

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende nusinersen til patienter med 5q spinal muskelatrofi

Handelsnavn	Spinraza
Generisk navn	Nusinersen
Firma	Biogen
ATC-kode	M09AX07
Virkningsmekanisme	Survival motor-neuron-2 (<i>SMN2</i>)-dirigeret antisense oligonukleotid
Administration/dosis	Intratekal injektion 12 mg/5 ml
EMA-indikation	5q spinal muskelatrofi
Vurderet population ved Medicinrådet	Patienter med 5q spinal muskelatrofi (SMA)
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer	30. januar 2018 30. januar 2018 14326 2.0
For fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se afsnit 8.	

Ændringslog		
1.0	12. oktober 2017	Medicinrådets 1. anbefaling for nusinersen
2.0	30. januar 2018	Medicinrådet har revurderet anbefalingen på baggrund af en genforhandlet pris. Anbefalingen er uændret, da prisen fortsat er urimelig høj. Det er præciseret, at anbefalingen til SMA type I omfatter børn med 2-3 SMN2-kopier.

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Indhold

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

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** nusinersen som standardbehandling til patienter med 5q spinal muskelatrofi.

I lyset af fagudvalgets vurdering og ved anvendelse af alvorlighedsprincippet anbefaler Medicinrådet imidlertid, at der kan iværksættes protokolleret ibrugtagning af nusinersen til præsymptomatiske spædbørn samt til patienter med SMA type I med 2-3 SMN2-kopier og symptomdebut før seks måneders alderen, som ikke er i permanent respirationsbehandling.

Det samlede Medicinråd opfordrer ansøger til at gennemføre yderligere studier af patienter med SMA type II og III - herunder børn under to år, som i øjeblikket ikke er omfattet af de randomiserede studier.

Ansøger har fortsat valgt at sætte prisen for nusinersen urimeligt højt, og Rådet finder ikke, at der er proportionalitet mellem ansøgers prisforlangende og effekten af at tage nusinersen i brug som standardbehandling til SMA.

2 Introduktion

2.1 Om indikationen (spinal muskelatrofi)

5q Spinal muskelatrofi (SMA) er en sjælden genetisk neurodegenerativ sygdom, der manifesterer sig ved progressiv kraftnedsættelse og muskelatrofi.

Yderligere baggrundsinformation findes i "*Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af nusinersen til spinal muskelatrofi*", bilag 4.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet besluttede den 12. oktober 2017 ikke at anbefale nusinersen som standardbehandling til patienter med 5q spinal muskelatrofi. Ansøger har efter 12 uger ansøgt Medicinrådet om at revurdere anbefalingen. Ansøger har ikke fremsendt nye kliniske eller sundhedsøkonomiske data, hvorfor Medicinrådets revurdering af anbefalingen alene er baseret på en genforhandling om prisen for nusinersen.

Tidligere sagsbehandling:

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning om nusinersen fra ansøger den 20. juni 2017.

Medicinrådet har gennemført vurderingen af nusinersen på 16 uger.

Jf. Medicinrådets metodehåndbog skal vurdering af nye lægemidler foretages på 12 uger. Den længere behandlingstid på fire uger skyldes, at ansøger har valgt først at starte forhandling med Amgros efter modtagelse af Medicinrådets svar på deres høringssvar.

Der har undtagelsesvist ikke deltaget patienter/patientrepræsentanter i fagudvalget vedrørende spinal muskelatrofi. Det skyldes, at modellen for patientinddragelse ikke var på plads, forud for fagudvalgets arbejde med vurdering af nusinersen. Det fremgår af modellen for patientinddragelse, som er udarbejdet i samarbejde med Danske Patienter, at patienter/patientrepræsentanter, som deltager i fagudvalgsarbejdet,

skal deltage i et introduktionskursus. Dette skal sikre, at patienter/patientrepræsentanter er klædt på til rollen og muliggøre sparring med andre repræsentanter. Derfor har der efterfølgende været afholdt et møde mellem Medicinrådets direktør og Muskelsvindfondens formand og et bestyrelsesmedlem i Rehabiliteringscenter for Muskelsvind. På mødet blev deltagerne endvidere inviteret til at bidrage skriftligt med deres synspunkter (se vedlagte bilag). Der er efterfølgende den 24. oktober 2017 udpeget 2 patienter/patientrepræsentanter.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

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

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

På ansøgningstidspunktet findes ingen studier på patienter med SMA type 0 og SMA type IV, hvorfor effekten af nusinersen til disse patientgrupper ikke kan vurderes.

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi og evidensniveau findes i "*Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af nusinersen til spinal muskelatrofi inkl. bilag*", bilag 10.

4 Høring

Medicinrådet har modtaget høringssvar fra det ansøgende firma den 30. august 2017.

På baggrund af ansøgers høringssvar fandt fagudvalget ikke anledning til at revurdere kategoriseringen af den kliniske merværdi.

Ansøgers høringssvar findes i bilag 3. Bidrag fra Muskelsvindfonden findes i bilag 1.

Medicinrådet har endvidere modtaget et skriftligt høringssvar fra Muskelsvindfonden. Dette er vedlagt som bilag 2.

5 Resume af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros indstiller den 30. januar 2018 til Medicinrådet, at nusinersen fortsat ikke anbefales som standardbehandling til SMA.

Baggrunden for indstillingen er, at Amgros og ansøger har genforhandlet prisen for nusinersen. Selvom ansøger har reduceret prisen yderligere, konkluderer Amgros, at meromkostningerne for nusinersen fortsat er langt over, hvad der er rimeligt i forhold til den merværdi lægemidlet tilbyder.

Amgros' vurdering er baseret på den tidligere sundhedsøkonomiske analyse indsendt af ansøger og den nye aftalepris for nusinersen.

Behandling med Spinraza er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med "Best Supportive Care" (BSC) til behandling af SMA type I, SMA type II og SMA type III. Dette skyldes næsten udelukkende lægemiddelomkostningerne for Spinraza. De øvrige omkostninger, som er forbundet med standardbehandlingen af SMA, påvirker ikke meromkostningerne per patient i den valgte model. Overordnet er usikkerheden omkring meromkostningerne for Spinraza relativt lav.

Det økonomiske beslutningsgrundlag og Amgros rapport for de sundhedsøkonomiske omkostninger findes i hhv. bilag 6 og 7.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har fundet alvorlighedsprincippet særdeles relevant i forhold til vurderingen af nusinersen, men selv en fuld anvendelse af dette perspektiv på problemstillingen har ikke kunnet legitimere den meget høje pris.

7 Tilslutning til anbefaling

Anbefalingen har tilslutning fra 13 rådsmedlemmer. Danske Patienters to rådsmedlemmer har afgivet dissens vedrørende type II og III, som vil fremgå af referatet fra mødet.

