

# Medicinrådets vurdering vedrørende risdiplam (Evrysdi) 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

<b>Godkendelsesdato</b>	28. september 2021
-------------------------	--------------------

<b>Dokumentnummer</b>	122876
-----------------------	--------

<b>Versionsnummer</b>	1.1
-----------------------	-----



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion.....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>7</b>
3.1	Spinal muskelatrofi .....	7
3.2	Risdiplom.....	8
3.3	Nuværende behandling .....	9
<b>4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>10</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>10</b>
5.1	SMA type 1 (non-sitters) .....	10
5.1.1	Litteratur .....	10
5.1.2	Databehandling og analyse.....	12
5.1.3	Evidensens kvalitet .....	13
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	14
5.1.5	Fagudvalgets konklusion .....	20
5.2	Ikke-gående SMA type 2 og 3 (sitters) i alderen 2-11 år.....	21
5.2.1	Litteratur .....	21
5.2.2	Databehandling og analyse.....	24
5.2.3	Evidensens kvalitet .....	25
5.2.4	Effektestimater og kategorier .....	26
5.2.5	Fagudvalgets konklusion .....	32
5.3	Ikke-gående SMA type 2 og 3 (sitters) i alderen 12-25 år.....	33
5.3.1	Litteratur .....	33
5.3.2	Databehandling og analyse.....	34
5.3.3	Evidensens kvalitet .....	35
5.3.4	Effektestimater og kategorier .....	35
5.3.5	Fagudvalgets konklusion .....	40
5.4	SMA type 3 med bevaret gangfunktion (walkers) .....	40
5.4.1	Litteratur .....	40
5.4.2	Databehandling og analyse.....	41
5.4.3	Evidensens kvalitet .....	41
5.4.4	Effektestimater og kategorier .....	41
5.4.5	Fagudvalgets konklusion .....	42
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>42</b>
<b>7.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning.....</b>	<b>46</b>
<b>8.</b>	<b>Bemærkning til fagudvalgets vurdering .....</b>	<b>46</b>



<b>9.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>46</b>
<b>10.</b>	<b>Fagudvalg og kontakt.....</b>	<b>48</b>
<b>11.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>49</b>
<b>12.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>50</b>
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias .....	50
	Bilag 2: GRADE.....	52



# 1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at risdiplam er en lige så god behandling som nusinersen til de patienter med SMA type 1 og 2, som i dag bliver behandlet med nusinersen. Det er typisk børn, der påbegynder behandling inden 6-årsalderen.

Medicinrådet vurderer, at der aktuelt ikke er påvist effekt af risdiplam for større børn og voksne med SMA type 2 og 3 i aldersgruppen 6-25 år. Opfølgningstiden i studiet er for kort til at vise, om risdiplam kan stabilisere sygdommen.

Risdiplam indtages oralt, mens nusinersen bliver indsprøjtet i det hulrum, som omgiver rygmarven. Derfor kan risdiplam være en fordel for nogle patienter, eksempelvis patienter med svær skoliose (rygskævhed) eller patienter, der oplever komplikationer ved indsprøjtningen af nusinersen. Der er ikke dokumentation for, at patienterne opnår bedre effekt ved at kombinere de to behandlinger.

Vurderingen er baseret på følgende kategoriseringer efter Medicinrådets metoder:

- For patienter med SMA type 1 kan værdien af risdiplam sammenlignet med nusinersen ikke kategoriseres, da datagrundlaget er sparsomt. Medicinrådet vurderer dog, at risdiplam er ligeværdigt med nusinersen.
- For patienter med SMA type 2 og 3 i alderen 2-11 år har risdiplam ingen dokumenteret merværdi sammenlignet med nusinersen. Det vil sige, at risdiplam også er ligeværdigt med nusinersen til disse patienter. Hos aldersgruppen 2-5 år er effekten af risdiplam også bedre end ingen medicinsk behandling, hvorimod effekten hos børn, der først påbegynder behandling i alderen 6-11 år, ikke er forskellig fra ingen medicinsk behandling.
- For patienter med SMA type 2 og 3, der påbegynder behandling i alderen 12-25 år, har risdiplam ingen dokumenteret merværdi sammenlignet med ingen medicinsk behandling.

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 28. september 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

<b>6MWT:</b>	Seks minutters gangtest ( <i>six minutes' walk test</i> )
<b>CHOP-INTEND:</b>	<i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>FDA:</b>	<i>The Food and Drug Administration</i>
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HFSME:</b>	<i>Hammersmith Functional Motor Scale Expanded</i>
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>MAIC:</b>	<i>Match adjusted indirect comparison</i>
<b>MFM-32</b>	<i>Motor Function Measure scale</i>
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>RULM:</b>	<i>Revised Upper Limb Module</i>
<b>SD:</b>	Standardafvigelse
<b>SMA:</b>	Spinal muskelatrofi
<b>SMN:</b>	<i>Survival motorneuron</i>



## 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af risdiplam (Evrysdi) 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 Roche. Medicinrådet modtog ansøgningen den 15. juni 2021.

De kliniske spørgsmål er:

1. *Hvilken værdi har risdiplam sammenlignet med nusinersen for patienter med SMA type 1, som ikke er i permanent ventilationsbehandling?*
2. *Hvilken værdi har risdiplam sammenlignet med nusinersen for ikke-gående patienter med SMA type 2 og 3 i alderen 2-11 år?*
3. *Hvilken værdi har risdiplam sammenlignet med placebo for patienter i alderen 12-25 år, som har SMA type 2 eller SMA type 3, og har mistet gangfunktionen?*
4. *Hvilken værdi har risdiplam sammenlignet med nusinersen for patienter med SMA type 3, som har bevaret gangfunktionen?*

### 3.1 Spinal muskelatrofi

Sq 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 rygmarg 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 transkriberet 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) [1–3].





**Table 1. Klinisk klassifikation af spinal muskeltrofi**

Type	Antal pt.	Nye pt. per år	Debut alder	Udviklingstrin (ubehandlet)	Overlevelse (ubehandlet)	SMN2 kopier
0	-	-	Medfødt	Ingen	< 6 måneder	1
1	9 <sup>1</sup>	1-2 <sup>1,2</sup>	0-6 mdr.	Sidder aldrig	< 2 år	2-3
2	Ca. 100 <sup>2</sup>	Ca. 2 <sup>2</sup>	6-18 mdr.	Går aldrig	Fra 2 år til normal levetid <sup>4</sup>	3-4
3	Ca. 100 <sup>3</sup>	1-2 <sup>3</sup>	> 18 mdr.	Står og går, men bliver permanente kørestolsbrugere inden eller i voksenalder	Normal levetid	4
4	-	-	Voksenalder <sup>5</sup>	Går i voksenalderen	Normal levetid	4-5

1. Ifølge fagudvalget, 24. juni 2021, er der 9 patienter i aktuell behandling med nusinersen.

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

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

4. Ubehandlet er ca. 70 % i live ved 25-års alderen [3].

5. Litteraturen oplyser forskellige aldersgrænser. 21 år ifølge Burr et al 2020 [3]. 30-35 år ifølge EMA 2016 [1].

De kliniske karakteristika gælder for ubehandlede patienter. Indførsel af behandling med nusinersen i 2017 har gjort, at der nu er patienter, der opnår motoriske milepæle, der ikke tidligere var mulige. F.eks. vil der være patienter med SMA type 1, der opnår evnen til at sidde. Internationalt er man derfor begyndt at klassificere patienter som 'non-sitters', 'sitters' og 'walkers'.

## 3.2 Risdiplam

Risdiplam (Evrysdi) er en *SMN2 pre-mRNA splicing modifier*, der øger mængden af funktionelt SMN-protein.

Den godkendte EMA-indikation er:

Behandling af 5q spinal muskeltrofi (SMA) hos patienter, der er ældre end 2 måneder, som har:

- Den kliniske diagnose SMA type 1, type 2 eller type 3 *eller*
- 1-4 *SMN2*-kopier.

Fagudvalget præciserer, at det betyder, at patienterne har en bi-allelisk deletion og/eller mutation i *SMN1*-genet.



Risdiplam er et pulver, som sygehusapoteket eller sygehusafdelingen blander til en mikstur og udleverer til patienten. Det betyder, at patienten selv kan indtage medicinen derhjemme. Miksturen kan også gives via en sonde, hvis patienten ikke kan spise og drikke selv. Medicinen skal opbevares ved køleskabstemperatur og er maksimalt holdbar i 64 dage.

**Tabel 2. Dosering af lægemidlet afhænger af alder og vægt**

Alder og vægt	Dosis
Alder fra 2 mdr. til < 2 år	0,20 mg/kg dagligt
Alder $\geq$ 2 år:	
- Vægt < 20 kg	0,25 mg/kg dagligt
- Vægt $\geq$ 20 kg	5 mg dagligt

### 3.3 Nuværende behandling

Behandlingen af SMA varetages på tre centre i hhv. København, Aarhus og Odense. Målet med den aktuelle lægemiddelbehandling er at forsinke sygdomsprogressionen og derigennem øge patientens overlevelse, funktionsniveau og livskvalitet.

Ved SMA type 1 (non-sitters) er respirationssvigt den hyppigste dødsårsag [3]. Behandlingen handler derfor især om at nedsætte behovet for assisteret ventilation og derved øge muligheden for, at barnet overlever. Herudover tilstræber behandlingen, at barnet opnår de alderssvarende motoriske milepæle. Patienter med SMA type 1, som ikke er i permanent ventilationsbehandling, bliver i Danmark tilbudt nusinersen som standardbehandling iht. Medicinrådets anbefaling. Fra maj 2021 blev onasemnogene abeparvovec også anbefalet som mulig standardbehandling til disse patienter.

Ved SMA type 2 og 3 er målet primært at forbedre eller vedligeholde funktionsniveau og livskvalitet. Herunder både de grov- og finmotoriske funktioner. De grovmotoriske funktioner kan f.eks. betyde, at patienter med SMA type 2 (sitters) kan spise selv, kan vende sig selv, eller at patienter med SMA type 3 bevarer deres gangfunktion (walkers). De finmotoriske funktioner kan betyde, at patienten f.eks. kan anvende en computer eller styre et joystick på en elektrisk kørestol.

I Danmark bliver patienter med SMA type 2 tilbudt nusinersen som standardbehandling iht. Medicinrådets anbefaling, hvis deres symptomer er debuteret inden 2-års alderen, og sygdomsvarigheden er højst 4 år (svarende til alder < 6 år) ved tidspunkt for opstart af nusinersenbehandling. Det betyder i praksis, at børn og voksne over 6 år med SMA type 2 og 3 ikke aktuelt bliver tilbudt opstart af nusinersen eller anden sygdomsmodificerende behandling som standardbehandling. Der er aktuelt ingen randomiserede studier af nusinersen med patienter over 12 år.



I juni 2021 har Sundhedsstyrelsen anbefalet, at screening for SMA bliver indført som en del af det nationale screeningsprogram for sjældne sygdomme. Det betyder, at præsymptomatiske spædbørn med SMA og op til fire *SMN2*-kopier vil kunne behandles fra fødslen, inden de udviser symptomer på SMA. Denne mulighed gælder i øjeblikket for praktiske formål kun til søskende til børn med SMA, som diagnosticeres præ- eller neonatalt.

## 4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende risdiplam (Evrysdi) til behandling af spinal muskelatrofi beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

## 5. Resultater

### 5.1 SMA type 1 (non-sitters)

Hvilken værdi har risdiplam sammenlignet med nusinersen for patienter med SMA type 1, som ikke er i permanent ventilationsbehandling?

