelatrofi

Handelsnavn	Spinraza
Generisk navn	Nusinersen
Firma	Biogen
ATC-kode	M09AX07
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	27. oktober 2020
Offentliggørelsesdato	29. oktober 2020
Dokumentnummer	96760
Versionsnummer	4.0
For fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se afsnit 7.	

<b>Ændringslog</b>		
1.0	12. oktober 2017	Medicinrådets første anbefaling for nusinersen
2.0	30. januar 2018	Medicinrådet har revurderet anbefalingen på baggrund af en genforhandlet pris. Anbefalingen er uændret, da prisen fortsat er urimelig høj. Det er præciseret, at anbefalingen til SMA type 1 omfatter børn med 2-3 SMN2-kopier.
3.0	30. maj 2018	Medicinrådet har, på eget initiativ, revurderet anbefalingen på baggrund af en gennemgang af det nu publicerede datagrundlag for SMA type 2.
4.0	27. oktober 2020	Medicinrådet har justeret anbefalingen, så præsymptomatiske spædbørn med 4 SMN2-kopier også kan blive tilbudt behandling.

**Om Medicinrådet:**

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling, og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af hvilke lægemidler, der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

## Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen (spinal muskelatrofi).....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	5
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	5
4	Resume af økonomisk beslutningsgrundlag.....	5
5	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
6	Tilslutning til anbefaling .....	6
7	Sammensætning af fagudvalg .....	7
8	Bilag .....	8

## 1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet finder, at der fortsat ikke er et rimeligt forhold mellem den dokumenterede effekt af nusinersen og ansøgers prisforlangende.

Under hensyntagen til alvorlighedsprincippet, finder Medicinrådet imidlertid, at der er grundlag for at anbefale ibrugtagning af nusinersen som mulig standardbehandling til følgende patientpopulationer, hvor der er evidens for effekt:

- 1) Præsymptomatiske spædbørn med 2-4 SMN2-kopier
- 2) Børn med SMA type 1, som opfylder følgende kriterier:
  - 2-3 SMN2-kopier
  - alder ved symptomdebut maks. 6 måneder
  - ikke er i permanent respirationsbehandling ved opstart af behandling
- 3) Børn med SMA type 2, som opfylder følgende kriterier:
  - mindst 2 SMN2-kopier
  - alder ved symptomdebut maks. 24 måneder
  - maks. 4 års sygdomsvarighed ved opstart af behandling
  - ingen assisteret ventilation udover natligt behov og mere end 95 % SaO<sub>2</sub> uden assisteret ventilation.

Nusinersen kan ikke anbefales som mulig standardbehandling til patienter med SMA generelt.

Ved SMA type 2 gælder særlige kriterier for opfølgning og ophør af behandlingen. Kriterierne findes i *"Kriterier for ibrugtagning af nusinersen til patienter med spinal muskelatrofi type 2, bilag 1.*

## 2 Introduktion

### 2.1 Om indikationen (spinal muskelatrofi)

5q spinal muskelatrofi (SMA) er en arvelig muskelsvindsygdom, som oftest viser sig i den tidlige barndom. SMA forekommer i forskellige typer, som bl.a. afhænger af, hvornår symptomerne starter samt deres sværhedsgrad.

For SMA type 1 svækkes musklerne i en sådan grad, at barnet aldrig kommer til at sidde selv, og de fleste dør, inden de er fyldt 2 år. Et barn med SMA type 2 kan oftest sidde selv og kan have normal levealder, men kommer aldrig til at gå. En mildere grad af sygdommen (type 3) kan opstå hos ældre børn.

Årligt bliver der i Danmark født 1-2 børn med SMA type 1. Ca. 90 personer har SMA type 2, og 70 personer har SMA type 3. Det er i dag muligt at teste de meget få søskende til børn med SMA for, om de har arvet sygdommen, før den udvikler sig (præsymptomatiske børn). Der har ikke tidligere eksisteret lægemidler til behandling af sygdommen.

Yderligere baggrundsinformation findes i [Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende nusinersen til patienter med 5q spinal muskelatrofi](#).

## 2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet besluttede den 12. oktober 2017 og ved revurdering den 30. januar 2018 ikke at anbefale nusinersen som standardbehandling til patienter med 5q spinal muskelatrofi.

