

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.

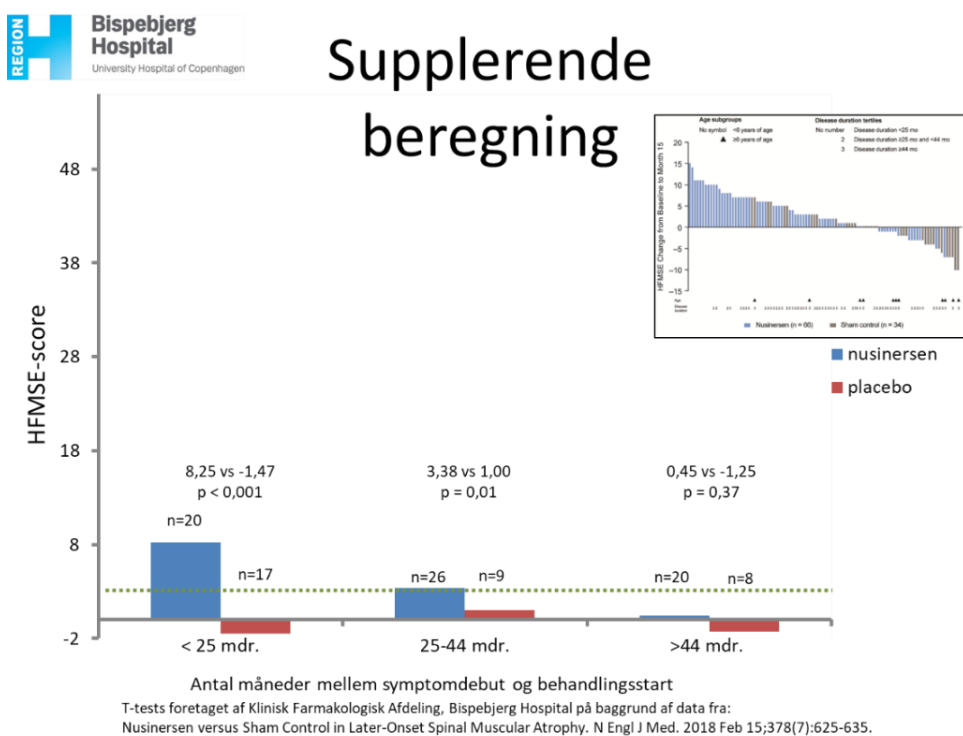
Studier af patienter med SMA type 1 [3] samt præsymptomatiske børn [4] tyder på, at der er en sammenhæng mellem tid fra sygdomsvarighed (tid fra symptomdebut) og effekt, hvilket indikerer, at behandlingen generelt bør påbegyndes så tidligt som muligt.

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).

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

Bilag 1

Regressionsanalyse foretaget på baggrund af data fra CHERISH studiet.