#### 5.1.1 Litteratur

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

Ansøgningen omfatter to studier af risdiplam og ét studie af nusinersen.

For risdiplam har ansøger har poollet data for en delpopulation af 17 patienter fra fase 2-studiet FIREFISH del 1 [4] og den fulde population fra fase 3-studiet FIREFISH del 2 [5]. De poolede data er fortrolige *data-on-file*.

For nusinersen har ansøger inkluderet den fulde population fra ENDEAR, det randomiserede fase 3-studie for patienter med SMA type 1 [6].



**Tabel 3. Oversigt over studier af patienter med SMA type 1**

Publikationer	Klinisk forsøg	Studie/NCT-nummer	Intervention
Baranello 2021 [4]	Ukontrolleret studie	FIREFISH del 1	Risdiplam
Darras 2021 [5]	Ukontrolleret studie	FIREFISH del 2 /NCT02913482	Risdiplam
Finkel 2017 [6]	RCT	ENDEAR /NCT02193074	Nusinersen

FIREFISH-studiet er et ukontrolleret studie. Del 1 inkluderede 21 patienter [4], hvoraf de 17, som fik den terapeutiske dosis, blev inkluderet i ansøgers analyse. Del 2 inkluderede 41 patienter, som alle fik den terapeutiske dosis [5]. Opfølgningstiden var 2 år. Ansøger har poollet data med 1 års opfølgning fra de to studier. Patientgruppen udgør derfor 58 patienter.

ENDEAR er et randomiseret dobbeltblindet studie, hvor 121 patienter blev randomiseret 2:1 til nusinersen eller såkaldt shamkontrol. Nusinersenarmen udgør 80 patienter. Opfølgningstiden var ca. 13 måneder [6]. Studiet blev dog stoppet tidligere, hvilket har betydning for opgørelsen af de effektmål, der omhandler måling af funktionsniveau og motoriske milepæle, hvor der for en del af patienterne kun foreligger data for ca. 6 måneder.

Inklusionskriterierne i begge studier var børn med SMA type 1 med alder 1-7 måneder på tidspunktet for screening. Patienterne havde to SMN2-kopier og var ikke i permanent ventilationsbehandling på tidspunktet for inklusion (mere end 16 timer/døgn).

**Tabel 4. Baselinekarakteristika**

	Population risdiplam			Population nusinersen
	FIREFISH del 1	FIREFISH del 2	FIREFISH poollet	ENDEAR
Antal patienter	17*	41	58	80
Sygdomsvarighed ved screening, uger gennemsnit (range)	14,4 (5,3-23,3)	12,4 (1-22,9)	13,0 (1-23,3)	13,2 (0-25,9)
Alder ved symptomdebut, uger gennemsnit (range)	7,4 (4-13,1)	7,1 (4,1-13)	7,2 (4-13,1)	7,9 (2-18)



	Population risdiplam			Population nusinersen
	FIREFISH del 1	FIREFISH del 2	FIREFISH poolet	ENDEAR
Alder ved 1. dosis, dage gennemsnit (range)	170 (102-212)	159 (68-212)	163 (68-212)	163 (52-242)
CHOP-INTEND-score gennemsnit (range)	24 (16-34)	22 (8-37)	23 (8-37)	27 (NR)
HINE-2-score gennemsnit (range)	1 (0-2)	1,0 (0-5)	1,0 (0-5)	1,3 (NR)
Andel med behov for ventilationsstøtten (%)	29 %	29 %	29 %	26 %
Andel med behov for hjælp til ernæring	6 %*	10 %	9 %	9 %

\* 17 af i alt 21 patienter i FIREFISH del 1. De sidste 4 patienter er ikke inkluderet, fordi de fik en lavere dosis. Brug af sonde blev ikke opgjort i dette studie. I stedet er angivet antal patienter, som ikke er i stand til at synke.

Patienterne, som indgår i det poolede datasæt for risdiplam, er sammenlignelige med de nusinersenbehandlede patienter med hensyn til alder og sygdomsvarighed ved 1. dosis samt behov for ventilationsstøtte og hjælp til ernæring (sonde). Til gengæld havde patienterne i risdiplamgruppen en lavere funktionsscore målt med CHOP-INTEND-score (forskel 4 point). HINE2-score var ikke væsentlig forskellig (0,3 point).

De 17 patienter fra FIREFISH del 1 blev inkluderet fra 5 forskellige lande (Belgien, Frankrig, Italien, Schweiz og USA). De 41 patienter i FIREFISH del 2 blev inkluderet fra 10 forskellige lande. Heraf flest patienter fra Kina (11), Italien (10), Rusland (5), Frankrig (4) og Polen (4) [ref. EPAR]. Fagudvalget vurderer, at Danmark er mindre proaktive end f.eks. Italien med at tilbyde ventilationsstøtte til børn med SMA type 1. Det kan f.eks. betyde, at nogle af de dårligste patienter (som ikke er i permanent ventilationsbehandling i Danmark) var ekskluderet fra studiet (fordi de var i permanent ventilationsbehandling mere end 16 timer/døgn).

### 5.1.2 Databehandling og analyse

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

Ansøger har sammenholdt data for risdiplam for 58 patienter, som indgik i to ukontrollerede studier med data for 80 patienter fra nusinersenarmen fra et randomiseret studie. Der er derfor ikke mulighed for en indirekte statistisk sammenligning via en fælles komparator (placebo). Der er således tale om en naiv



sammenligning af data for risdiplam og nusinersen, hvor datagrundlaget ikke er fuldstændig sammenligneligt, og der er derfor risiko for, at de konfidensintervaller, som ansøger har angivet, underestimerer den usikkerhed, der er forbundet med effektestimaterne. Fagudvalget vil derfor ikke basere sin konklusion på disse konfidensintervaller.

ENDEAR-studiet blev afsluttet tidligt, og tidspunktet for sidste måling af motoriske milepæle varierer derfor i praksis fra dag 183, 302 og 394. Da muligheden for at opnå motoriske milepæle, såsom at kunne sidde uden støtte, er stærkt afhængig af barnets alder på opførelsestidspunktet, kan det få betydning, når man sammenligner med 12 måneders data for risdiplam. Ansøger har derfor også leveret et modificeret datasæt, hvor data for risdiplam for motoriske milepæle er opgjort op til 6 måneder før tidspunktet for data cut-off. Begge datasæt (6 og 12 måneder) vil indgå i fagudvalgets vurdering.

#### Bemærkninger til ansøgers MAIC-analyse

Ansøger har valgt at supplere den naive sammenligning af data med en *unanchored matching-adjusted indirect comparison* (MAIC)-analyse, hvor de 58 patienter fra risdiplamgruppen blev vægtet, så de bedre ligner de 80 patienter i nusinersengruppen. Patienterne blev matchet på tre kriterier: alder, sygdomsvarighed og CHOP-INTEND-score ved baseline. Ansøger konkluderer, at matchingen var succesfuld, samt at et højt antal patienter blev vægtet som 0 eller tæt på 0; konsistent med reduktionen i populationsstørrelsen (fra 58 patienter til 40,1 *effektive sample size*).

Fagudvalget bemærker, at matchingen udligner forskellen i CHOP-INTEND-score, mens alder og sygdomsvarighed i forvejen var identisk mellem de to grupper. Til gengæld medfører matchingen en betydelig reduktion i andel patienter i risdiplamgruppen, som havde behov for ventilationsstøtte ved baseline (fra 29 % til 20 %). Dermed bliver forskellen mellem grupperne større (20 % i risdiplamgruppen mod 26 % i nusinersengruppen med behov for ventilationsstøtte ved baseline). Fagudvalget vurderer, at denne forskel kan få betydning for tolkning af resultaterne. Særligt de effektmål, der angår patienternes risiko for at komme i permanent ventilationsbehandling. Dette kan introducere bias i estimatet fra MAIC-sammenligningen.

Fagudvalget har på denne baggrund valgt at se bort fra ansøgers MAIC-analyse, da den dels medfører en betydelig reduktion af en i forvejen meget lille populationsstørrelse, og der mindst er én væsentlig parameter (ventilationsstøtte), som der ikke er taget højde for.

#### **5.1.3 Evidensens kvalitet**

Da vurderingen af risdiplam er baseret på data fra ukontrollerede studier, kan Medicinrådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen.

Medicinrådet har tidligere vurderet risiko for bias i det randomiserede studie af nusinersen som 'lav' (se Baggrund for Medicinrådet anbefaling af nusinersen).



På denne baggrund er evidenskvaliteten meget lav.

#### **5.1.4 Effektestimater og kategorier**

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.

Værdien af risdiplam sammenlignet med nusinersen kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder, da der er tale om et sparsomt datagrundlag fra to ukontrollerede studier af risdiplam.



**Tabel 5. Resultater for klinisk spørgsmål 1. Risdiplam vs. nusinersen for patienter med SMA type 1**

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Overlevelse	Andel pt. i live (5 %-point)	Kritisk	██████████	Ikke kategoriseres	██████████	Ikke kategoriseres	Ikke kategoriseres
Kombineret mortalitet eller permanent ventilationsbehandling	Andel pt., som er døde eller anvender respirator > 16 timer/døgn (15 %-point)	Kritisk	██████████	Ikke kategoriseres	██████████	Ikke kategoriseres	Ikke kategoriseres
Permanent ventilationsbehandling	Andel pt., som ikke anvender respirator > 16 timer/døgn (10 %-point)	Vigtigt	██████████	Ikke kategoriseres	Ikke beregnet	Ikke kategoriseres	Ikke kategoriseres
Motoriske milepæle (12 måneder)	Andel respondere på CHOP-INTEND (20 %-point)	Kritisk	██████████	Ikke kategoriseres	██████████	Ikke kategoriseres	Ikke kategoriseres
	Andel pt., der sidder iht. HINE-definition (10 %-point)	Vigtigt	██████████		██████████		
	Andel pt., der står eller går uden støtte (narrativt)	Vigtigt	Deskriptivt		██████████		
Alvorlige uønskede hændelser	Andel pt., som oplever mindst én hændelse (10 %-point)	Vigtigt	██████ %-point	Ikke kategoriseres	██████████	Ikke kategoriseres	Ikke kategoriseres





Ophør pga.  
bivirkninger

Andel pt., som ophører  
behandlingen pga.  
bivirkninger (10 %-point)

Vigtigt

█ %-point

Ikke kategoriseres

█

Ikke kategoriseres

Ikke kategoriseres

### Konklusion

#### Samlet kategori for lægemidlets værdi

Kan ikke kategoriseres.

Fagudvalget vurderer, at risidiplam er ligeværdigt med nusinersen baseret på en samlet vurdering af effekt og bivirkninger. Datagrundlag er dog for usikkert til, at værdien kan kategoriseres ved brug af Medicinrådets metoder.

#### Kvalitet af den samlede evidens

Meget lav - nye studier vil med høj sandsynlighed ændre effektestimaterne.

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.



### Overlevelse

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

- I risdiplamgruppen døde [redacted] efter 12 måneders opfølgning.
- I nusinersengruppen døde 13 af de 80 patienter (16,3 %) efter 13 måneders opfølgning.

Den relative forskel er ikke signifikant [redacted]. Den absolutte forskel [redacted] overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point.

Fagudvalget vurderer, at risdiplam har mindst lige så god effekt som nusinersen på overlevelse, men vurderingen er baseret på et sparsomt datagrundlag.

### Kombineret mortalitet eller permanent ventilationsbehandling

Effektmålet kombineret mortalitet eller permanent ventilationsbehandling er kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne.