8 Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende spinal muskelatrofi

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

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

Medicinrådets sekretariat

<i>Projekt- og metodeansvarlig:</i> Dorte Glintborg dgl@medicinraadet.dk	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
<i>Fagudvalgs koordinator:</i> Ilse Linde ili@medicinraadet.dk	
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Dorte Glintborg, Susanne Thiesen Gren, Thea Christensen, Jan Odgaard-Jensen, Ilse Linde og Kirsten Holdt Henningsen	

9 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Brev fra Muskelsvindsfonden
- 2) Høringssvar fra Muskelsvindsfonden
- 3) Høringssvar fra Muskelsvindsfonden 2
- 4) Høringssvar fra ansøger vedr. Klinisk merværdi kategori
- 5) Amgros' beslutningsgrundlag til Medicinrådet per 30. januar 2018
- 6) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse: SPINRAZA (NUSINERSEN)
- 7) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nusinersen til behandling af spinalmuskelatrofi 8)
Endelig ansøgning tekstfil: Evaluation of Nusinersen (SPINRAZA) in Medicinrådet
- 9) Endelige ansøgningsskema: Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment
- 10) Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af nusinersen til spinal muskelatrofi inkl. bilag

Århus d. 28. august 2017

Att: Medicinrådets sekretariat

Vedr. godkendelse af det medicinske præparat Nusinersen til behandling af SMA

Jeg skriver til jer som formand for Muskelvindfonden. Her i sidste time er det kommet os for øre, at Medicinrådet er næsten færdige med en proces omkring godkendelse af ny medicin til behandling af muskelsvindstypen SMA. Vi undrer os i Muskelvindfonden meget over at denne proces har fundet sted helt uden vores inddragelse. Vi håber, at I vil tage dette brev med i betragtning forud for den endelige beslutning, og beder derfor om at det vedlægges øvrige høringsvar.

Vi er glade for at se, at I finder belæg for at give medicinen Nusinersen til præsymptomatiske børn, samt patienter med SMA I.

Men vi vil gerne stille spørgsmål ved jeres afskrivning af behandling til SMA II patienterne. I afviser at behandlingen vil have effekt med henvisning til, at der kun er en "lille klinisk merværdi".

Det undrer os, at I under vurderingen ligefrem nedvurderer værdien ad to omgange. Medicinrådet henviser til 3 forhold, som i vores øjne er urimelige at tænke ind i vurderingen: dels henvises til at populationen er lille og derfor usikker, der henvises til bias og til inkonsistens i kraft af, at der kun er et studie at gå ud fra.

Vi vil tværtimod hævde, at der er en ikke ubetydelig effekt på HFME og at det faktum at patientgruppen er beskeden, i sig selv ikke retfærdiggør at henvise til inkonsistens. Det vil nemlig aldrig kunne opnås med så få patienter.

Det er vigtigt at tage højde for hvilken situation disse patienter er i, før man afgør om effekten er lille. Alene det, at der er en merværdi, har stor positiv vægt i vores optik. Hvis man i forvejen ikke har ret mange kræfter, kan bedre fingerbevægelse være afgørende for betjeningen af et joystick eller håndteringen af bestik og glas – det er ikke en lille merværdi, det er faktisk afgørende for hele livsglæden. Selv en meget lille fysisk forskel har stor klinisk betydning.

I det hele taget forekommer det mærkværdigt at skelne mellem de forskellige typer i tilbuddet af behandlingen. Hvis en med SMA I får medicinen, og det virker så effektivt som vi kan høre det har gjort under forsøg i USA, så vil personen kunne rykke fra at være en SMA I til en SMA II. Når det sker, vil personen så ikke længere få tilbudt medicinen?

Vi vil gerne vide om det kan være rigtigt, at den ikke skulle kunne virke ligeså godt på SMA II og SMA III som på SMA I. Det faktum at der til dels mangler målinger på disse grupper, burde blot anspore til at man gik i gang med behandlingen, så man kan få indsamlet dokumentation. Vi vil derfor gerne opfordre til, at der sættes kliniske forsøg i gang på SMA II og SMA III, samt at man måler med EK-skalaen. Vi ved at nogle af vores voksne medlemmer gerne vil deltage i forsøg af den slags, og som de selv siger: hvorfor tester man ukendt medicin på børn? Hvis det går galt, vil det være bedre at det er voksne, der selv har indvilget i det.

Det er ualmindeligt svært at acceptere, at der nu findes medicin som helt tydeligt virker, men de danske myndigheder afviser at medicinen kan komme i brug ved at argumentere med, at der ikke findes dokumentation. Den holdning skaber ingen fremdrift, kun status quo.

Det er i det små man skal finde det store, og det gælder i den grad også hvad angår Nusinersen til SMA. Selv den mindste fremgang eller forhaling har en effekt af store dimensioner – rent menneskeligt, socialt og i form af øget livsværdi. Vi beder derfor om at I genovervejer brugen af Nusinersen til de øvrige SMA patienter, eller istandsætter kliniske forsøg med EK-skalaen til dokumentation.

Med venlig hilsen

Lisbeth Koed Doktor
Formand for Muskelvindfonden

Høringsvar til Medicinrådet vedr. Spinraza/Nusinersen

Århus d.29/9 2017

I Muskelvindfonden glæder vi os over at have fået lejlighed til at tale nærmere med direktøren for Medicinrådet, og vi er glade for at få lov til at uddybe hvad vi fremførte under samtalen med Torben Klein.

Vi mener at man, ved at undlade at medtage dels en trivselsvurdering og dels alvorlighedsprincippet i den samlede vurdering, har placeret de forskellige SMA typer forkert på den kliniske merværdiskala. Det har afgørende konsekvenser for hvordan Medicinrådet samlet set vurderer behovet og nytteværdien ved behandlingen med Spinraza/Nusinersen.

Vi vil derfor i dette brev gerne uddybe hvilken indflydelse behandlingen vil give på trivslen for den enkelte samt perspektivere dette til alvorlighedsprincippet.

Fakta om behandlingen med Spinraza/Nusinersen:

- Medicinen er i sin virkemåde effektiv på alle typer af 5q SMA, idet den virker på SMN2 genet som bæres af alle med 5q SMA og på både børn og voksne (Jf Kliniske studier i USA samt igangværende behandlinger af voksne).
- Medicinen bevirker, at man bremser og stopper udviklingen af muskelsvind.
- Medicinen har i flere tilfælde reverseret sygdomsudviklingen og givet modtageren en markant øget muskelkraft.
- Kontrolgrupperne (sham procedure) i de kliniske forsøg havde flere bivirkninger, end de der modtog medicinen. Man risikerer derved intet ved at give behandlingen.
- I flere andre lande har man allerede besluttet at medicinen selvfølgelig skal tilbydes alle som et naturligt led i standardbehandlingen, jf. Tyskland, Finland, Østrig, Luxembourg, Tyrkiet, Japan, USA

Uden medicinen vil muskelsvindet forsætte progredierende med adskillige følgebivirkninger, som også er omkostningstunge.

En (øget) svækkelse af musklerne fører til mange former for sygdomme:

- Dårligt kredsløb –> hjerte-kar-sygdomme
- Diabetes
- Forstoppelse
- Problemer med næringsindtag, der medfører behov for sonde
- Rygoperationer
- Respiratorisk svækkelse, der medfører ventilations intervention
- Lungebetændelser og andre luftvejssygdomme
- Demens, som følge af mindre motion gennem et helt liv
- Generelt er mennesker med SMA hospitalsindlagt i langt højere grad end den øvrige befolkning.

Hyppige dødsårsager blandt mennesker med muskelsvind er netop komplikationer i forbindelse med forstoppelse samt respiration og luftvejssygdomme. Ofte kræver det indlæggelse, hvis en med muskelsvind får lungebetændelse. Desuden er de operative indgreb såsom rygoperationer og trakeostomi i sig selv farlige for patientens helbred. Foruden SMA1 liv, kan der reddes mange andre liv, ved at give behandlingen.

Med Spinraza/Nusinersen kan vi modvirke disse ubehagelige bivirkninger ved muskelsvind. Mange af dem er også på udgiftsposterne i sundhedsvæsenet. Vi forstår det derfor ikke, hvis man afviser behandlingen ud fra et økonomisk argument. Der er rigtig mange penge at spare ved at undgå f.eks. respirator, sondemad og hospitalsindlæggelser.