På baggrund af en gennemgang af det nu publicerede datagrundlag for SMA type 2 besluttede Medicinrådet den 24. april 2018 at revurdere anbefalingen for denne patientgruppe. Samtidig blev Amgros anmodet om at rette henvendelse til ansøger med henblik på eventuel ny prisforhandling.

Medicinrådet har den 27. oktober 2020 justeret anbefalingen, så præsymptomatiske spædbørn med 4 SMN2-kopier også kan blive tilbudt behandling.

## 3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet har tidligere vurderet, at nusinersen til spinal muskelatrofi (SMA) giver en:

- Vigtig klinisk merværdi hos **præsymptomatiske børn** med dokumenteret 5q SMA gendefekt og 2-3 SMN2-kopier (meget lav evidenskvalitet)
- Vigtig klinisk merværdi for patienter med **SMA type 1** (lav evidenskvalitet)
- Lille klinisk merværdi for patienter med **SMA type 2** (meget lav evidenskvalitet)
- Ikkedokumenterbar klinisk merværdi for patienter med **SMA type 3** (ingen evidens).

En ny gennemgang af det nu publicerede datagrundlag for SMA type 2 indikerer, at nusinersen har en større klinisk merværdi hos patienter, der starter behandling tidligt (< 24 måneder efter symptomdebut), hvorimod effekten hos patienter, der starter behandlingen sent (> 44 måneder efter symptomdebut), indikerer en ikkedokumenterbar klinisk merværdi.

Baggrund for Medicinrådets nye vurdering for patienter med SMA type 2 findes i *"Tillæg til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af nusinersen til spinal muskelatrofi type 2"*, bilag 2.

## 4 Resume af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros indstillede den 30. januar 2018 til Medicinrådet, at nusinersen fortsat ikke anbefales som standardbehandling til SMA, ej heller til SMA type 2, da meromkostningerne for nusinersen fortsat er langt over, hvad der er rimeligt, i forhold til den merværdi lægemidlet tilbyder.

Ansøger har siden 2. beslutningsgrundlag givet et nyt pristilbud på Spinraza, men det ændrer ikke på konklusionen fra Amgros' tidligere afrapportering og beslutningsgrundlag, som findes i [Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende nusinersen til patienter med 5q spinal muskelatrofi](#)

## 5 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet finder fortsat alvorlighedsprincippet vigtigt og relevant for vurderingen af nusinersen, men selv fuld anvendelse af dette perspektiv på problemstillingen kan ikke legitimere den meget høje pris.

## 6 Tilslutning til anbefaling

Anbefalingen har tilslutning fra samtlige rådsmedlemmer.

## 7 Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende spinal muskelatrofi

<i>Navn:</i>	<i>Udpeget af:</i>
Kirsten Svenstrup, formand <i>Overlæge, ph.d.</i>	LVS og Dansk Neurologisk Selskab
Lise Lotte Bjerregaard <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Charlotte Olesen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Anette Torvin Møller <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Niels Illum <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Syddanmark
Helle Thagesen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Peter Born <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Hovedstaden
Jón Trærup Andersen <i>Læge, lektor, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Søren Bisgård Johansen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
<i>Kan ikke udpege en kandidat</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Lisbeth Koed Doktor* <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Thomas Koed Doktor* <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

\* Der er den 24. oktober 2017 udpeget 2 patienter/patientrepræsentanter.

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø  + 45 70 10 36 00  <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Dorte Glintborg (projekt- og metodeansvarlig), Susanne Thiesen Green, Thea Christensen (projektdeltagere), Ilse Linde (koordinator), Jan Odgaard-Jensen (biostatistikere), Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

## 8 Bilag

- 1) Kriterier for ibrugtagning af nusinersen til patienter med spinal muskelatrofi type 2
- 2) Tillæg til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af nusinersen til spinal muskelatrofi type 2
- 3) Fagudvalgets indstilling vedr. justering af Medicinrådets anbefaling af nusinersen til præsymptomatiske børn



## Kriterier for ibrugtagning af nusinersen til patienter med spinal muskelatrofi type 2

Udarbejdelsen af de følgende kriterier tager udgangspunkt i den tilgængelige evidens og dansk klinisk praksis. Der er desuden inddraget overvejelser ift. norske og svenske kriterier for ibrugtagning af nusinersen.

### Startkriterier

- Mindst 2 kopier af SMN 2-genet
- Opstart senest fire år efter symptomdebut
- Alder ved symptomdebut maksimalt 18 måneder, men behandling kan i visse tilfælde startes hos patienter med symptomdebut op til 24-månedersalderen
- Ingen assisteret ventilation udover natligt behov og mere end 95 % SaO<sub>2</sub> uden assisteret ventilation.