- I risdiplamgruppen var [redacted] enten døde eller i permanent ventilationsbehandling efter 12 måneder.
- I nusinersengruppen var det 31 af de 80 patienter (38,8 %) efter 13 måneder.

Den relative forskel er signifikant [redacted]. Den absolutte forskel [redacted] overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 15 %-point.

Usikkerheden kan dog være større, end de angivne konfidensintervaller angiver, da datagrundlaget for de to lægemidler ikke er helt sammenligneligt.

Fagudvalget vurderer, at risdiplam har mindst lige så god effekt som nusinersen på det kombinerede effektmål død eller permanent ventilationsbehandling, men vurderingen er baseret på et sparsomt datagrundlag.

### Permanent ventilationsbehandling

Effektmålet permanent ventilationsbehandling er vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det betyder, at patienten er afhængig af en respirator i mindst 16 timer i døgnet, fordi kraften i de muskler, der er nødvendige, for at patienten kan trække vejret, er svært nedsat. Samtidig er patienten mere modtagelig over for lungeinfektioner.

- I risdiplamgruppen var [redacted] i permanent ventilationsbehandling efter 12 måneder.
- I nusinersengruppen var det 18 af de 80 patienter (22,5 %) efter 13 måneder.

Ansøger har ikke beregnet de relative forskelle. Forskellen på [redacted] overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point til fordel for risdiplam.



Fagudvalget vurderer, at risdiplam har mindst lige så god effekt som nusinersen på effektmålet permanent ventilationsbehandling, men vurderingen er baseret på et sparsomt datagrundlag.

### **Motoriske milepæle**

Motoriske milepæle omfatter:

- 1) CHOP-INTEND respondere (kritisk)
- 2) Evnen til at sidde uden støtte (vigtigt)
- 3) Evnen til at stå eller gå uden støtte (vigtigt).

### CHOP-INTEND

CHOP-INTEND respondere (kritisk) er defineret som patienter, der opnår min. 4 point stigning på en skala, hvor max score er 64 point. Den indeholder 16 aktiviteter, som har relevans for alder før sidde-stadiet. Hver aktivitet scores fra 0-4 point. Fagudvalget har defineret, at den mindste klinisk relevante forskel i andel respondere er 20 %.

- I risdiplamgruppen opnåede [redacted] respons på CHOP-INTEND. Dette tal var det samme ved både 6 og 12 måneder.
- I nusinersengruppen opnåede 52 af 73 patienter (71 %) respons. Tidspunktet for sidste måling varierede fra ca. 6, 10 og 13 måneder pga. tidlig afslutning af studiet.

Den relative forskel er ikke signifikant ([redacted]). Den absolutte forskel [redacted], overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 20 %-point.

Fagudvalget bemærker, at patienterne i risdiplamgruppen i gennemsnit havde en ca. 4 point lavere CHOP-INTEND- score ved baseline, hvilket potentielt kan have underestimeret resultatet for risdiplam.

Fagudvalget vurderer, at risdiplam har mindst lige så god effekt som nusinersen på CHOP-INTEND, men vurderingen er baseret på et sparsomt datagrundlag.

### Evne til at sidde uden støtte

Evnen til at sidde uden støtte er meget afhængig af barnets alder på opfølgningstidspunktet. Ifølge WHO er 99 % percentilen 9,2 måneder for raske børn. Børnene var i gennemsnit ca. 3 måneder ved baseline og vil, uanset behandling, ikke opnå lige så hurtig evne til at sidde som raske børn. Forskelle i opfølgningstiden (6 eller 12 måneder) kan derfor få stor betydning for sammenligningen af resultaterne.

Der findes flere metoder/redskaber til at opgøre effekten, hvilket kan give forskellige resultater. Her er effektmålet for begge lægemidler, vurderet med HINE 2, patienter, der opnår *stabel sit eller pivot*, iht. den definition, der blev anvendt i ENDEAR-studiet af nusinersen.



- I risdiplamgruppen opnåede [redacted] evnen til at sidde uden støtte efter 6 måneder målt med HINE-2 (*stable sit eller pivot*).
- Efter 12 måneder var tallet for risdiplam steget til [redacted].
- I nusinersengruppen opnåede 6 af de 73 patienter (8 %) evnen til at sidde uden støtte baseret på sidste måling, som i praksis var efter hhv. 6, 10 eller 13 måneder, afhængig af hvor længe patienterne var blevet fulgt, inden studiet blev afbrudt.

Den relative forskel mellem risdiplamdata for 6 måneder er ikke signifikant forskellig fra nusinersen [redacted]. Den absolutte forskel [redacted] overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Tallet kan dog være understimeret for risdiplam, da nogle af patienterne i nusinersengruppen blev fulgt længere end 6 måneder.

Sammenholdt med 12 måneders data for risdiplam ([redacted]) stiger forskellen mellem risdiplam og nusinersen til [redacted]. Dette tal risikerer til gengæld at overestimere effekten for risdiplam ift. nusinersen, da flere patienter kan sidde selv, alene fordi de nu er blevet ældre.

Fagudvalget vurderer, at risdiplam har mindst lige så god effekt som nusinersen på børnenes evne til at sidde uden støtte, men vurderingen er baseret på et sparsomt datagrundlag.

#### Stå eller gå uden støtte

Medicinrådet har vurderet, at dette effektmål kun beskrives deskriptivt, idet vi forventer at det vil være et meget lille antal patienter, der kan stå eller gå uden støtte efter 1 års opfølgning. Herudover har Medicinrådet bedt om data ved 2 års opfølgning.

- I risdiplamgruppen kunne [redacted] stå med støtte efter 6 måneder. [redacted] patienter kunne stå med støtte efter 12 måneder, og den ene kunne også gå med støtte. Efter 24 måneder kunne 8 børn stå med støtte og to børn gå med støtte. Ingen børn kunne på det tidspunkt gå uden støtte.
- I nusinersengruppen kunne et barn stå med støtte efter 6 måneder, ved afslutning af ENDEAR-studiet. Ingen børn kunne gå.

Det er således få børn, der opnår evnen til at stå eller gå med støtte, men man kan ikke på denne baggrund udtale sig om forskellen mellem lægemidler. Ingen børn opnåede evnen til at gå uden støtte inden for 2 år.

#### **Alvorlige uønskede hændelser (SAE)**

Effektmålet alvorlige uønskede hændelser er vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi de alle er alvorlige hændelser, som ikke nødvendigvis er relateret til behandlingen.

- I risdiplamgruppen oplevede [redacted] mindst en SAE inden for 12 måneder.
- For nusinersengruppen er antal patienter, der oplevede mindst en SAE opgivet for den fulde ITT-population til 61 ud af 80 patienter (76 %).



Den relative forskel er statistisk signifikant [REDACTED]. Den absolutte forskel [REDACTED] overstiger også den mindste klinisk relevante forskel på 10 % til fordel for risdiplam.

Fagudvalget vurderer, at risdiplam resulterer i færre SAE end nusinersen. Der er her typiske tale om SAE såsom pneumoni/ luftvejsinfektioner og respirationssvigt, som kan være relateret til selve sygdommen. Endvidere er vurderingen baseret på et sparsomt datagrundlag.

En oversigt over typen af de hyppigste ikke- alvorlige hændelser kan ses i afsnit 6.

#### **Ophør pga. bivirkninger**

Effekt målet ophør pga. bivirkninger er vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi patienter i behandling med nusinersen kan opleve ikke- alvorlige men generende bivirkninger, hvor det kan blive aktuelt at ophøre eller skifte til anden behandling.

- I risdiplamgruppen havde [REDACTED] ophørt behandlingen pga. bivirkninger efter 12 måneder.
- I nusinersengruppen ophørte 13 ud af 80 (16 %) i ITT-populationen behandlingen pga. bivirkninger.

Den relative forskel er ikke signifikant [REDACTED]. Den absolutte forskel [REDACTED] overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point.

For nusinersen var der typisk tale om respirationssvigt og få tilfælde relateret til den intratekale behandlingsprocedure. Det har ikke været muligt at finde information i EPAR'en, om hvilken type af bivirkninger som specifikt ledte til behandlingsophør hos patienterne i risdiplamgruppen. Gastrointestinale bivirkninger er hyppige, men det er uvidt, om det reelt medførte ophør med behandlingen med risdiplam.

En oversigt over typen af de hyppigste ikke- alvorlige hændelser kan ses i afsnit 6.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk relevant forskel mellem risdiplam og nusinersen, med hensyn til hvor mange der ophører behandlingen pga. bivirkninger.

#### **5.1.5 Fagudvalgets konklusion**

Værdien af risdiplam sammenlignet med nusinersen til behandling af patienter med SMA type 1, kan ikke kategoriseres med Medicinrådet metoder, da datagrundlaget er sparsomt.

Fagudvalget vurderer, at risdiplam er ligeværdigt med nusinersen til behandling af patienter med SMA type 1, baseret på en samlet vurdering af effekt og bivirkninger.

For flere effektmål overstiger punkttestimatet Medicinrådets grænse for mindste klinisk relevante forskel til fordel for risdiplam, og ingen effektestimater trækker i negativ retning.



Der kan dog være andre forskelle mellem de to lægemidler, som er relevante at tage i betragtning ved valg af lægemiddel. Disse bliver gennemgået i afsnit 6.

## 5.2 Ikke-gående SMA type 2 og 3 (sitters) i alderen 2-11 år

Hvilken værdi har risdiplam sammenlignet med nusinersen for ikke-gående patienter med SMA type 2 og 3 i alderen 2-11 år?

### 5.2.1 Litteratur

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

Ansøgningen baserer sig på de to randomiserede studier (SUNFISH og CHERISH), der er angivet i protokollen. Data fra SUNFISH-studiet af risdiplam er endnu ikke publiceret, men fremgår af EMAs EPAR [7], FDAs clinical review [8] samt to kongrespostere [9,10]. De fleste af de subgruppedata for risdiplam, som Medicinrådet har bedt om, er *data-on-file*, der anvendes i overensstemmelse med Medicinrådets kriteriepapir for brug af upublicerede data.

**Tabel 6. Oversigt over studier**

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Intervention
EMAs EPAR Evrysdi [7]	RCT	SUNFISH del 2/ NCT02908685	Risdiplam
FDAs clinical review [8]			
Mercuri 2020 [9]			
Oscoui 2021 [10]			
Mercuri 2018 [11]	RCT	CHERISH/NCT02292537	Nusinersen

#### SUNFISH del 2

SUNFISH del 2 er et dobbeltblindet placebokontrolleret RCT, som inkluderede i alt 180 patienter med SMA type 2 eller ikke-gående (nonambulante) patienter med type 3 i alderen 2-25 år. Opfølgningstiden er 2 år. Randomiseringen blev stratificeret for aldersgrupperne 2-5 år, 6-11 år, 12-17 år og 18-25 år med henblik på at inkludere minimum 45 patienter i hver aldersgruppe. Dog ikke mere end 30 patienter i aldersgruppen 18-25 år [7]. I dette kliniske spørgsmål indgår data for subpopulationen af 112 børn i alderen 2-11 år.



Inklusionskriterier var en RULM-indgangsscore  $\geq 2$  (kan løfte en eller begge hænder op til munden). Herudover skulle patienterne kunne sidde selvstændigt.

Eksklusionskriterier var aktuel eller tidligere behandling med en SMN2-målet behandling, invasiv ventilationsbehandling eller tracheostomi eller kirurgi for skoliose eller hoftefiksering gennemført inden for det sidste år eller planlagt inden for de næste 18 måneder.