Desuden er der den enkeltes trivsel:

For en med SMA2 vil det have stor personlig værdi at kunne bevare evnen til selv at spise sin mad – dels holde bestikket, men også bevare synkefunktionen.

Med denne medicin er der stor grund til at tro, at man vil kunne afværge eller udskyde behovet for respirator til mennesker med SMA.

For de lidt stærkere med SMA, vil det for den enkelte betyde at man kan udsætte tidspunktet for at blive permanent kørestolsbruger, for andre betyder det at man kan blive ved med at køre sin egen bil. For den der kører sin kørestol selv, har det en helt afgørende betydning, at kunne styre sit joystick.

For alle er det afgørende med så meget fingermobilitet og kraft som muligt, fordi det er hænderne vi med SMA bruger allermost. Både til spisning, personlig pleje, manøvrering af kørestol og til kontakt med omverdenen gennem mobil, tablet og PC.

Derfor finder vi det uheldigt at man ikke har medtaget alvorlighedsprincippet som et af kriterierne for at vurdere om medicin kan anbefales som standardbehandling. For det er i det små, det store skal findes, særligt, når man kun har få kræfter.

Alvorlighedsprincippet:

Alvorlighedsprincippet betyder netop, at man skal se på effekten for den enkelte. De fleste mennesker har ingen særlig gavn af at få en stærkere pegefinger, men det har lige præcis en person med SMA umådelig stor gavn af. Bedre balance og lårmuskler gavner heller ikke specifikt de fleste mennesker, men for en med SMA3 kan det betyde at man undgår en kørestol og alt hvad det ellers kræver af livsomstillinger.

Set i forhold til den enkeltes udgangspunkt, har alle med SMA, uanset alder og type, stor merværdi ud af at få bremsset deres muskelsvind og tilmed blive stærkere. Lidt har også ret, siger et gammelt mundheld. Lidt har i denne sag en KÆMPE ret. Vi er således helt uforstående over for at Medicinrådets fagudvalg i sin rapport for SMA2 angiver at "den mindste kliniske relevante forskel er sat til en 15-point stigning på HFSME-skalaen i forhold til kontrolgruppen". Det er et fuldstændig arbitrært valgt tal og heller ikke i tråd med de mål der ellers er anvendt i den videnskabelige litteratur på området (en stigning på 3 point).

Det vil lette tilværelsen ubeskriveligt meget for enhver med SMA, hvis de kan få tilbudt medicinen. Det virker som en total mangel på empati, når Medicinrådet i sin rapport angiver, at det vil være lig med ingen klinisk merværdi for en SMA3 at få behandlingen. Det vil altid have en stor klinisk merværdi for enhver med muskelsvind, uanset sværhedsgraden, at kunne blive behandlet.

Det er ikke kun behandlingens fysiske konsekvenser, der har betydning. Det er også det psykiske, der ligger i altid at vide, at livet kun går en vej, og det er ned af bakke. Med denne medicin vil alle med SMA kunne blive stabiliseret. Derfor er det vigtigt at behandlingen også tilbydes voksne.

Vi er ovenud begejstrede og taknemmelige for at man med Spinraza/Nusinersen kan behandle SMA1 børnene så godt, at de overlever og får et liv. Vi ser store muligheder i dette, og mener det vil være direkte urimeligt ikke at tilbyde det til alle.

Medicinen rummer potentiale for at kunne holde SMA så meget i skak, at kommende generationer af børn vil kunne leve helt symptomfri. Men de der allerede er født, os der lever i dag med SMA, vi skal også have tilbuddet. Vi har også brug for at vide, at vores liv er værdsatte, og at vores liv er værd at gøre en indsats overfor. Hold os ikke udenfor.

Med venlig hilsen

Lisbeth Koed Doktor
Formand for Muskelvindfonden

Århus d. 3. oktober

Att.: Medicinrådet
Følgrebrev til Høringssvar 2
Vedr. Spinraza/Nusinersen

Kære Medicinråd

Denne sag er uhyre afgørende for alle med SMA. Muskelsvindfonden er kommet lidt sent ind i sagen, og vi beklager derfor at vi først nu er ved at være rigtigt på plads med vores indvendinger. Men vi beder om at I tager jer tiden til at læse det alligevel.

Vi har nu haft et møde med Danske Patienter som jo er vores repræsentanter i Medicinrådet. De har opfordret os til at udspecificere yderligere, for at I kan få bredden med i vores betæneligheder ved den foreløbige rapport.

- 1) Vi kan forstå at Medicinrådet generelt er bekymret for om der er tilstrækkeligt med evidens. **Medicinrådet vurderer at nusinersen til patienter med SMA 2 giver en lille klinisk merværdi.** Denne konklusion synes at være taget på baggrund af en fejltolkning af CHERISH-studiets primære og sekundære endepunkt, som er en ændring i baseline på HMFSE efter 15 måneder (stigning fra baseline på 3 point). I tabellen i Medicinrådets vurdering (s. 15) er det forhåndsdefinerede grundlag for den absolutte forskel blevet til 15 point. Det fremgår ikke, på hvilket grundlag og hvorfor Medicinrådet har valgt en forskel, der er 5 x så stor, som studiets eget endepunkt. Vi mener, at vurderingen af "lille klinisk merværdi for personer med SMA II" derfor beror på en fejl, der får meget stor betydning for konklusionen; dette understøttes af, at der faktisk opnås en gennemsnitlig forskel i effekt på 6 point (3 point mere end det sekundære endepunkt)
- 2) **Behandlingen af SMA 3 vurderes til at ville have "ingen klinisk værdi"** og der står endda at der ikke findes dokumenterbar klinisk merværdi for SMA3-gruppen; men der indgik personer med SMA 3 i CHERISH studiet (dokumentation vedlagt), hvor resultatet viste en signifikant klinisk og statistisk forskel i forhold til baseline. De to grupper burde derfor vurderes ens, og eftersom medicinen vil virke lige så godt på dem som på SMA1, bør I kategorisere dem som vigtig klinisk merværdi. Tilsvarende burde SMA1 have været kategoriseret som stor merværdi, eftersom man redder liv, når det drejer sig om SMA1.
- 3) Vi vil desuden gerne understrege, at medicinen grundlæggende virker på alle med 5qSMA, og man kan måle effekten på SMN protein niveau hver eneste gang man giver medicinen. Når man tager 5 ml spinalvæske ud af patienten, kan man måle effekten direkte og lave en protokol på hver enkelt patient. Man kan med andre ord stoppe behandlingen med det samme det viser sig, at den ingen effekt har. Der vil derfor ikke være nogen patienter som får dyr medicin uden det virker. For i så fald kan det måles, og man kan stoppe behandlingen.

Vi beder Medicinrådet tage følgende punkter under hensyn i vurderingen.

- Der findes ingen anden behandling
- Det er en livslang sygdom, som kun forværres, uanset udgangspunktet og typen
- Der er intet, der taler for at det ikke virker
- Der er ingen nævneværdige bivirkninger
- Det er en sjælden sygdom
- Behandlingen vil betyde færre indlæggelser også på intensive afsnit
- Man kan, som nævnt, altid stoppe behandlingen hvis den skulle vise sig at være uden effekt

Vi vedlægger udførlig dokumentation til dette brev, med videre uddybning.