Effekten af behandlingen vurderes efter 12 måneder og efterfølgende hver 4. måned, hvor patienten scores på HFMSE-skalaen dokumenteret på video.

### Stopkriterier

- Forværring i respirationsstatus baseret på tid med ventilator/døgn eller forværring i SaO<sub>2</sub> målt uden ekstra tilførsel af ilt vurderet over 3 uger, hvor forværringen ikke er forårsaget af infektion.
- Forværring i grovmotorisk funktion vurderet på HFMSE-skalaen i to på hinanden følgende målinger i forhold til, da patienten påbegyndte behandlingen.

# Tillæg til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af nusinersen til spinal muskelatrofi type 2

## Konklusion

Medicinrådet har tidligere vurderet, at nusinersen har en lille klinisk merværdi for patienter med spinal muskelatrofi (SMA) type 2.

En gennemgang af det nu publicerede datagrundlag fra CHERISH-studiet indikerer, at nusinersen har en større klinisk merværdi hos patienter, der starter behandling tidligt (< 24 måneder efter symptomdebut), hvorimod effekten hos patienter, der starter behandlingen sent (> 44 måneder efter symptomdebut), indikerer en ikkedokumenterbar klinisk merværdi.

Derfor giver det mening at se på, om Medicinrådet kan anbefale kontrolleret ibrugtagning af nusinersen til en udvalgt gruppe af patienter med SMA type 2.

## Baggrund

Medicinrådet vurderede den 16. august 2017, at nusinersen giver en lille klinisk merværdi for patienter med spinal muskelatrofi (SMA) type 2. Den daværende vurdering var baseret på en interimanalyse af CHERISH-studiet, som viste en forbedring i HFMSE på 4,0 point efter 15 måneders behandling med nusinersen mod en forværring i kontrolgruppen på 1,9 point [1].

### **Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi af nusinersen august 2017**

Medicinrådet vurderer, at nusinersen til spinal muskelatrofi (SMA) giver en:

- Vigtig klinisk merværdi hos præsymptomatiske børn med dokumenteret 5q SMA gendefekt og 2-3 SMN2-kopier (meget lav evidenskvalitet)
- Vigtig klinisk merværdi for patienter med SMA type I (lav evidenskvalitet)
- Lille klinisk merværdi for patienter med SMA type II (meget lav evidenskvalitet)
- Ikkedokumenterbar klinisk merværdi for patienter med SMA type III (ingen evidens).

## Ny vurdering af data fra CHERISH-studiet

Resultaterne fra den endelige analyse af CHERISH-studiet blev publiceret i februar 2018 [2]. Forbedringen i nusinersengruppen var 3,9 point efter 15 måneder mod en forværring i kontrolgruppen på 1,0 point (forskul 4,9 point 95 % CI 3,1-6,7). Effektstørrelsen er således på niveau med den tidligere interimanalyse.

Studier af patienter med SMA type 1 [3] samt præsymptomatiske børn [4] tyder på, at der er en sammenhæng mellem tid fra sygdomsvarighed (tid fra symptomdebut) og effekt, hvilket indikerer, at behandlingen generelt bør påbegyndes så tidligt som muligt.