Det primære effektmål var ændring i MFM32-score efter 12 måneder. Ændring i HFSME- og RULM-score var sekundære effektmål [7].

### CHERISH

CHERISH er ligeledes et dobbeltblindet RCT, hvor der i kontrolgruppen blev anvendt såkaldt sham-kontrol. Studiet inkluderede i alt 126 børn i alderen 2-12 år med 'senere debut af SMA'. De kliniske karakteristika for de inkluderede patienter svarede i praksis til klassifikationen af SMA type 2 (jf. tabel 1). Enkelte patienter havde dog symptomdebut i alderen mellem 18 og 20 måneder (grænsen jf. tabel 1 er 18 måneder). Opfølgningstiden er ca. 15 måneder.

Yderligere inklusionskriterier var HSFME mellem 10 og 54. Eksklusionskriterier var svær skoliose, behov for ventilationsstøtte mere end 6 timer per døgn eller sonde.

Det primære effektmål var ændring i HSMFE-score efter 15 måneder. Ændring i RULM-score var et sekundært effektmål [11].

Tabel 7 viser baselinekarakteristika for SUNFISH-subgruppen med alder 2-11 år samt den fulde population fra CHERISH.

**Tabel 7. Baselinekarakteristika: for aldersgruppen 2-11 år**

	SUNFISH del 2 (2-11 år) <i>data-on-file</i>		CHERISH [11]	
	risdiplam	placebo	nusinersen	sham-kontrol
Antal patienter	76	36	84	42
Totalpopulation (andel %)	120 (63 %)	60 (60 %)	84 (100 %)	42 (100 %)
Alder 2-5 år	37	18	70	36
Alder 6-11 år	39	18	14	6
Alder ved screening, år median (range)	6,0 (2-11)	5,5 (2-10)	4,0 (2-9)	3,0 (2-7)



	SUNFISH del 2 (2-11 år) <i>data-on-file</i>		CHERISH [11]	
	risdiplam	placebo	nusinersen	sham-kontrol
Alder ved symptomdebut, mdr. median (range)	12,3 (1-38)	12,2 (6-84)	10,0 (6-20)	11,0 (6-20)
Sygdomsvarighed ved 1. dosis, mdr. median (range)	54,1 (5-130)	50,1 (0-107)	39,0 (8-94)	30,2 (10-80)
HFMSE-score, gennemsnit (SD)	18,5 (12,3)	20,4 (11,6)	22,4 (8,3)	19,9 (7,2)
RULM-score, gennemsnit (SD)	19,0 (7,2)	20,9 (6,8)	19,4 (6,2)	18,4 (5,7)
SMA type 2	80%	78 %	100 %	100 %
SMA type 3	20 %	22 %		
2 SMN2-kopier (andel %)	3 %	3 %	7 %	10 %
3 SMN2-kopier (andel %)	92 %	86 %	88 %	88 %
4 SMN2-kopier (andel %)	5 %	11 %	2 %	2 %
ikke kendt	0 %	0 %	2 %	0 %
Svær skoliose (kurvatur > 40 grader)	17 %	17 %	0 %	0 %

Alt i alt er subgruppen fra SUNFISH del 2-studiet i gennemsnit 2 år ældre, har ca. 14 måneder længere sygdomsvarighed end populationen fra CHERISH-studiet og inkluderer endvidere patienter med svær skoliose.

- Den ældste patient i SUNFISH var 11 år, mens den ældste i CHERISH var 9 år.
- 13 patienter (17 %) i risdiplamgruppen havde svær skoliose mod ingen i nusinersengruppen, da dette var eksklusionskriterium i CHERISH.
- Ca. 80 % af patienter i SUNFISH-subpopulationen har SMA type 2, og 20 % har non-ambulant SMA type 3, mens alle patienterne i CHERISH opfylder de kliniske kriterier for SMA type 2. Fagudvalget vurderer dog, at de inkluderede patienter med SMA type 3 funktionelt svarer til SMA type 2, da de har mistet gangfunktionen.





- En større del af patienterne i SUNFISH har 4 SMN2-kopier, mens flere i CHERISH (7 %) har 2 SMN2-kopier, som typisk fører til udvikling af SMA type 1.
- Patienterne i SUNFISH har lavere funktionsniveau målt på HFSME.
- Der er ikke forskel i RULM-score, som her er det kritiske effektmål for vurdering af effekten i denne population.

Forskellene mellem de aktive studiearme går dog i de fleste tilfælde igen i kontrolgrupperne, hvorfor det er muligt at tage højde for en del af forskellene ved en indirekte sammenligning via den fælles komparator (kontrolgrupperne).

Fagudvalget bemærker dog, at forskellen i HFSME-score ved baseline mellem risdiplam og nusinersen (forskel 3,9 point) ikke går igen i kontrolgrupperne, da disse ikke er forskellige mellem studierne.

RULM-score er ikke væsentlig forskelligt mellem risdiplam og nusinersenarmene (0,4 point), men der er en forskel mellem kontrolgrupperne på 2,5 point, hvilket kan få betydning ved den indirekte sammenligning via kontrolgrupperne.

Ansøger har ikke angivet baselinekarakteristika i ansøgningen for subgrupperne med alder 2-5 år og 6-11 år, da det ikke har været muligt at få oplyst disse for nusinersen. Medicinrådet har, på forespørgsel, den 10. august 2021 modtaget baselinedata for risdiplam for de to aldersgrupper. Udover forskel i alder havde patienterne i aldersgruppen 2-5 år kortere sygdomsvarighed ved 1. dosis (40 vs. 96 måneder), lavere RULM-score (18 vs. 20 point) sammenlignet med aldersgruppen 6-11 år. Ingen i aldersgruppen 2-5 år havde svær skoliose mod 33 % i aldersgruppen 6-11 år. Andelen af patienter med SMA type 3 i de to aldersgrupper var hhv. 11 og 28 % [*data-on file*].

### 5.2.2 Databehandling og analyse

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

Medicinrådet har i protokollen bedt om data for børn i aldersgruppen 2-11 år fra SUNFISH del 2 med henblik på at foretage en indirekte statistisk sammenligning med den fulde population fra CHERISH (2-12 år) via den fælles komparator. Ansøger har iht. protokollen udført en Buchers analyse, som inkluderer alle patienter.

Ansøger har, som anvist i protokollen, også leveret data for aldersgrupperne 2-5 år og 6-11 år. Der er dog ikke oplysninger om baselinekarakteristika til at vurdere, om aldersgrupperne er sammenlignelige imellem lægemidlerne. Medicinrådet ser derfor bort fra de konfidensintervaller, som ansøger har angivet for de to subpopulationer.

Ansøger har herudover udført en MAIC-analyse med det formål at korrigere for forskelle i baselinekarakteristika mellem de to studier. I praksis ekskluderer ansøger de patienter fra SUNFISH del 2, som ikke opfylder følgende tre kriterier:

- Alder ved screening under 9 år (ældste barn inkluderet i CHERISH var 9 år)
- Ingen svær skoliose ved baseline (eksklusionskriterium i CHERISH)
- HFSME baseline-score < 10 (eksklusionskriterium i CHERISH).



Det medfører i praksis en reduktion af risidiplamgruppen med 41 ud af de i alt 112 patienter i aldersgruppen 2-11 år svarende til, at en tredjedel af patienterne ekskluderes fra analysen (tilbage er 71 patienter).

De fleste af de 41 patienter opfyldte mere end et kriterium for eksklusion. 7 patienter blev alene ekskluderet pga. alder, og 13 patienter blev ekskluderet alene pga. HFSME baseline < 10.

Hos små børn ses et tæt tidsmæssigt sammenfald mellem alder og sygdomsvarighed, og deraf sammenhæng mellem alder og effekt. Der er dog ikke dokumenteret en sammenhæng mellem alder og effekt hos ældre børn med SMA type 3, hvor sygdommen kan debutere over en længere årrække. Fagudvalget finder det derfor problematisk, at ansøger ekskluderer 7 patienter fra MAIC-analysen alene pga. af en marginal aldersforskel, som ikke har dokumenteret sammenhæng med effekten.

Ansøger har ikke taget højde for, at SMA type 2 progredierer hurtigst i en tidlig alder, mens patienter med type 3 progredierer i en senere alder. Ansøger har ikke angivet baselinekarakteristika for dette forhold i den reducerede patientgruppe, og det er derfor ikke muligt at se, hvordan forholdet imellem patienter med SMA type 2 og 3 ændrer sig efterfølgende.

På denne baggrund vil Medicinrådet anvende resultaterne af den indirekte sammenligning (Buchers analyse) som hovedresultat med de nævnte forbehold, at resultaterne i kontrolgrupperne for nogle effektmål er ens og for andre effektmål er forskellige. Ansøgers MAIC-analyse vil blive anvendt som supplerende information.

### 5.2.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

Risiko for bias i SUNFISH del 2 i aldersgruppen 2-11 år er med forbehold for, at HMSME ved baseline er lavere i risidiplamgruppen ift. placebogruppen (se bilag 1). Risiko for bias i CHERISH er med forbehold for, at patienterne i nusinersengruppen havde en højere HFMSE-score ved baseline end placebogruppen. Da forbeholdene samlet set medfører en mulig risiko for hhv. at underestimere effekten af risidiplam og overestimere effekten af nusinersen, har fagudvalget nedgraderet evidensen med ét niveau pga. risiko for bias.

Herudover har fagudvalget nedgraderet yderligere ét niveau pga. den indirekte sammenligning mellem nusinersen og risidiplam, da det ikke har været muligt at tage tilstrækkelig højde for alle relevante forskelle mellem de to studier.

Følsomhedsanalyserne ændrer dog ikke konklusionerne, hvorfor der kun nedgraderes med ét niveau for dette domæne. Evidensen for 'alvorlige hændelser', der er et vigtigt effektmål, nedgraderes yderligere ét niveau pga. upræcist estimat.

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



Evidensen for subgrupperne med alder 2-5 år og 6-11 år er ikke vurderet systematisk, men må anses som værende af lavere kvalitet pga. manglende oplysninger om baselinekarakteristika og mindre *sample size* med deraf mere upræcise effektestimater.

#### **5.2.4 Effektestimater og kategorier**

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 2.



**Table 8. Results for clinical question 2. Risdiplam vs. nusinersen for patients with SMA type 2 and 3 (without motor function) in the age 2-11 years**

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
HFMSE	Forskel i point (3 point)	Vigtigt	██████████ ██████	ingen	-	-	Ingen
RULM	Forskel i point (2 point)	kritisk	██████████ ██████	ingen	-	-	ingen
Alvorlige uønskede hændelser	Andel pt., som oplever mindst én hændelse (10 %-point)	Vigtigt	██████████ ██████) %-point	ingen	██████████ ██████	ingen	ingen
Ophør pga. bivirkninger	Andel pt., som ophører behandlingen pga. bivirkninger (10 %-point)	Vigtigt	0	ingen	-	ingen	ingen
Livskvalitet	Point (5 point eller 0,5 SD) (angivet som EQ-5D-5L)	Kritisk	██████████ ██████*	ingen	-	-	ingen

### Konklusion

#### Samlet kategori for lægemidlets værdi

Ingen dokumenteret merværdi for risdiplam sammenlignet med nusinersen.

Fagudvalget vurderer, at risdiplam er et ligeværdigt behandlingsalternativ sammenlignet med nusinersen på baggrund af data for effekt og bivirkninger.

#### Kvalitet af den samlede evidens

Lav - nye studier kan med høj sandsynlighed ændre effektestimaterne.



CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.

\*Data for livskvalitet er her angivet ift. placebo, da der ikke er data, der muliggør en komparativ analyse ift. nusinersen.



### Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFME)

Effektmålet Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFME) anvendes i begge studier og kan derfor bruges til at sammenligne forskellen mellem risdiplam og nusinersen. Når effektmålet er defineret som vigtigt og ikke kritisk, skyldes det, at skalaen er mindre følsom for ændringer i arm- og håndfunktion, som har stor betydning hos patienter uden gangfunktion.

- For risdiplam steg HFSME med [redacted] med placebo efter 12 måneder (forskul [redacted]).
- For nusinersen steg HFSME med 3,9 point ift. et fald på -1,0 point i kontrolgruppen efter 15 måneder (forskul 4,9 point).

Den indirekte statistiske sammenligning (Buchers analyse) viser en signifikant absolut forskel mellem risdiplam og nusinersen på [redacted]. Den overstiger dog ikke den mindste klinisk relevante forskel på 3 point.

Resultatet af ansøgers MAIC-analyse er statistisk signifikant [redacted] men da forskellen også her er under 3 point, ændrer det ikke konklusionen.

Fagudvalget bemærker, at effekten af risdiplam og nusinersen ift. placebo kan være hhv. under- og overestimeret (jf. afsnit 5.2.3), da patienterne i risdiplamgruppen havde en lavere HFME-score ved baseline ift. placebo. Omvendt havde patienterne i nusinersengruppen en højere HFME-score ved baseline end shamkontrolgruppen. MAIC-analysen, som ekskluderer alle patienter med HFSME < 10, ændrer dog ikke væsentligt ved resultatet.

#### Aldersgruppen 2-5 år

- Effekten for risdiplam vs. placebo var [redacted].
- Effekten for nusinersen vs. placebo var [redacted].

Forskellen for risdiplam ift. nusinersen på [redacted] overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 3 point.

Der er ikke baselinekarakteristika for nusinersen for denne aldersgruppe. Fagudvalget kan derfor ikke vurdere, om forskellen er reel.

For risdiplam oplyser ansøger, at ingen i aldersgruppen 2-5 år havde skoliose, men at 9 af de 55 patienter (16 %) havde en baseline HFME under 10 point. Resultatet af analysen, hvor patienter med HFME<10 er ekskluderet, ændrer dog ikke konklusionen.

#### Aldersgruppen 6-11 år

- Effekten for risdiplam vs. placebo var [redacted].
- Effekten for nusinersen vs. placebo var [redacted].



Forskellen mellem risdiplom og nusinersen på [REDACTED] er dermed hverken statistisk signifikant eller over Medicinrådets grænse for klinisk relevans. Resultatet af analysen, hvor patienter med HFMSE<10, svær skoliose eller alder over 9 år er ekskluderet, ændrer ikke konklusionen.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk relevant forskel mellem risdiplom og nusinersen i effekt på HFMSE i aldersgruppen 2-11 år. Heller ikke inden for subgrupperne 2-5 år og 6-11 år.

#### Risdiplom ift. placebo

Fagudvalget bemærker, at effekten af risdiplom på HFMSE ikke adskiller sig statistisk signifikant fra placebo i hverken den fulde SUNFISH-population eller specifikt i aldersgrupperne 2-11 år, 2-5 år og 6-11 år.

#### **Revised Upper Limb Module (RULM)**

Effekt målet *Revised Upper Limb Module* (RULM) er defineret som kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi RULM er egnet til at måle finmotoriske ændringer og evne til at klare dagligdags aktiviteter hos personer uden gangfunktion.

- For risdiplom steg RULM med [REDACTED] ift. placebo efter 12 måneder (forskul [REDACTED]).
- For nusinersen steg RULM med 4,2 point ift. 0,5 point i kontrolgruppen efter 15 måneder (forskul 3,7 point).

Den indirekte statistiske sammenligning viser en forskel mellem risdiplom og nusinersen på [REDACTED] hvilket hverken er statistisk signifikant eller over Medicinrådets grænse for klinisk relevans, da forskellen er under 2 point.

Resultatet af MAIC-analysen er [REDACTED] og ændrer ikke konklusionen.

#### Aldersgruppen 2-5 år

- Effekten for risdiplom ift. placebo er af ansøger oplyst til [REDACTED] Tal fra FDA's gennemgang viser en signifikant effekt ift. placebo på 3,41 (1,55; 5,26, n = 55) [8].
- Effekten for nusinersen ift. placebo er af ansøger oplyst til [REDACTED].

Forskellen mellem risdiplom og nusinersen på [REDACTED]) er hverken statistisk signifikant eller over Medicinrådets grænse for klinisk relevans for aldersgruppen 2-5 år. Resultatet af ansøgers analyse, hvor patienter med HFMSE<10 er ekskluderet, ændrer ikke konklusionen.

#### Aldersgruppen 6-11 år

- Effekten for risdiplom ift. placebo er af ansøger oplyst til [REDACTED] Tal fra FDA's gennemgang viser en ikke-signifikant forskul ift. placebo på 1,07 (-0,81; 2,94 (n = 57) [8].



- Effekten for nusinersen ift. placebo var [REDACTED].

Forskellen mellem risdiplam og nusinersen på [REDACTED] er hverken statistisk signifikant eller over Medicinrådets grænse for klinisk relevans. Resultatet af ansøgers analyse, hvor patienter med HFMSE<10, svær skoliose eller alder over 9 år er ekskluderet, ændrer ikke konklusionen.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er forskel mellem risdiplam og nusinersen i effekt på RULM i aldersgruppen 2-11 år, samt at effekten heller ikke ser ud til at være forskellig mellem lægemidlerne i subgrupperne 2-5 år og 6-11 år.

#### Risdiplam ift. placebo

Fagudvalget bemærker, at effekten af risdiplam i aldersgruppen 2-5 år var både statistisk signifikant og oversteg Medicinrådets grænse for klinisk relevans ift. placebo [8].

I aldersgruppen 6-11 år var effekten af risdiplam hverken statistisk signifikant eller oversteg Medicinrådets grænse for klinisk relevans ift. placebo [8].

Forklaringen kan være andre forskelle i baselinekarakteristika udover alder, da der var stor forskel på sygdomsvarighed og andel patienter med svær skoliose. Endvidere var andelen af patienter med SMA type 3 og RULM-score lavere i aldersgruppen 2-5 år sammenlignet med aldersgruppen 6-11 år (jf. afsnit 5.2.1).

#### **Alvorlige uønskede hændelser (SAE)**

- For risdiplam forekom mindst en SAE hos [REDACTED] af børnene i aldersgruppen 2-11 år, hvilket ikke var forskelligt fra placebo ([REDACTED]).
- For nusinersen blev mindst en SAE rapporteret hos 17 % mod 29 % i kontrolgruppen.

Den relative forskel mellem risdiplam ift. nusinersen er ikke signifikant [REDACTED]. Den absolutte forskel ([REDACTED]) %-point overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point.

Typen af SAE er ikke specifikt opgjort for de 2-11 årige, men data for den fulde SUNFISH-population viser, at der typisk er tale om pneumoni eller andre luftvejsinfektioner, der kan være relateret til selve sygdommen [7].

Frekvensen af SAE ved behandling med risdiplam synes højere i aldersgruppen 2-5 år [REDACTED] %-point end i aldersgruppen 6-11 år ([REDACTED]). Frekvensen i placebogrupperne var ens for de to aldersgrupper [REDACTED] vs. [REDACTED]). Der er ikke tal for nusinersen for SAE hos disse subgrupper.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er forskel mellem risdiplam og nusinersen i hyppigheden af SAE.

#### **Ophør pga. bivirkninger**

Der var intet behandlingsophør pga. bivirkninger i nogle af studierne [7,11].





Fagudvalget har endnu ingen klinisk erfaring med risdiplam, men på baggrund af den kliniske erfaring med nusinersen er der meget få patienter, om nogen, der er ophørt med denne behandling pga. bivirkninger.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er forskel mellem risdiplam og nusinersen, på hvor mange der ophører behandlingen pga. bivirkninger i aldersgruppen 2-11 år.

### **Livskvalitet**

Effekt målet livskvalitet er kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da målet med at bedre patienternes funktionsniveau i sidste ende er, at patienterne opnår bedre livskvalitet. Herunder, at bivirkninger af behandlingen balanceres ift. effekten ift. den samlede livskvalitet for patienten.

Livskvaliteten for risdiplam hos aldersgruppen 2-11 år er målt med EQ-5D-5L rapporteret af forældre eller omsorgsperson. Der var ingen ændring fra baseline til 12 måneder for hverken risdiplam- eller placebogruppen og derfor heller ingen forskel mellem risdiplam og placebo [redacted].

Ansøger har ikke leveret data for nusinersen, da der, ifølge ansøger, ikke er data tilgængelige. Medicinrådet har tidligere modtaget *data-on-file*, men de er fortrolige. En kongresposter fra 2019 indeholder data for forælderreporteret livskvalitet målt med redskabet *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL). Data for samlet livskvalitet viser et gennemsnitlig lille fald (< 1 point) i nusinersengruppen, mens shamkontrolgruppen falder ca. 6 point (aflæst på figur). Det medfører en forskel på 5,0 (0,7; 9,3) point for nusinersen ift. placebo [12].

Data for sygdomsspecifik livskvalitet af risdiplam ift. placebo foreligger ikke specifikt for aldersgruppen 2-12 år, men foreligger for den fulde studiepopulation i alderen 2-25 år og 12-25 år (se afsnit 5.3.4).

Fagudvalget kan ikke på det foreliggende datagrundlag vurdere, om der er forskel i livskvalitet mellem de to lægemidler.

Fagudvalget bemærker, at risdiplam ikke er vist at medføre bedre livskvalitet ift. placebo målt som generisk livskvalitet.

### **5.2.5 Fagudvalgets konklusion**

I henhold til Medicinrådets metoder har risdiplam ingen dokumenteret merværdi sammenlignet med nusinersen for patienter med SMA type 2 og 3 i aldersgruppen 2-11 år, som ikke har gangfunktion.

Fagudvalget vurderer, at risdiplam er ligeværdigt med nusinersen for patienter med SMA type 2 og 3 i aldersgruppen 2-11 år, som ikke har gangfunktion. Dette er baseret på en samlet vurdering af effekt og bivirkninger.

For alle effektmål gælder, at ingen af punktestimaterne for forskellen mellem risdiplam og nusinersen overstiger den af Medicinrådet definerede mindste klinisk relevante forskel.



Der kan dog være andre forskelle mellem de to lægemidler, som er relevante at tage i betragtning ved valg af lægemiddel. Disse bliver gennemgået i afsnit 6.

Fagudvalget bemærker yderligere, at effekten på det kritiske effektmål RULM-score var signifikant og oversteg Medicinrådets grænse for klinisk relevans ift. placebo for aldersgruppen 2-5 år (der i dag tilbydes behandling med nusinersen), men ikke for aldersgruppen 6-11 år, som ikke aktuelt bliver tilbudt nusinersen som standardbehandling i Danmark. Tilsvarende resultater blev i øvrigt også set på studiets primære effektmål MFM-32 (se s. 37).

Der er således ikke data, der dokumenterer effekten af risdiplam i aldersgruppen 6-11 år. Opfølgningstiden i SUNFISH-studiet var relativt kort (12 måneder), Det er uvist, om effekt på RULM ville adskille sig fra placebo efter længere behandlingstid.