Med venlig hilsen

Lisbeth Koed Doktor, Formand for Muskelvindfonden

Att. Medicinrådet

Bilag til de akademiske henvisninger vedr. Muskelsvindfondens høringsvar

Generelt giver fagudvalgets vurderingsrapport os anledning til undring og i nogle tilfælde forundring. Det undrer os bl.a. at man har valgt et så strengt numerisk fokus på statistik i rapporten, med nogle forudbestemte grænseværdier der dels er mere eller mindre arbitrære og dels repræsenterer en tilgang til statistik som i den videnskabelige litteratur frarådes^{1,2,3}.

Generelt:

- Det er ikke gjort klart i rapporten at intervallerne for *SMN2* kopi-tal og SMA phenotype er tommelfingerregler, således findes der patienter i SMA3 populationen med 2 *SMN2* kopier⁴, ligesom der findes patienter i den danske SMA3 population med 7 *SMN2* kopier. Fagudvalget har desuden ikke tydeliggjort i rapporten at kopi-tallet er et simpelt estimat og ikke nødvendigvis identisk med det faktiske antal af fungerende *SMN2* kopier. Således er der heller ikke en statistisk signifikant korrelation mellem estimeret *SMN2* kopital og funktionsniveau i den danske SMA2 population⁵. En præsymptomatisk inddeling i SMA undertyper baseret på estimerede *SMN2* kopital er derfor ikke retvisende.
- Fagudvalget beregner effektstørrelser med udgangspunkt i kvalitative, diskret fordelte gradueringsskalaer der udregnes som en samlet sum på tværs af funktionskategorier. Dette resulterer i underestimerede konkrete effektstørrelser, da der kan være effekter enten over eller under skalaen i de enkelte kategorier, samt skalaen som helhed. At dette har relevans illustreres bl.a. af at forfatterne til et fase 2 studie⁶ selv nævner, at en enkelt patient fra start havde maksimal score på 64 point, ligesom det er kendt at funktionskalaerne ikke kan differentiere mellem de svageste patienter⁷.

¹ Cohen, J. (1969). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York: Academic Press.

² Snyder, P., & Lawson, S. (1993). Evaluating results using corrected and uncorrected effect size estimates. *Journal of Experimental Education*, 61, 334–349

³ Thompson, B. (2002). "Statistical," "practical," and "clinical": How many kinds of significance do counselors need to consider? *Journal of Counseling and Development*, 80, 64–71

⁴ Feldkotter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B: Quantitative analyses of *SMN1* and *SMN2* based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 358-368.

⁵ Werlauff U, Steffensen BF, Bertelsen S, Fløytrup I, Kristensen B, Werge B. Physical characteristics and applicability of standard assessment methods in a total population of spinal muscular atrophy type II patients. *Neuromuscul Disord*. 2010 Jan;20(1):34-43.

⁶ Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, Yamashita M, Rigo F, Hung G, Schneider E, Norris DA, Xia S, Bennett CF, Bishop KM. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet*. 2016 Dec 17;388(10063):3017-3026.

⁷ Werlauff U, Steffensen BF, Bertelsen S, Fløytrup I, Kristensen B, Werge B. Physical characteristics and applicability of standard assessment methods in a total population of spinal muscular atrophy type II patients. *Neuromuscul Disord*. 2010 Jan;20(1):34-43.

Da skalaen er diskret vil der desuden være målbare og konkrete effekter mellem trinene der ikke resulterer i en ændret score. En stigning i score på 1 for én patient kan således repræsentere en større konkret effektstørrelse end en stigning på 1 for en anden patient. Det samme gør sig ligeledes gældende for tab af funktioner.

I sidste ende fører dette til at effektstørrelserne generelt vil være underestimerede, da graden af både tab af funktion og øget funktion hver især har en tendens til at blive underestimeret.

Ydermere er en stigning på 1 point ikke normaliseret på tværs af kategorierne, hverken i forhold til den konkrete stigning i funktionsniveau, muskelstyrke, relevans for patientens funktionsniveau, eller livskvalitet.

- Fagudvalget burde udover mortalitet og permanent ventilation også forholde sig til de øvrige bivirkninger som er associeret med ikke at behandle SMA, som f.eks. i CHERISH studiet hvor sham gruppen oplevede flere alvorlige bivirkninger end Nusinersen gruppen, bl.a. lungebetændelse som for personer med SMA kan være livstruende eller kræve omkostningstunge indlæggelser (ARR = 12 [4; 69] procentpoint, RR = 0.17 [0.01; 0.23], p=0.0281). Disse data har været offentligt præsenteret på American Academy of Neurology's (ANN) møde i Boston 22-28. april 2017.

Punkter til afsnittet om SMA1:

- Det fremgår ikke tydeligt hvorfor fagudvalget vælger at beregne ARR for ITT-populationen under evalueringen af den motoriske funktion i SMA1 populationen, da fagudvalget selv nævner at det fulde datasæt for ITT-populationen mangler. Så på hvilken baggrund er beregningen lavet, når data mangler?
- Det fremgår ikke tydeligt hvorfor grænseværdier for de relative forskelle er forskellige mellem "Mortalitet (kritisk)" og "Mortalitet eller permanent ventilationsbehov (kritisk)". Vi savner en argumentation for hvorfor netop disse intervaller er forhåndsvalgte.

Punkter til afsnittet om SMA2:

- Fagudvalget har på forhånd opstillet et kriterie for klinisk relevans efter behandling som en stigning på mindst 15 point på HFMSE-skalaen for CHERISH studiet. Dette ligger hverken i tråd med studiets primære end-point (en ændring i score efter 15 måneder), det sekundære end-point (en stigning på mindst 3 point efter 15 måneder), eller den generelt accepterede klinisk relevante stigning i den videnskabelige litteratur (en stigning på 3 point). Studiet er desuden slet ikke designet til at kunne måle en stigning på mindst 15 point for alle forsøgsdeltagere, idet inklusionskriteriet bl.a. var en baseline score på mellem 10 og 54 point⁸. Da skalaen kun går op til 66 point, kan der altså være patienter i studiet der maksimalt kan stige 12 point i score på HFMSE-skalaen.

Punkter til afsnittet om SMA3:

⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02292537>

- Fagudvalget angiver at der ikke findes forsøgsdata for SMA3 populationen, men ignorerer at CHERISH studiet inkluderede SMA2 og SMA3 patienter i samme gruppe. CHERISH studiet er således lige så relevant for SMA3 populationen som for SMA2 populationen, og de samme konklusioner for SMA2 kan således angives for SMA3. Desuden er der tidligere publiceret et fase 1 studie, hvor der indgik både SMA2 og SMA3 patienter med 3-5 SMN2 kopier⁹, hvor der var en klar sammenhæng mellem dosis og stigning i funktionsniveau. Grupperne der modtog lavere dosis (1 mg (n=6), 3 mg (n=6), eller 6 mg (n=6)) oplevede således ingen signifikant stigning, mens gruppen der modtog en dosis på 9 mg (n=10), havde en stigning ift. baseline på 3.1 point på HFMSE-skalaen (p=0.016) efter 3 måneder, og 5.8 point efter 9-14 måneder (p=0.008). Selvom der således ikke er en decideret kontrolgruppe, fungerer grupperne der modtog lavere dosis således som en god kontrolgruppe, da en lavere dosis der ikke giver effekt med rimelighed må formodes at være en endnu bedre kontrol for placeboeffekt end en mere traditionel sham kontrol.
- Fagudvalget angiver at "nusinersen til spinal muskelatrofi (SMA) har ikkedokumenterbar klinisk merværdi for patienter med SMA type III", men "ikkedokumenteret" og "ikkedokumenterbar" er forskellige udsagn og det fagudvalget må formodes at mene, er vel "ikkedokumenteret"? Derudover er vi uenige i at effekten ikke er klinisk dokumenteret for SMA3 populationen.
- Fagudvalget har i sin rapport ikke forholdt sig til de offentlige data fra CHERISH studiet der blev præsenteret på AAN mødet i Boston i april. Her fremgik det bl.a. at der ikke var statistisk signifikant forskel på baseline HFMSE score mellem sham og Nusinersen gruppen. Sham gruppen havde en baseline score på 19.9 med standardafvigelse på 7.2, mens Nusinersen gruppen havde en baseline score på 22.4 med en standardafvigelse på 8.3. Dette resulterer i en ikkesignifikant forskel på 2.5 [-1.99; 6.99] point (t-test, p=0.2723).
Det er desuden uklart om fagudvalget har gået ud fra at forskellen fra baseline til 15 måneder er beregnet som forskellen mellem gennemsnittene, eller som den gennemsnitlige forskel, idet de skriver: "Fagudvalget bemærker, at der er en forskel i baselineværdi for HFME [sic] på 2,5 point, hvilket skal sammenholdes med, at der opnås en gennemsnitlig forskel i effekt på 6 point, samt at antal respondere er opgjort som patienter, der opnår en klinisk betydningsfuld forbedring er 3 point. Det kan derfor ikke udelukkes, at denne forskel ved baseline kan have medført en overestimering af effekten." Dette forhold kunne give anledning til bekymring hvis der var tale om ændringen mellem to gennemsnit, men ikke i udpræget grad når der som i dette tilfælde er tale om den gennemsnitlige forskel idet der så er taget højde for forskellen i baseline score mellem sham gruppen og Nusinersen gruppen.