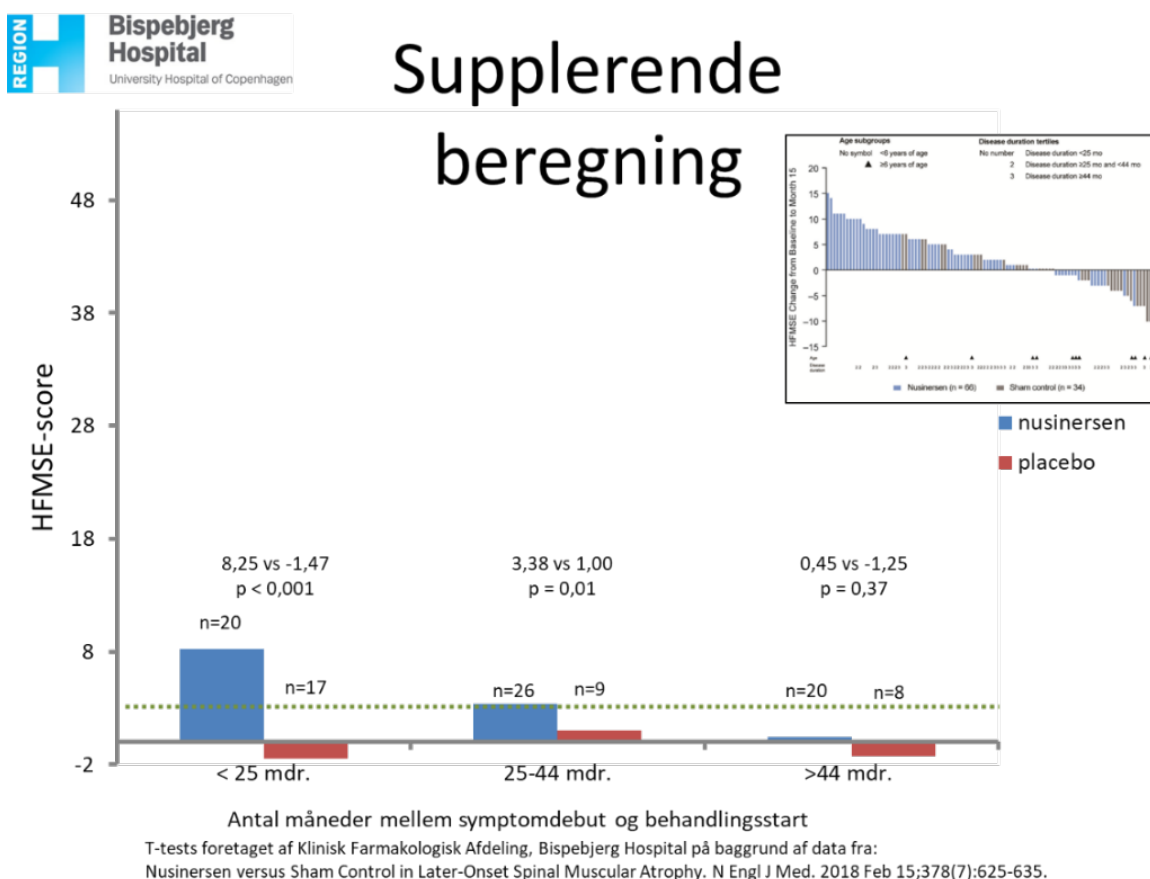
De 84 børn, der blev behandlet med nusinersen i CHERISH-studiet, havde 2-4 SMN-2 kopier (7 % havde 2 kopier, 88 % havde 3 kopier og 2 % havde 4 kopier). De var i gennemsnit 4 år gamle (range 2-9 år). Den mediane alder for symptomdebut var 10 måneder (range 6-20 måneder). Den mediane sygdomsvarighed før inklusion i studiet var 39,3 måneder (range 8-94 måneder).

17. maj 2018

Der var således stor variation i både tidspunkt for symptomdebut (fra 6- 20 måneder) og sygdomsvarighed (fra 8-94 måneder).

De publicerede data fra CHERISH-studiet viser ifølge forfatterne, at effekten af nusinersen er størst hos de yngste børn og de børn, som er startet behandling tidligt i deres sygdomsforløb. En supplerende beregning, udført af Klinisk farmakologisk afdeling på Bispebjerg hospital på baggrund af de tilgængelige data fra artiklen (se fig. 1), tydeliggør, at effekten er større hos de børn, som behandles tidligt efter symptomdebut (< 25 måneder), hvorimod effekten ikke kunne dokumenteres hos de børn, der startede behandling senere end 44 måneder (ca. 4 år) efter symptomdebut. Sammenhæng mellem sygdomsvarighed og effekt er endvidere demonstreret ved en lineær regressionsanalyse (se bilag 1).

**Figur 1 Sammenhæng mellem sygdomsvarighed og effekt**



## Andre overvejelser

Der er ikke publiceret data for effekten ved SMA type 2 udover 15 måneders behandling. Medicinrådet finder derfor, at behandlingen bør foregå efter særlige start- og stopkriterier. Beslutningen om at stoppe en behandling konfereres mellem de tre behandlende centre, samt ved second opinion ved fx en udpeget gruppe af neurologer med subspeciale i neuromuskulære sygdomme.