### 5.3 Ikke-gående SMA type 2 og 3 (sitters) i alderen 12-25 år

Hvilken værdi har risdiplam sammenlignet med placebo for patienter i alderen 12-25 år, som har SMA type 2 eller SMA type 3, og har mistet gangfunktionen?

#### 5.3.1 Litteratur

Ansøgningen baserer sig på ikke-publicerede data for aldersgruppen 12-25 år, som indgik i SUNFISH del 2-studiet. Denne aldersgruppe udgør ca. en tredjedel af den fulde studiepopulation (studiet er tidligere beskrevet i afsnit 5.2.1). Medicinrådets vurdering af denne aldersgruppe er baseret på data fra en poster [9] samt fortrolige *data on-file*.

For beskrivelse af studiedesignet se klinisk spørgsmål 2, afsnit 5.2.1. Ansøger bemærker, at resultater for det primære endepunkt og flere nøgleendepunkter blev udforsket i subgrupperne, men at subgruppeanalyserne ikke er designet til/har tilstrækkelig statistisk styrke til at vise en forskel mellem risdiplam og placebo. Medicinrådet har derfor også angivet resultaterne for den fulde studiepopulation (2-25 år).

Opfølgningstiden i den randomiserede del af studiet er forholdsvis kort (12 måneder). Efter fagudvalget udarbejdede protokollen er der dog blevet præsenteret 2 års data for studiet [10]. Der er dog tale om ukontrollerede opfølgingsdata, da de patienter, som indgik i placebogruppen, efterfølgende blev tilbudt at skifte til risdiplam. Disse data vil derfor kun indgå som supplerende information.

Tabel 9 viser en oversigt over baselinekarakteristika for subgruppen af patienter i alderen 12-25 år.

**Tabel 9. Baselinekarakteristika for subgruppen i alderen 12-25 år i SUNFISH del 2 *data-on-file***

	Risdiplam	Placebo
Antal patienter	44	24
Fuld population (andel %)	120 (37 %)	60 (40 %)



	Risdiplam	Placebo
Alder ved screening, år median (range)	15,5 (12-25)	15,0 (12-24)
Alder ved symptomdebut, mdr. median (range)	12,8 (0-57)	14,9 (7-135)
Sygdomsvarighed ved 1. dosis, mdr. median (range)	168,9 (132-275)	171,5 (34-271)
HFMSE-score, gennemsnit (SD)	12,0 (11,9)	11,0 (10,7)
RULM-score, gennemsnit (SD)	20,5 (7,3)	19,9 (6,6)
SMA type 2	52 %	67 %
SMA type 3	48 %	33 %
3 SMN2-kopier (andel %)	84 %	79 %
4 SMN2-kopier (andel %)	14 %	17 %
Andet/ikke kendt	2 %	4 %
Svær skoliose (kurvatur > 40 grader)	48 %	71 %

Fagudvalget vurderer, at der er færre patienter med svær skoliose i risdiplamgruppen end i placebogruppen (48 vs. 71 %), hvilket muligvis kan medføre en overestimering af effekten af risdiplam ift. placebo. Dette forhold går igen i den fulde studiepopulation, om end forskellen er mindre (28 vs. 38 %).

Risdiplamgruppen indeholder også en lidt større andel af patienter med SMA type 3, men fagudvalget vurderer, at det ikke har afgørende betydning for sammenligningen. I den fulde studiepopulation var der ikke forskel. Øvrige baselinekarakteristika er sammenlignelige mellem risdiplam og placebo.

### 5.3.2 Databehandling og analyse

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

Data er opgjort som den absolutte forskel i antal point, som angivet i protokollen. Bivirkninger er opgjort som både absolut og relativ forskel for det dikotome effektmål



### 5.3.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

Medicinerådet har nedgraderet evidensen med ét niveau pga. forbehold for bias, da effekten af risdiplam kan være overestimeret ift. placebo pga. den skæve fordeling af patienter med skoliose, som ydermere er mere udtalt i aldersgruppen 12-25 år (se bilag 1).

De kritiske effektmål MFM-32, RULM og livskvalitet og de vigtige effektmål HMFSE og ophør pga. bivirkninger er nedgraderet med ét niveau for 'upræcist estimat', som følge af at der er få patienter i subgruppen med alder 12-25 år, særligt i placebogruppen.

Det vigtige effektmål 'alvorlige hændelser' er nedgraderet med to niveauer pga. upræcist estimat, da konfidensintervallet er meget bredt og omfatter værdier for både positive og negative konklusioner.

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

### 5.3.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 3.



**Tabel 10** Resultater for klinisk spørgsmål 3

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
HFMSE	Forskel i point (3 point)	Vigtigt	██████████ ██████	Ingen	-	Ingen	Ingen
RULM	Forskel i point (2 point)	Kritisk	██████████ ██████	Ingen	-	Ingen	Ingen
MFM-32	Forskel i point (3 point)	Kritisk	██████████ ██████	Ingen	-[Tekst]	Ingen	Ingen
Alvorlige uønskede hændelser	Andel pt., som oplever mindst én hændelse (10 %-point)	Vigtigt	██████████ ██████	Ingen	██████████ ██████	Ingen	Ingen
Ophør pga. bivirkninger	Andel pt., som ophører behandlingen pga. bivirkninger (10 %-point)	Vigtigt	0	Ingen	-	Ingen	Ingen
Livskvalitet	Point (5 point eller 0,5 SD)	Kritisk	██████████ ██████	Ingen	-	Ingen	Ingen
<b>Konklusion</b>							
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Ingen dokumenteret merværdi sammenlignet med placebo.					



**Kvalitet af den samlede evidens**

LAV – nye studier kan med høj sandsynlighed ændre konklusionen-

---

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.



### **HFMSE**

HFMSE-score ved 12 måneder i aldersgruppen 12-25 år var [redacted] for risdiplam vs. [redacted]. Forskellen mellem risdiplam og placebo var [redacted] og således hverken statistisk signifikant eller over grænsen klinisk relevans som defineret af Medicinrådet (< 3 point).

#### Data for den fulde studiepopulation (2-25 år)

Til sammenligning var forskellen i HFMSE i den fulde studiepopulation (alder 2-25 år) 0,58, hvilket hverken var statistisk signifikant eller oversteg den af Medicinrådet fastsatte grænse for klinisk relevans [9]. Opfølgingsdata viser en lille stigning i risdiplamgruppen (aflæst på figur < 1 point, n = 106) fra 1-2 år [10]. Det vides ikke, hvorvidt det skyldes en gennemsnitlig stigning blandt de tilbageværende patienter eller et frafald af de dårligste patienter. Der var en stigning i placebogruppen fra 8 til 12 måneder, men der er ikke data for det efterfølgende år.

### **RULM**

RULM-score var [redacted] for risdiplam og [redacted] for placebo. Forskellen mellem risdiplam og placebo var [redacted] og således hverken statistisk signifikant eller over Medicinrådets grænse for klinisk relevans (< 2 point).

#### Data for den fulde studiepopulation (2-25 år)

Til sammenligning var forskellen i den fulde studiepopulation (alder 2-25 år) 1,59, hvilket var statistisk signifikant, men også under de 2 point [9]. Opfølgingsdata viser en stigning i risdiplamgruppen (aflæst på figur < 1 point, n = 105) fra 1-2 år [10]. Der var stort set ingen ændring i placebogruppen de første 12 måneder, men der er ikke data efter 12 måneder.

Andelen af patienter med svær skoliose var lavere i risdiplamgruppen end i placebogruppen i både subgruppen og i den fulde population, hvilket muligvis kan medføre en overestimering af effekten.

### **Motor Function Measure scale (MFM-32)**

Effekt målet *Motor Function Measure scale* (MFM-32) er kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi skalaen er valideret til at måle funktionsændringer hos patienter  $\geq 6$  år med neuromuskulære sygdomme, herunder SMA type 2 og 3. Den omfatter tre domæner: domæne 1 måler 'forflytning i stående stilling', domæne 2 måler 'funktion i ekstremiteter tæt på kroppen' (skuldre, overarme, hofter) og domæne 3 måler 'funktion i ekstremiteter længere væk fra kroppen' (underarme, hænder, fødder). Endelig adskiller skalaen sig fra HFMSE ved at være mere sensitiv for ændringer i finmotorikken og dermed mere følsom for ændringer hos patienter uden gangfunktion.

MFM-32-score var [redacted] for risdiplamarmen og [redacted] for placebo. Forskellen mellem risdiplam og placebo



var [redacted] og således hverken statistisk signifikant eller over grænsen defineret af Medicinrådet for klinisk relevans (> 3 point).

#### Data for den fulde studiepopulation (2-25 år)

Til sammenligning var forskellen i den fulde studiepopulation (alder 2-25 år) 1,55, hvilket var statistisk signifikant, men også under de 3 point [9]. I aldersgruppen 2-5 år var forskellen til gengæld statistisk signifikant bedre end for placebo (3,03 CI; 0.71, 5.35), mens det samme ikke var tilfældet for aldersgruppen 6-11 år (1,58 CI; - 0.58, 3.74).

Opfølgingsdata viser ingen ændring i risdiplamgruppen (aflæst på figur < 1 point, n = 103) fra 1-2 år [10]. Der var stort set ingen ændring i placebogruppen de første 12 måneder, men der er ikke data efter 12 måneder.

Andelen af patienter med svær skoliose var lavere i risdiplamgruppen end i placebogruppen i både subgruppen og i den fulde population, hvilket muligvis kan medføre en overestimering af effekten.

#### **Alvorlige uønskede hændelser (SAE)**

Antal patienter, der oplevede mindst en SAE, var [redacted] for risdiplam og [redacted] for placebo. Den relative forskel var [redacted] og den absolutte forskel var [redacted] og således hverken statistisk signifikant eller over Medicinrådets grænse klinisk relevans (< 10 %-point) ift. placebo.

#### Data for den fulde studiepopulation (2-25 år)

Antallet af SAE i den samlede studiepopulation var 24 ud af 120 (20 %) for risdiplam og 11 ud af 60 (18 %) i placebogruppen og dermed heller ikke klinisk relevant forskellig [9]. Der er ikke oplysninger om det samlede antal SAE efter 24 måneder.

#### **Ophør pga. bivirkninger**

Der var ingen bivirkninger, der medførte ophør af behandlingen i hverken risdiplam- eller placebogruppen. Hverken i denne aldersgruppe fra 12-25 år eller i den samlede studiepopulation [9]. Der er ikke oplysninger herom efter 24 måneder.

#### **Livskvalitet**

Ansøger har rapporteret livskvalitetsdata målt med EQ-5D, der er et generisk redskab, der måler ikke-sygdomsspecifik livskvalitet. Det består af fem spørgsmål om sundhedsrelateret livskvalitet vedrørende gangfunktion, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter (fx arbejde, studie, husarbejde, familie, fritidsaktiviteter), smerter og ubehag samt angst og depression.

Forskellen ift. fra placebo i EQ-5D-5L [redacted] var ikke statistisk signifikant. Der var desuden ingen ændring ift. baseline i nogen af grupperne [redacted].

Data for det sygdomsspecifikke redskab *Spinal Muscular Atrophy Independence Scale* (SMAIS) foreligger fra en posterpræsentation for den fulde studiepopulation (n = 169), samt for aldersgruppen 12-25 år (n = 69). Det fremgår, at skalaen omfatter 22 items,





men da det oprindelige SMAIS-redskab omfatter 29 items, antager fagudvalget, at der må være tale om det videreudviklede redskab SMAIS-ULM (*upper limb module*), der omfatter 22 items, hvor der for hver kan opnås mellem 0-3 point (max score 66). Redskabet måler patientens evne til at gennemføre daglige aktiviteter ved brug af arm- og håndfunktion, såsom at spise selv, børste tænder selv, skrive/holde på en pen.