⁹ Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC, Norris DA, Bennett CF, Bishop KM. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2016 Mar 8;86(10):890-7.

30. August 2017

Medicinerådets sekretariat
Dampfærgevej 22
2100 København Ø
Att. Kirsten Holdt Henningsen

Hørings svar

Vedr. Medicinerådets kategorisering af Spinraza®

Biogen takker for muligheden for at afgive høringssvar på Medicinerådets kategorisering af behandlingsværdien af Spinraza®.

Biogen noterer sig, at Spinraza® kategoriseres i 'Vigtig klinisk merværdi' for præsymptomatiske børn med dokumenteret 5q SMA gendefekt og 2-3 SMN2-kopier og for patienter med SMA type I. Biogen finder kategoriseringen passende set i lyset af de data, vi har fremsendt og den metodologi som fagudvalget skal følge.

For gruppen af patienter med SMA type II kategoriserer Medicinerådet behandling med Spinraza® i kategorien 'Lille klinisk merværdi' svarende til 'moderat forbedring f.eks. reduktion i ikke- alvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger'. Biogen mener ikke, at denne kategorisering giver et retvisende billede af den værdi, som behandling med Spinraza® kan betyde for patienter med SMA type II. Biogen ser gerne, at Medicinerådet revurderer sin kategorisering med henblik på at placere behandling med Spinraza® af disse patienter i kategori 2 'Vigtig klinisk merværdi' svarende til 'vedvarende og stor forbedring i effektforhold, der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ'. Årsagen hertil redegør vi for i det følgende.

Det præspecifiserede mål for motorisk funktion

I kategoriseringen tillægger Medicinerådet det stor betydning, at Spinraza® ikke kan demonstrere evidens for opnåelse af det af fagudvalget præspecifiserede klinisk relevante mål for motorisk funktion på 15-points forbedring på HFMSE-skalaen. Biogen vil gerne udfordre, at 15 points forbedring på HFMSE-skalaen er det klinisk relevante mål for denne gruppe af patienter. Det fremgår intet sted i den videnskabelige litteratur at en 15 points forbedring skulle være den mindste klinisk relevante forskel og vi undrer os derfor over, hvilken videnskabelig evidens fagudvalget og medicinerådet baserer sig på. Efter Biogens mening er en 3 points forbedring det mindste klinisk relevante mål, hvilket støttes af den videnskabelige litteratur (Swoboda, 2010¹) og af det Europæiske Lægemiddelagentur (EPAR for Spinraza® side 70). Videre vil vi påpege at den gennemsnitlige forbedring på 4 point skal sættes i relation til gruppen som sham-procedure. Denne gruppe havde en gennemsnitlig forværring på 1,9 point i løbet af 15 måneder. Denne forværring bør betragtes som det naturlige forløb hos SMA type I og type II patienter. Andre publikationer^{2,3} har ligeledes vist at langsom forværring på HFMSE skalaen er at betragte som

det forventede forløb for patienter med SMA type I og II. Dette står i stærk kontrast til den forbedring vi ser hos de patienter, som har fået Spinraza®.

Biogen mener, at fagudvalget bør se på dette punkt igen og overveje, hvad alternativet i givet fald skal være for disse type II patienter, hvis udvalget fastholder, at 15-points forbedring er det relevante kliniske mål. Betyder det, at det skal accepteres at patienter med type II SMA skal opleve en forværring af deres funktion på grund af deres sygdom, selvom de med Spinraza® kan opnå ikke bare en opbremsning i forværringen af deres motoriske funktion; men en 4 points fremgang?

På grund af sygdommens alvor og udgangspunktet for disse type II patienter vil selv en mindre fysisk forbedring være af stor betydning for barnet og kunne betyde f.eks. en forskel på om barnet kan klare sig i almindelig institution/ skole fremfor special-tilbud.

Vurderingen af evidenskvalitet for patienter med SMA type II
Fagudvalget skriver, at der i CHERISH studiet er en forskel i baselineværdi for HFME og at denne baselineforskel kan have medført en overestimering af effekten, hvorfor evidenskvaliteten nedgraderes med et point. Biogen skal understrege, at der i den statistiske metode (ANCOVA), som er anvendt til analysen af data, er sket korrektion for denne baselineforskel. Yderligere materiale kan fremsendes, såfremt udvalget ønsker dette.

Evidenskvalitet ud fra GRADE vs. Behandlinger af sjældne diagnoser
Biogen anerkender at GRADE metodologien sikrer ensartede og klinisk relevante vurderinger af evidensgrundlaget for hovedparten af de behandlinger, som medicnrådet skal kategorisere. Der vil imidlertid være visse behandlinger tilpasset sjældne diagnoser og små patientgrupper, som på grund af terapiområdet karakter og begrænsede patientpopulation ikke kan mønstre store, randomiserede kliniske studier og evidens for subpopulationer indenfor området. Disse behandlinger risikerer efter Biogens opfattelse at blive ringere stillede ved Medicinrådets kategoriseringer, når GRADE anvendes case-uafhængigt. Den meget lave evidenskvalitet, som Medicinrådet finder for Spinraza® skyldes især dette forhold.

Patient Quality of Life (QoL) - data

Biogen vil gerne imødekomme Medicinrådets ønske om data for patienternes oplevede livskvalitet ved behandling med Spinraza®; men som tidligere anført findes der pt. ikke publicerede data.

I andet halvår 2018 forventer Biogen publicering af en videnskabelig artikel, som samler alle patient QoL-data vedr. Spinraza®.

Følgende abstracts vedrørende QoL og Spinraza® vil blive tilgængelige i november i år. Alle vil blive præsenteret via poster præsentationer på ISPOR i Glasgow i november 2017.