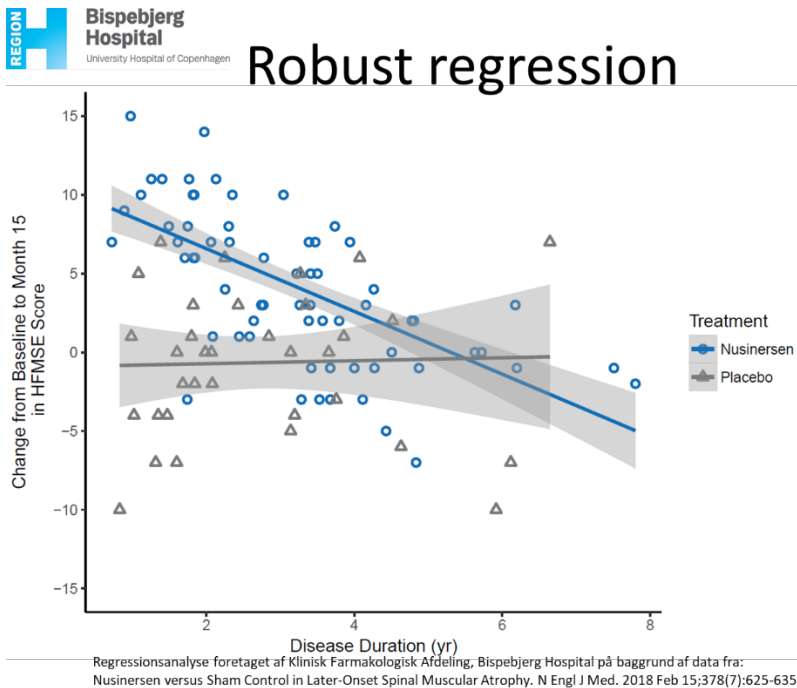
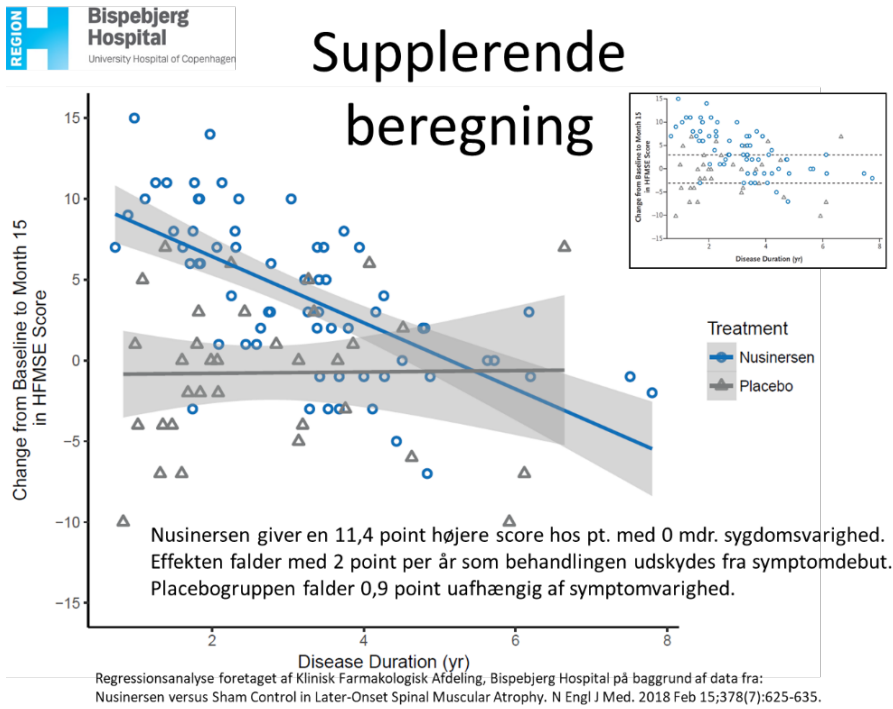
Fagudvalget foreslår, at man fremadrettet registrerer effektdata i en national klinisk database samt revurderer anbefalingen efter 2 år - bl.a. på baggrund af de indsamlede data. Samarbejde om dataindsamling med Norge og Sverige er en mulighed.

## Referencer

1. Baggrund for Medicinrådets anbefaling af nusinersen.  
<http://medicinraadet.dk/media/6701/baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-20-nusinersen-spinal-muskelatrofi-med-bilag.pdf>
2. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA et al. (CHERISH Study Group) Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. NEJM 2018; 378: 625-35.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29443664>
3. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT et al. (ENDEAR Study Group). Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. NEJM 2018; 377: 1723-32.  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1702752>
4. EMA's assessment report [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004312/WC500229706.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004312/WC500229706.pdf)

Bilag 1

Regressionsanalyse foretaget på baggrund af data fra CHERISH studiet.