Fagudvalget har ikke vurderet den kliniske relevans, da det kun har været muligt at finde sparsom information om redskabet. For den enkelte patient kan selv små forskelle betyde store forbedringer i livskvalitet, som f.eks. evnen til selv at kunne putte sin mad i munden eller sidde selvstændigt på toilettet.

Forskellen mellem risdiplam og placebo (aflæst fra figur ca. 1,6 vs. -0,9, forskel ca. 2,5 point) var statistisk signifikant i den fulde population, men ikke i subpopulationen med alder > 12 år (aflæst fra figur ca. 1,0 vs. -0,4 point, forskel ca. 1,4 point) [9].

### 5.3.5 Fagudvalgets konklusion

I henhold til Medicinrådets metoder har risdiplam ingen dokumenteret merværdi sammenlignet med nusinersen for patienter med SMA type 2 og 3 (sitters) i aldersgruppen 12-25 år.

Fagudvalget vurderer, at effekt og bivirkninger for risdiplam ikke adskiller sig fra placebo i aldersgruppen 12-25 år vurderet over 12 måneder.

Fagudvalget bemærker, at en opfølgningstid på kun et år er meget kort tid at vurdere effekten på SMA type 2 og SMA type 3 i denne aldersgruppe, hvor sygdommen progredierer langsomt over en længere årrække. Data med 2 års opfølgningstid viser en stabil effekt fra 12 til 24 måneder, men der er ikke tilsvarende data for placebo efter 12 måneder. Hos ubehandlede patienter progredierer sygdommen langsomt over en årrække. I perioder oplever patienter uændret forløb eller midlertidige forbedringer. Der er derfor behov for studier med længere opfølgningstid, hvis man skal påvise en stabiliserende effekt.

## 5.4 SMA type 3 med bevaret gangfunktion (walkers)

Hvilken værdi har risdiplam sammenlignet med nusinersen for patienter med SMA type 3, som har bevaret gangfunktion?

### 5.4.1 Litteratur

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

Ansøger anvender SUNFISH del 1, hvor der indgik syv patienter med bevaret gangfunktion, som blev behandlet med risdiplam. Ansøger har herudover søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt tre studier med en mulig historisk kontrolgruppe.



Der er stor variation i baselinekarakteristika, som kan have stor betydning for den gennemsnitlige effekt. Af EPAR'en fremgår, at seks patienter var mellem 2 og 11 år, og en patient var mellem 11 og 25 år [7]. Ifølge ansøger varierer alderen fra 4 til 24 år [*data-on-file*]. Sygdomsvarigheden ved start af behandling med risdiplam varierer fra ca. 2-3 år til ca. 22-23 år.

#### 5.4.2 Databehandling og analyse

Da der er tale om data for en meget lille og heterogen patientgruppe, giver det ingen mening at sammenholde data systematisk med en historisk kontrolgruppe, hvor baselinekarakteristika ydermere ikke er sammenlignelige med risdiplampopulationen. Der var desuden ingen data for 6MWT, som var det effektmål, som fagudvalget specifikt ønskede data for hos denne patientpopulation med bevaret gangfunktion.

Derfor vil der kun være en kort gennemgang af de effektmål, som ansøger har leveret data på.

#### 5.4.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen, der som udgangspunkt er at betragte som af meget lav kvalitet.

#### 5.4.4 Effektestimater og kategorier

##### HFMSE

Effektmålet HFMSE er defineret som kritisk for patienter med SMA type 3 med bevaret gangfunktion. Den mindste klinisk relevante forskel blev fastsat til 3 point.

Data for de syv patienter behandlet med risdiplam viste en gennemsnitlig forbedring ift. baseline på [redacted] point efter 1 år og [redacted] point efter 2 års behandling.

Til sammenligning sås der i et studie af en ubehandlet gruppe med 130 patienter en stigning på 1,5 point hos patienter i alderen 2,5-7 år og et fald på 2,6 point hos patienter i alderen 7-29 år [13], hvilket indikerer, at alder ved behandlingsstart kan have betydning for resultatet.

Fagudvalget kan ikke, ud fra det meget sparsomme datagrundlag, vurdere værdien af risdiplam på effektmålet HFSME.

##### MFM-32

Effektmålet MFM-32 er defineret som vigtigt for denne population. Den mindste klinisk relevante forskel blev fastsat til 3 point.

Effekten er dog kun målt for tre af de syv patienter, da effekten hos de sidste fire (formentlig de yngste) blev målt med MFM-20. Alderen på de tre patienter er ikke oplyst.

Data for de tre patienter viste en gennemsnitlig forbedring i MFM-32 på [redacted] efter 1 år og [redacted] efter 2 år.



Til sammenligning sås et fald i en ubehandlet gruppe af 11 patienter i alderen 4,5 til 19 måneder med 11 patienter på 1,67 point [14].

Fagudvalget kan ikke, ud fra det meget sparsomme datagrundlag, vurdere værdien af risdiplom på effektmålet MFM-32.

#### **6 minutters gangtest (6MWT)**

Effektmålet 6 minutters gangtest (6MWT) er defineret som vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi testen kan belyse patienternes gangfunktion. For patienter med SMA-type 3 er det vist, at 6MWT er korreleret med andre motoriske funktionstest, herunder HFMSE.

Da der ikke er data, kan fagudvalget ikke vurdere effektmålet 6MWT.

#### **Alvorlige uønskede hændelser og ophør pga. bivirkninger**

Grundet data for kun syv patienter vil bivirkningsmålene blive belyst under klinisk spørgsmål 2 og 3, idet fagudvalget vurderer, at bivirkningerne ikke afhænger af, om patienten sidder eller går.

#### **Livskvalitet**

Data for EQ-5D-5L er baseret på *data-on-file* og er for de syv patienter beregnet til en

[REDACTED]. Ændringen fra baseline er dermed numerisk en smule større end den ændring, der ses blandt patienterne med SMA type 2 og ikke-gående patienter med SMA type 3, men er meget mere usikker pga. det yderst sparsomme datagrundlag.

Der er ikke opgivet sammenlignelige livskvalitetsdata fra historiske kontrolgrupper.

Fagudvalget kan ikke, ud fra det meget sparsomme datagrundlag, vurdere værdien af risdiplom på effektmålet livskvalitet.

#### **5.4.5 Fagudvalgets konklusion**

Fagudvalget vurderer, at værdien af risdiplom ikke selvstændigt kan vurderes for patienter med SMA type 3 med bevaret gangfunktion, da datagrundlaget er meget sparsomt, og der ikke er data for 6MWT, som netop kunne bidrage med ekstra information ift. SMA type 3-patienter uden gangfunktion.

Derfor kategoriseres værdien samlet for patienter med SMA type 2 og 3 med og uden gangfunktion.

## **6. Andre overvejelser**

### Fordele og ulemper

Der er forskellige fordele og ulemper ved hhv. risdiplom og nusinersen, som kan have betydning ift. den enkelte patients præferencer eller være relevante, hvis patienten ikke



tåler behandlingen eller af andre væsentlige årsager ikke kan fortsætte med den, hvormed et skift fra nusinersen til risdiplam eller omvendt kan blive relevant.

### Forskelle i bivirkningsprofilerne

Tabel 11 viser almindelige og meget almindelige bivirkninger af begge lægemidler, som angivet i de godkendte produktresuméer fra EMA. Efter markedsføring af nusinersen i 2017 er der rapporteret flere sjældne bivirkninger (se tabellen). Sjældne bivirkninger for risdiplam fremgår ikke af EMAs produktresumé (og ej heller FDAs), som endnu ikke er opdateret med ny sikkerhedsinformation efter markedsføring.

**Tabel 11. Bivirkninger ved risdiplam vs. nusinersen**

	Risdiplam	Nusinersen
Almindelige, meget almindelige	Diarre, kvalme, feber, hovedpine, udslæt, urinvejsinfektion, mundsår og ledsmerter	Hovedpine, opkastning og rygsmerter i relation til lumbalpunkturen
Sjældne, meget sjældne, hyppighed ikke kendt*	Ikke oplyst	Meningitis eller anden alvorlig infektion, aseptisk meningitis, kommunikerende hydrocephalus, overfølsomhedsreaktion

Kilde: Produktresuméerne. \*Bivirkninger indberettet efter markedsføring.

### Graviditet og amning

Risdiplam frarådes, iht. EMAs produktresumé, under graviditet og amning pga. manglende humane data. Hos fertile kvinder skal anvendes sikker kontraktion. Risdiplam passerer placentabarrieren og udskilles i mælken hos rotter. Prækliniske studier medførte ikke nedsat fertilitet hos rotter, men medførte lavere fødselsvægt og forsinket udvikling.

Mænd, der ønsker at blive fædre, skal ifølge produktresuméet stoppe behandlingen med risdiplam mindst 4 måneder før befrugtning. Risdiplam nedsætter produktionen af sædceller hos hanrotter og -aber, hvilket formentlig skyldes en reversibel forstyrrelse af celledelingscyklus.

Nusinersen bør, iht. EMAs produktresumé, undgås under graviditet og amning, da der ikke er tilstrækkelige humane data. Risikoen for systemisk påvirkning er generelt mindre ved lokal (intratekal) behandling end ved systemisk behandling. Dyreforsøg tyder ikke på teratogen toksicitet hos mænd eller kvinder.

### Praktiske forhold



Risdiplam kan indtages oralt hjemme hos patienten, hvilket både er mere sikkert og praktisk for patienten, der både undgår sygehusbesøg og de gener og komplikationer, der kan være forbundet med lumbalpunkturen. Det sparer samtidig tid på sygehusene. Administrationsvejen kan også være en fordel hos patienter, hvor svær skoliose vanskeliggør den intratekale administration.

Til gengæld er det ikke muligt at sikre, at patienten reelt får taget medicinen hver dag. I og med, at det både er en alvorlig sygdom og en dyr medicin, forventer fagudvalget en høj grad af adhærens, men det er alligevel muligt, at patienter glemmer at tage medicinen, og der kan også være risiko for, at de ikke får anvendt eller opbevaret medicinen korrekt. F.eks. hvis patienten er ude at rejse. Ifølge produktresuméet skal miksturen blandes af sundhedspersonale (sygehusafdeling/apotek), inden den udleveres til patienten. Miksturen har en holdbarhed på 64 dage, når den opbevares i køleskab ved 2-8 grader C. Derfor er det vigtigt, at sundhedspersonalet sikrer, at patienten/familien er oplært i både korrekt brug og opbevaring af medicinen (ved rette temperatur) og løbende følger op på adhærens.

#### Skift af behandling

Der er endnu ikke publicerede data, som belyser, hvordan det går patienter, der skifter fra nusinersen til risdiplam.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er faglige årsager til at skifte fra nusinersen til risdiplam, hvis patienten er velbehandlet og ikke oplever betydelige bivirkninger eller komplikationer af nusinersenbehandlingen. Der er ikke belæg for at opnå bedre effekt ved at skifte behandling, da effekten af de to behandlinger er ligeværdig, og der ikke er dokumentation for bedre effekt ved at skifte.

For patienter, som er startet i risdiplambehandling, kan der i visse tilfælde også være grund til at skifte til nusinersen. F.eks. hvis patienten oplever vedvarende og betydelige bivirkninger af risdiplam (typisk gastrointestinale gener) eller svære problemer med adhærens til den daglige orale behandling. Det er i princippet også muligt at skifte tilbage til nusinersen igen. Hvis der er faglige årsager, der begrundet det.