- **Adequately Reflecting the Clinical Benefits in Rare Disease Economic Modeling Using SMA Type I as a Case Study**
Zuluaga-Sanchez S, Knight C, Thompson R, Teynor M
- **The Utility of Different Approaches to Developing Health Utilities Data in Childhood Rare Diseases – A Case Study in Spinal Muscular Atrophy**
Thompson R, Vaidya S, Teynor M
- **Estimation of the Health-related Quality of Life Benefits of Treatment for Spinal Muscular Atrophy (SMA)**
Lloyd A, Gallop K, Thompson R, Vaidya S, Teynor M
- **Measuring Quality of Life in Children with Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review**
Vaidya S, Thompson R

Endelig vil Biogen opfordre til, at fagudvalget indhenter patienterfaringer fra forældre til børn i Biogens 'Early Patient Access Programme', hvori der er indgået 3 danske patienter. Der vil kunne opnås adgang til disse forældre via overlæge Peter Born, Rigshospitalet.

Patientrepræsentation i fagudvalget

Biogen har fået oplyst, at der ikke har været repræsentation af relevant patientorganisation i fagudvalget, på trods af at retningslinjerne for sammensætning af fagudvalget forudsætter dette. Da fagudvalget skal drøfte forhåndenværende høringssvar mener Biogen, at fagudvalget i den anledning bør søge input fra Muskelsvindfonden for at få patienternes syn repræsenteret i vurderingen af især den kliniske værdi af behandling med Spinraza® for patienter med SMA type II.

Såfremt I har spørgsmål, er I velkomne til at kontakte undertegnede på mobil: 22 20 06 81 eller pr. mail.: Tine.Eriksen@biogen.com

Med venlig hilsen

Tine Højager Eriksen
Associate director, Market Access

1. Swoboda KJ, Scott CB, Crawford TO, Simard LR, Reyna SP, Krosschell KJ, et al. (2010) **SMA CARNI-VAL Trial Part I: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of L-Carnitine and Valproic Acid in Spinal Muscular Atrophy**. PLoS ONE 5(8): e12140. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012140>



2. Kaufmann, P., McDermott, M.P., Darras, B.T. et al. **Observational study of spinal muscular atrophy type 2 and 3: functional outcomes over 1 year.** *Arch Neurol.* 2011; 68: 779–786

3. Kaufmann, P., McDermott, M.P., Darras, B.T. et al. **Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3.** *Neurology.* 2012; 79: 1889–1897

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet version 2.0

Dette dokument er Amgros' 2. indstilling om anbefaling af Spinraza (nusinersen) som standardbehandling til 5q Spinal muskelatrofi (SMA). Biogen har siden 1. indstilling givet et nyt pristilbud på Spinraza. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger med den nye lægemiddelpris sammenholdt med den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	30-01-2018
Firma	Biogen
Lægemiddel	Spinraza (nusinersen)
Indikation	5q Spinal muskelatrofi

Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Det indstilles, at Spinraza **ikke** anbefales som standardbehandling til præsymptomatiske børn samt SMA type I, type II og type III.

Overordnet konklusion

På trods af, at Biogen i aftalen med Amgros, har reduceret prisen yderligere på Spinraza i forhold til AIP, betyder det meget lidt for konklusionen, som er at meromkostningerne for Spinraza ligger meget langt over et niveau, som kan betragtes som rimeligt i forhold til den merværdi lægemidlet tilbyder.

Konklusion per population

Præsymptomatiske børn

Ansøger har ikke indsendt en analyse for denne population, hvorfor Amgros ikke kan vurdere omkostningerne. Amgros kan derfor ikke anbefale Medicinrådet at anbefale Spinraza som standardbehandling til præsymptomatiske børn.

SMA I

Den kliniske merværdi bygger på et lavt evidensniveau. Sammenholdt med de meget høje meromkostninger, der er forbundet med behandling med Spinraza, vurderer Amgros, at der ikke er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den vigtige kliniske merværdi som lægemidlet tilbyder. Amgros anbefaler derfor, at Medicinrådet ikke anbefaler Spinraza som standardbehandling for SMA type I.

SMA type II

Den kliniske merværdi bygger på et meget lavt evidensniveau. Sammenholdt med de meget høje meromkostninger, der er forbundet med behandling med Spinraza, vurderer Amgros, at der ikke er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den lille kliniske merværdi som lægemidlet tilbyder. Amgros anbefaler derfor, at Medicinrådet ikke anbefaler Spinraza som standardbehandling for SMA type II.

SMA type III

Der er ikke dokumenteret, at Spinraza har en merværdi for SMA type III, hvorfor Amgros ikke kan anbefale Medicinrådet at anbefale Spinraza som standardbehandling til SMA type III.

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling

Population	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi	Kommentar	Anbefaling som standardbehandling
Præsymptomatiske børn*	Vigtig klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet		Ingen økonomisk analyse indsendt	Nej
SMA type I	Vigtig klinisk merværdi	Lav evidenskvalitet	Uacceptabelt		Nej
SMA type II	Lille klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Uacceptabelt		Nej
SMA type III	Ikke-dokumenterbar klinisk merværdi	Ingen evidens	Uacceptabelt		Nej

* Med dokumenteret 5q SMA gendefekt og 2-3 SMN2-kopier

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser (tabel 2-5) er baseret på AIP for Spinraza. Foretages analyserne på baggrund af nyeste aftalepris på Spinraza og ikke på baggrund af AIP, er meromkostningerne for Spinraza mindre end i de analyser, der er præsenteret nedenfor. De vigtigste resultater fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Spinraza er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med best supportive care (BSC) til behandling af SMA type I, SMA type II og SMA type III. Meromkostningerne skyldes næsten udelukkende lægemiddelomkostningerne for Spinraza. De øvrige omkostninger, som er forbundet med standardbehandlingen af SMA, hhv. hospitalsomkostninger, kommunale omkostninger og patient- og forsørgeromkostninger, påvirker ikke meromkostningerne per patient i den valgte model. Overordnet er usikkerheden omkring meromkostningerne for behandling med Spinraza relativt lav.

Tabel 2 Estimerede meromkostninger per patient med en tidshorisont på 15 måneder, DKK, AIP

Population	Intervention	Komparator	Inkrementale omkostninger (DKK) per patient (AIP)
SMA type I	Spinraza	BSC	4.384.558
SMA type II	Spinraza	BSC	4.384.558
SMA type III	Spinraza	BSC	4.384.558

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer budgetkonsekvenserne som meget usikre, da det er svært at opnå et kvalificeret estimat for antallet af patienter, som vil blive igangsat behandling med Spinraza. Budgetkonsekvenserne for Spinraza er dog potentielt meget høje.

Tabel 3 Budgetkonsekvenser per år for SMA type I, DKK, AIP

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Budgetkonsekvenser	10.762.232	10.938.448	13.068.110	15.197.771	17.327.432

Tabel 4 Budgetkonsekvenser per år for SMA type II, DKK, AIP

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Budgetkonsekvenser	21.015.644	39.238.351	79.106.629	97.475.923	108.340.940

Tabel 5 Budgetkonsekvenser per år for SMA type III, DKK, AIP

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Budgetkonsekvenser	24.770.275	28.127.330	73.128.067	97.500.766	119.998.642

Kontraktforhold

2-årig rammeaftale. Aftalen indeholder en trinvis rabat. Kontraktstart 20. januar 2018.

SPINRAZA (NUSINERSEN)

5Q SPINAL MUSKELATROFI (SMA)

Opsummering

Baggrund

Spinraza er et lægemiddel som har godkendt indikation til behandling af Spinal muskeltrofi (SMA). Ca. 80 patienter kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Biogen.

Analyse

I analysen sammenlignes behandling med Spinraza i kombination med best supportive care (BSC) med BSC over en tidshorisont på 15 måneder.