Fredag den 9. oktober 2020

### **Justering af Medicinrådets anbefaling af nusinersen til præsymptomatiske børn**

Fagudvalget vedr. spinal muskelatrofi (SMA) anmoder Medicinrådet om hurtigst muligt at justere Medicinrådets anbefaling for behandling af præsymptomatiske spædbørn med nusinersen, da den nuværende anbefaling hindrer muligheden for at indføre et nationalt screeningsprogram for spinal muskelatrofi i Danmark.

#### **Baggrund**

I 2017 anbefalede Medicinrådet nusinersen til behandling af præsymptomatiske spædbørn med 2-3 *survival motorneuron 2* (SMN2)-kopier. Det er børn med en medfødt 5qSMA-gendefekt, som endnu ikke har udviklet symptomer på SMA.

Det sker dog yderst sjældent, at man finder præsymptomatiske spædbørn, da de typisk kun bliver opdaget tidligt, fordi de har søskende med SMA. Præsymptomatisk behandling bliver dermed først en realitet, hvis der indføres et nationalt screeningsprogram af alle nyfødte for medfødt 5qSMA-gendefekt. Flere lande har allerede et SMA screeningsprogram, og alle nordiske lande arbejder på at indføre det. Real-world data vil derfor først være tilgængelige om 10-15 år.

Sundhedsstyrelsen har indtil videre afvist at indføre et nationalt screeningsprogram i Danmark, fordi Medicinrådets anbefaling af nusinersen kun omfatter præsymptomatiske børn med 2-3 SMN2-kopier. Der er således ikke et reelt behandlingstilbud til de præsymptomatiske spædbørn med 4 SMN2-kopier, som også vil blive fundet via et screeningsprogram. Ifølge tal fra Rigshospitalet har 27/202 (ca. 13 %) af de patienter, som er homozygot for deletion af SMN1, således 4 eller flere SMN2-kopier. Det svarer til, at man vil forvente at finde én patient med 4 kopier hvert 2. år. Heraf vil nogle udvikle SMA type 2 efter ½-1 ½ år, hvorefter de kan behandles iht. Medicinrådets anbefaling, som i maj 2018 blev udvidet til at omfatte nydiagnosticerede patienter med SMA type 2. Ved symptomdebut er der dog allerede sket et signifikant tab af motorneuroner, som kan være irreversibelt. Det kan derfor være en fordel at behandle patienterne endnu tidligere.

Samtidig er der en vis analytisk usikkerhed i bestemmelsen af, om patienten har 3 eller 4 SMN2-kopier. Det betyder, at der er en risiko for, at patienten i virkeligheden ikke har 4, men kun 3 SMN2-kopier, som kan føre til udvikling af enten SMA type 2 eller den mere alvorlige form SMA type 1. Ifølge tal fra RehabiliteringsCenter for Muskelsvind har 17 % af patienterne med SMA type 2 4 SMN2-kopier.

Den internationale arbejdsgruppe CureSMA har i 2018 anbefalet "watchfull waiting" hos børn med 4 SMN2-kopier. Det vil sige hyppige kliniske og elektrofysiologiske undersøgelser for at vurdere, hvornår børnene udvikler symptomer. Denne anbefaling blev for nylig revideret til at tilbyde præsymptomatisk behandling til børn med 4 SMN2-kopier. For patienter med mere end 4 SMN2-kopier anbefales fortsat "watchfull waiting"<sup>i</sup>.

### Indstilling

- Fagudvalget indstiller til Medicinrådet, at anbefalingen for præsymptomatiske børn justeres, så den også omfatter børn med 4 SMN2-kopier i overensstemmelse med anbefalinger fra CureSMA arbejdsgruppen.

I praksis kan ændringen implementeres ved at slette teksten "**med 2-3 SMN2-kopier**" i anbefalingsdokumentet. Der er ikke behov for at ændre i de eksisterende baggrundsdokumenter.

Med venlig hilsen

Kirsten Svenstrup

Fagudvalgsformand

Alfred Peter Born

Fagudvalgsmedlem

---

<sup>i</sup> Journal of Neuromuscular Diseases 7 (2020) 97–100