#### Kombinationsbehandling

Der er ingen data, som belyser effekt og bivirkninger ved at kombinere risdiplam med nusinersen eller onasemnogene abeparvovec. Bivirkningsprofilerne ved de tre behandlinger er meget forskellige og hænger i høj grad sammen med, at lægemidlerne har forskellige administrationsveje.

Fagudvalget vurderer derfor, at der ikke er baggrund for at anvende kombinationsbehandling på nuværende tidspunkt.

#### STOP-kriterier

Medicinerådet har iht. protokollen bedt fagudvalget udarbejde STOP-kriterier for, hvornår behandlingen eventuelt bør ophøre (STOP-kriterier). Fagudvalget har her taget



udgangspunkt i de STOP-kriterier, der foreligger for nusinersen for patienter med SMA type 1 (fra det danske SMA-netværk) og SMA type 2 (fra Medicinrådet).

Alvorlige bivirkninger eller væsentlige gener hos patienter bør altid medføre overvejelser, om behandlingen skal ophøre, eller om det i særlige situationer vil være relevant at skifte til anden behandling.

For børn med SMA type 1 foreslår fagudvalget, at Medicinrådet anvender de samme STOP-kriterier som for nusinersen. Første tidspunkt for vurdering (efter 5. dosis) svarer for risdiplam til ca. 6 måneder efter 1. dosis.

For børn med SMA type 2 og 3 foreslår fagudvalget, at det, ift. de eksisterende STOP-kriterier for nusinersen, specifikt fremgår, at ikke-reversibel forværring, som skyldes udefra kommende årsager, såsom længerevarende infektion og deraf forværret almentilstand eller skolioseoperation, ikke skal føre til ophør af behandlingen.

Fagudvalget har ikke specifikt udarbejdet forslag til STOP-kriterier for børn over 6 år, idet effekten i studiet af den ældre aldersgruppe ikke adskilte sig statistisk signifikant fra placebo. Den langsomme sygdomsprogression i den ældre aldersgruppe gør det yderligere vanskeligt at udarbejde anvendelige STOP-kriterier. Hos gående patienter er der dog mulighed for at anvende 6MWT i vurderingen.

Tabellen nedenfor viser fagudvalgets forslag til STOP-kriterier ved manglende effekt.

**Tablet 12. STOP-kriterier for behandlingen**

Population	STOP-kriterier
SMA type 1	Forværring af symptomer uden tegn på stabilisering vurderet efter 6 måneder og efterfølgende hver 6. måned.
SMA type 2 og 3 2-5 år	Forværring af respirationsstatus eller grovmotorisk funktion vurderet efter 12 måneder og efterfølgende hver 4. måned, hvor forværringen ikke vurderes at være reversibel, som ved infektion eller efter skolioseoperation. <ul style="list-style-type: none"><li>• Forværring i respirationsstatus er baseret på tid med ventilator/døgn eller forværring i SaO2 målt uden ekstra tilførsel af ilt, vurderet over 3 uger.</li><li>• Forværring i grovmotorisk funktion er vurderet på videodokumenteret score på HFMSE-skalaen i to på hinanden følgende målinger, i forhold til da patienten påbegyndte behandlingen.</li></ul>



## 7. Relation til behandlingsvejledning

Medicinrådet har ikke aktuelt en behandlingsvejledning for SMA. Da der nu er i alt tre lægemidler tilgængelige, kan der være grundlag for at udarbejde en behandlingsvejledning på området.

## 8. Bemærkning til fagudvalgets vurdering

Fagudvalgets to patientrepræsentanter har ønsket at følgende tilføjes til fagudvalgets konklusioner:

"Vi opfordrer indtrængende til at man lader tvivl om effekt i ældre børn og voksne komme patienterne til gode, fordi de nerver, der dør mens vi venter, ikke kommer tilbage selv med senere behandling.

Behandling med risdiplam kan startes og stoppes med kort varsel og uden større gener for sundhedspersonalet og vi opfordrer til at man i prisforhandlinger ser på muligheden for "no cure no pay-rabatter. På den måde betaler man kun for effekt, og man sikrer sig at patienterne ikke unødigt mister funktioner."

## 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. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2021;384(10):915–23.
5. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, et al. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med [internet].* 2021;385(5):427–35. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34320287>
6. 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.



7. No P. Assessment report. 2021;31(February).
8. FDA. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 761128Orig1s000 MULTI-DISCIPLINE REVIEW Summary Review Office Director Cross Discipline Team Leader Review Clinical Review Non-Clinical Review Statistical Review Clinical Pharmacology Review. 2019;
9. Mercuri E, Barisic N, Boespflug-tanguy O, Day JW, Deconinck N, Pruszczyk AK, et al. spinal muscular atrophy ( SMA ) Supplementary page. 2020;16–7.
10. AAN\_2021 SUNFISH P2 poster\_Final with supplement.
11. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625–35.
12. Johnson NB, Paradis AD, Naoshy S, Montes J, Krasinski DC. Pro13 Impact of Caregiver Experience and Hrql in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy (Sma): Results From the Phase 3 Cherish Trial. *Value Heal Reg Issues*. 2019;19(6):S76.
13. Coratti G, Messina S, Lucibello S, Pera MC, Montes J, Pasternak A, et al. Clinical Variability in Spinal Muscular Atrophy Type III. *Ann Neurol*. 2020;88(6):1109–17.
14. Annoussamy M, Seferian AM, Daron A, Péréon Y, Cances C, Vuillerot C, et al. Natural history of Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: 2-year NatHis-SMA study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(2):359–73.





# 10. Fagudvalg og kontakt

## 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
<i>Afventer ny udpegning</i>	Region Nordjylland
<i>Afventer ny udpegning</i>	Region Midtjylland
Charlotte Olesen <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Niels Ove Illum <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Syddanmark
Jesper Nørregaard <i>Speciallæge</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
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab



### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

## 11. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	28. september 2021	Medicinrådet har justeret formuleringen vedr. den metodemæssige kategorisering i konklusionen, samt foretaget nogle mindre præciseringer og rettelser i selve rapporten.
1.0	1. september 2021	Godkendt af Medicinrådet.



## 12. Bilag

### Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

**Tablet 13. Vurdering af risiko for bias i SUNFISH del 2 (oplysninger fra EPAREN og ansøger)**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	Foregik centralt. Randomiseringen blev stratificeret efter aldersgrupperne 2-5 år, 6-11 år, 12-17 år og 18-25 år, hvilket sikrer en ligelig fordeling. Alder har betydning for prognosen.
Effekt af tildeling til intervention	<b>Forbehold</b>	Der er færre patienter med svær skoliose i risdiplamgruppen end i placebogruppen (28 vs. 38 %), hvilket muligvis kan medføre en overestimering af effekten af risdiplam ift. placebo. Forskellen i subgruppen 12-25 år (48 vs. 71 %) er mere udtalt, hvorimod der ikke er forskel i aldersgruppen 2-11 år. I aldersgruppen 2-11 år var HMFSE 1,9 point lavere i risdiplamgruppen end i placebogruppen, hvilket muligvis kan have underestimeret effekten.
Manglende data for effektmål	<b>Lav</b>	Ifølge EPAREN blev hhv. 3 og 6 patienter ekskluderet fra analysen af hhv. RULM og MFM-32 pga. manglende data. Data for HFSME mangler for ■ patienter ifølge ansøgers oplysninger.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Lav</b>	Patienter, investigator og øvrigt personale, som havde kontakt med patienterne, var blindet. Kun farmaceuten, som stod for fordelingen af medicinen, var ublindt.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	Ansøger har leveret de data, som Medicinrådet har bedt om.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Forbehold</b>	Forbehold for fordelingen af patienter med svær skoliose er skæv i subgruppen med alder 12-25 år. Der er derfor risiko for at overestimere effekten af risdiplam ift. placebo. Forbehold for forskel i HMFSE i aldersgruppen 2-11 år med risiko for at underestimere effekten af risdiplam ift. placebo.



**Table 14. Vurdering af risiko for bias i CHERISH (Mercuri 2018)**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Foregik centralt.
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Patienterne i nusinersengruppen havde en højere HFMSE-score ved baseline end placebogruppen (2,5 point), hvilket muligvis kan medføre en overestimering af effekten af nusinersen ift. placebo.
Manglende data for effektmål	Forbehold	De fulde data for livskvalitet er ikke publiceret.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Patienter og forældre var blindet. Personale, der administrerede behandlingen, var ikke blindet.  Personale, der administrerede behandlingen, måtte ikke være primær investigator, studiekoordinator eller "outcome assessor".
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Alle analyser er baseret på ITT-populationen.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	Forbehold	Forbehold for forskel i HFMSE-score ved baseline. Der er derfor en vis risiko for at overestimere effekten af nusinersen ift. placebo.



## Bilag 2: GRADE

Klinisk spørgsmål 2 – risdiplam sammenlignet med nusinersen til behandling af ikke-gående SMA type 3 med alder 2-11 år

Tabel 15. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 2

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	risdiplam	nusinersen	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
RULM, ca 1 år									-				
2	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	ingen	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	Ingen	76	84	-	██████████ ██████████ ██████████	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	
HMFSE, ca. 1 år													
2	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	ingen	Alvorlig <sup>b</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	76	84	-	██████████ ██████████	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG	
Alvorlige uønskede hændelser, ca. 1 år													
2	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	ingen	Alvorlig <sup>b</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	76	84	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG	
Ophør pga. bivirkninger, ca. 1 år													



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	risdiplom	nusinernsen	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
2	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	ingen	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	Ingen	76	84	0	0	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Livskvalitet, ca. 1 år									-			
2	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	ingen	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	Ingen	76	84	-	■■■■ ■■■■■ ■■■	⊕⊕○○ LAV	KRITISK

**Kvalitet af den samlede evidens** LAV<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias.

<sup>b</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der var forskelle i baselinekarakteristika, som kan have betydning for resultatet.

<sup>c</sup> Der er nedgraderet et niveau, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder én beslutningsgrænse.

<sup>e</sup> Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



Klinisk spørgsmål 3 - risidiplam sammenlignet med placebo til behandling af SMA type 2 og ikke-gående SMA type 3 med alder 12-25 år

Tabel 16. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 3

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	risidiplam	placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
MFM-32, 12 måneder												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	ingen	ingen	Alvorlig <sup>b</sup>	ingen	44	24	-		⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
RULM, 12 måneder												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	ingen	ingen	Alvorlig <sup>b</sup>	ingen	44	24	-		⊕⊕○○ LAV	KRITISK
HFMSE, 12 måneder												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	ingen	ingen	Alvorlig <sup>b</sup>	ingen	44	24			⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Alvorlige uønskede hændelser, 12 måneder												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	risdiplom	placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	ingen	ingen	Meget alvorlig <sup>c</sup>	ingen	44	24			⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Ophør pga. bivirkninger, 12 måneder												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	ingen	ingen	Alvorlig <sup>b</sup>	ingen	44	24	0	0	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Livskvalitet, 12 måneder												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	ingen	ingen	Alvorlig <sup>b</sup>	ingen	44	24	-		⊕⊕○○ LAV	KRITISK

**Kvalitet af den samlede evidens** LAV<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias.

<sup>b</sup> Der er nedgraderet ét niveau pga. upræcist estimat (få patienter – særligt i placebogruppen).

<sup>c</sup> Der er nedgraderet to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.

<sup>d</sup> Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.