Inkrementale omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet meromkostningerne ved brug af Spinraza. I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er meromkostningerne per patient for Spinraza, sammenlignet med BSC: 4.384.558 DKK med nuværende listepriis for Spinraza.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for sygehusene ved at tage Spinraza i brug til behandling af SMA, vil være ca. 55 millioner DKK per år om 1 år, og ca. 250 millioner per år om 5 år baseret på listepriisen. Budgetkonsekvenserne fordeler sig således for populationerne:

- Ca. 10 millioner DKK per år i år 1 og ca. 20 millioner DKK per år i år 5 for SMA type I
- Ca. 20 millioner DKK per år i år 1 og ca. 110 millioner DKK per år i år 5 for SMA type II
- Ca. 25 millioner DKK per år i år 1 og 120 millioner DKK per år i år 5 for SMA type III

Konklusion

Spinraza er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med Best supportive care (BSC) til behandling af SMA type I, SMA type II og SMA type III, som næsten udelukkende skyldes lægemiddelomkostningerne for Spinraza. De øvrige omkostninger, som er forbundet med standardbehandlingen af SMA, påvirker ikke meromkostningerne per patient i den valgte model. Overordnet er usikkerheden omkring meromkostningerne for Spinraza relativt lav.

Amgros vurderer budgetkonsekvenserne som meget usikre, da det er svært at opnå et kvalificeret estimat for antallet af patienter, som vil blive igangsat behandling med Spinraza. Budgetkonsekvenserne for Spinraza er dog potentielt meget høje.

INDHOLD

1 Baggrund	4
1.1 Problemstilling	4
1.2 Spinal muskelatrofi	4
Patientpopulation	4
1.3 Behandling af SMA	5
1.3.1 Behandling med Spinraza	5
1.3.2 Komparator	5
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	5
1.5 Tidshorisont	5

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	6
2.1 Model, metode og forudsætninger	6
2.1.2 Analyseperspektiv	7
2.1.3 Omkostninger	7

3 Resultater	10
3.1 Firmaets hovedanalyse	10
3.1.1 Antagelser i firmaets grundscenario	10
3.1.2 Firmaets følsomhedsanalyser	11
3.2 Amgros' analyse	12
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	12
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	12
3.2.3 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer	13
3.2.4 Usikkerhed af resultaterne	14

4 Budgetkonsekvenser	15
4.1 Estimat af antal patienter, som er aktuelle til behandling	15
4.2 Estimatet af omkostningsudviklingen	17
5.2.1 Firmaets analyse	17
5.2.2 Amgros' estimat	17
4.3 Budgetkonsekvenser	19

5 Diskussion	20
---------------------	-----------

Referencer	21
-------------------	-----------

1 BAGGRUND

Spinraza er indiceret til behandling af 5q spinal muskelatrofi (SMA). Biogen er markedsføringstilladelsesindehaver af Spinraza og har den 20. juni 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af Spinraza som standardbehandling af SMA på danske sygehuse. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, som Biogen har indsendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at vurdere de inkrementale omkostninger forbundet med behandling af SMA i form af de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af Spinraza som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Spinraza + BSC med BSC.

1.2 Spinal muskelatrofi

5q Spinal muskelatrofi (SMA) er en sjælden genetisk neurodegenerativ sygdom, der manifesterer sig ved progressiv kraftnedsættelse og muskelatrofi. En gendefekt i Survival motorneuron (*SMN*)1 reducerer mængden af funktionelt SMN-protein, hvilket resulterer i degeneration af motorneuroner i rygmarv og hjernestamme og efterfølgende muskelatrofi [1].

Patientpopulation

SMA underinddeles i fem forskellige former (SMA type 0-IV) ud fra antal *SMN2* kopier, symptomernes sværhedsgrad, tidspunkt for manifestation og barnets motoriske udvikling (Tabel 1) [2] [3]. Jo færre antal kopier af *SMN2* desto tidligere debuterer symptomerne, og jo alvorligere er sygdommen.

TABEL 1: KLINISK KLASSIFIKATION AF SPINAL MUSKELATROFI [2]

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

1.3 Behandling af SMA

1.3.1 Behandling med Spinraza

Indikation

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

Virkningsmekanisme

Spinraza er et SMN2-dirigeret antisense oligonukleotid, der skal hæmme den alternative splicing, således at mere funktionelt SMN-protein udtrykkes fra SMN2 [2].

Dosering

Den anbefalede dosis er 12 mg/5 ml (2,4 mg/ml), som administreres intratekalt, dvs. det gives som en injektion i det hulrum, der omgiver rygmarven og hjernen. Behandling med Spinraza initieres med 4 startdoser. De første 3 startdoser skal gives med 14 dages intervaller. Den 4. startdosis skal gives 30 dage efter den 3. startdosis. Vedligeholdelsesdoser skal gives hver 4. måned derefter. Behandlingen er i udgangspunktet livslang, da der i godkendelsen fra Det Europæiske Lægemiddel Agentur (EMA) ikke er taget stilling til eventuel pausering eller seponering af behandlingen.

1.3.2 Komparator

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

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

Spinraza erstatter således ikke andre behandlinger og vil som udgangspunkt bruges i tillæg til BSC.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi for følgende populationer:

- Patienter med SMA type 0
- Præsymptomatiske spædbørn
- Patienter med SMA type I
- Patienter med SMA type II
- Patienter med SMA type III

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet har i protokollen defineret, at den kliniske merværdi vil blive evalueret på en gennemsnitlig tidsperiode på 15 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige inkrementale omkostninger per patient sammenlignes Spinraza med BSC. Den økonomiske analyse præsenteres herunder.

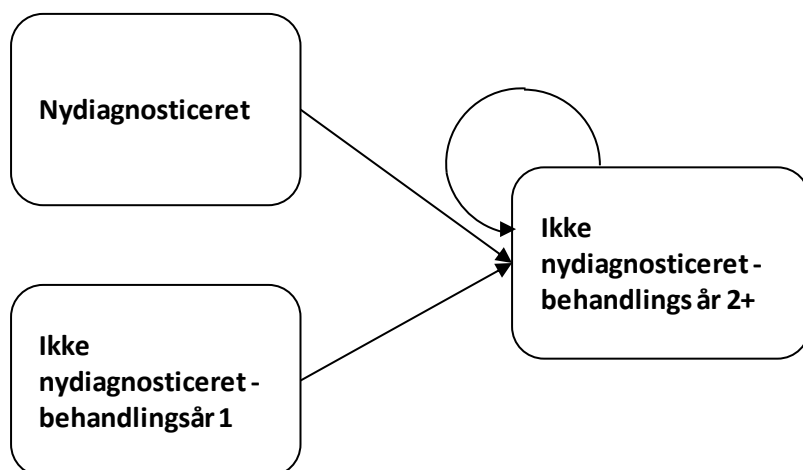
Amgros har gjort Biogen opmærksom på, at den oprindelige kildeangivelse samt underbygning af forudsætninger og estimater var mangelfuld. Dette blev efterfølgende tilrettet, og to nye analyser blev sendt til Amgros. Den seneste analyse danner grundlaget for denne vurdering.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Biogen har indsendt en omkostningsmodel for pædiatriske patienter (<18 år) med henholdsvis SMA I og for SMA II + SMA III med stadierne nydiagnosticeret, ikke nydiagnosticeret -behandlingsår 1 og ikke nydiagnosticeret – behandlingsår 2+. Modellens struktur kan ses i figuren herunder:

FIGUR 1: MODELSTRUKTUR



Hvert af stadierne er forbundet med forskellige omkostninger.

Biogen har lavet en fælles model for SMA II + SMA III, da det kun har været muligt at finde data på ressource-trækket for SMA II. Der argumenteres desuden for, at ressource-trækket for de to populationer er sammenligneligt.

Modellen for SMA I er magen til modellen for SMA II + SMA III. Forskellen mellem de to modeller ligger i, at de tre stadier er forbundet med forskellige omkostningsniveauer i de to modeller.

Stadierne er udelukkende inddelt efter diagnostetidspunkt og tid i behandling, og er således ikke et udtryk for forskellige helbredstilstande. Alle patienter starter enten i stadiet nydiagnosticeret eller i stadiet ikke nydiagnosticeret – behandlingsår 1. Alle patienterne bevæger sig til stadiet ikke nydiagnosticeret – behandlingsår 2+, hvor alle patienterne derefter bliver fremadrettet. Patienter kan ikke bevæge sig fra stadiet ikke nydiagnosticeret – behandlingsår 2+ til nogle af de andre stadier.

Modellen har en cykluslængde på et år.

Amgros' vurdering

Den indsendte model med tre gensidigt ekskluderende stadier er simpel og transparent. Modellen inkluderer dog ikke stadiet død, hvilket kunne være inkluderet for at gøre modellen mere repræsentativ for et naturligt patientforløb, specielt for SMA I. Givet den korte tidshorison for analysen samt at Medicinrådet ikke har vurderet gennemsnitlig overlevelse inden for tidshorisonen, kan dette valg godt accepteres.

Modellen inkluderer ikke SMA type 0, SMA type IV og præsymptomatiske børn, som protokollen angiver. Amgros kan derfor ikke tage stilling til omkostningerne for disse tre populationer, og omkostningsanalysen beskriver udelukkende SMA type I, SMA type II og SMA type III.

Modellen inkluderer udelukkende pædiatriske patienter. Hovedparten af patienter med SMA II og SMA III er ikke pædiatriske patienter. Amgros har været i dialog med klinikere på de behandlende centre i Region Midt, Region Syd og Region hovedstaden, som bekræfter at ressourceforbruget for pædiatriske patienter og voksne patienter er sammenligneligt om end en smule lavere for voksne patienter. Amgros har derfor inkluderet voksne patienter i modellen, og antaget samme ressourceforbrug som for pædiatriske patienter.

Den fælles model for SMA II + SMA III vurderes at være et acceptabelt valg ved fravær af data for SMA III. Valget får desuden ingen betydning for det samlede resultat.

Amgros vurderer, at den overordnede modeltilgang er acceptabel

2.1.2 Analyseperspektiv

Modellen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Modellen inkluderer transportomkostninger, patient- og forsørgertid, men er eksklusiv produktionspåvirkninger. Omkostninger diskonteres ikke i modellen. Tidshorisonen i Biogens hovedanalyse er 2 år.

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv stemmer overens med de fastsatte retningslinjer. Biogen har udeladt visse kommunale omkostninger. Dette påvirker imidlertid resultatet i lav grad.

Tidshorisonen er fastsat af Medicinrådet i protokollen. Derfor har Amgros reduceret tidshorisonen til 15 måneder tilsvarende protokollens tidshorison. Dette betyder imidlertid, at patienter kun befinder sig i stadiet ikke nydiagnosticeret behandlingsår 2+ i 3 måneder i denne analyse.

Metodevejledningen fastsætter, at omkostninger skal diskonteres, hvis tidshorisonen er mere end ét år. Efter tilrettelsen af tidshorisonen fra 24 til 15 måneder, påvirker diskontering dog resultatet i ubetydelig grad.

Amgros godtager analysens perspektiv, men har ændret tidshorisonen til 15 måneder.

2.1.3 Omkostninger

Omkostningerne inkluderet i modellen består af lægemiddelomkostninger (både Spinraza og co-medicinering), administrationsomkostninger knyttet til brugen af Spinraza og omkostninger til forbrug af sundhedsydelser i de forskellige stadier.

Lægemiddelomkostninger

I den indsendte analyse er AIP (ex. moms) anvendt for Spinraza samt co-medicinering (se Tabel 4).

Biogen har baseret analysen på følgende pris for Spinraza:

TABEL 2: LÆGEMIDDELPRIS ANGIVET I AIP

Dosis	Pakningsstørrelse	Pris	Kilde
12 mg	1 hætteglas (5 ml)	DKK 620.000	Medicinpriser.dk

Doseringen for Spinraza er fast for alle patienter og fremgår sammen med enhedsomkostningerne af tabel 3.

TABEL 3: LÆGEMIDDELOMKOSTNINGER PER CYKLUS

Behandling	Behandlings-cyklus	Frekvens	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde/kommentar
Spinraza	1	Dag 0	620.000	Medicinpriser.dk
	2	Dag 14	620.000	
	3	Dag 28	620.000	
	4	Dag 63	620.000	
	5+	Hver fjerde måned	620.000	
Best supportive care			0	Ingen omkostninger

Det er estimeret, at en del af patienterne har behov for bronkodilaterende lægemidler, som følge af deres sygdom. Andelen af patienter, som har behov for medicinen er baseret på estimater fra en svensk rapport af Carlsson og Björholt [5], hvor to kliniske eksperter i Sverige er blevet interviewet med henblik på at estimere resourceforbruget for SMA I og SMA II. Det antages, at lægemiddelforbruget i Danmark er sammenligneligt med det svenske. Det estimerede lægemiddelforbrug er blevet valideret og justeret med hjælp fra en dansk kliniker. Andelen af patienter, der har behov for lægemidlerne i populationerne er angivet i Tabel 4.

Det antages, at der ikke er forskel i forbruget af bronkodilaterende lægemidler mellem patienter som modtager henholdsvis Spinraza og BSC.

TABEL 4: ANDELEN AF PATIENTER DER HAR BEHOV FOR BRONKODILATERENDE LÆGEMIDLER

	SMA type I		SMA type II + III	
	År 1	År 2	År 1	År 2
Salbutamol inhalation	0%	0%	50%	50%
Salbutamol systemisk	0%	0%	10%	10%

Amgros' vurdering

I mangel på anden data, virker den valgte tilgang rimelig. Man kunne dog have anvendt mere end én kliniker til at validere estimaterne. Amgros har taget kontakt til klinikere fra de 3 behandlende centre i henholdsvis Region Midt, Region Syd og Region Hovedstaden, som alle vurderer at estimaterne virker plausible. Hvorvidt patienterne anvender bronkodilaterende lægemidler er uden betydning for resultatet i hovedanalysen, da det antages at der ikke er forskel i forbruget mellem patienter der modtager henholdsvis Spinraza og BSC.

Administrationsomkostninger - hospital

Der er inkluderet hospitalsadministrationsomkostninger for Spinraza i analysen. Til injektionen anvendes DAGS-koden PG01D «Biopsi og væskeudsugning, overfladisk». For ambulante besøg anvendes henholdsvis DAGS-koden BG50A «Ambulant besøg, pat. mindst 7 år», og DAGS-koden BG50B «Ambulant besøg, pat. mindst 7 år». Det antages, at 50% af patienterne er mindst 7 år. I tillæg til de to andre koder anvendes også DAGS-koden DG30M «Neurologi», da besøget omfatter en neurologisk diagnose. Administrationsomkostningerne er illustreret i Tabel 5.

TABEL 5: ADMINISTRATIONSOMKOSTNINGER FOR SPINRAZA - HOSPITALSOMKOSTNINGER

Beskrivelse	Enhedsomkostning	Takst	Kilde
Ambulant besøg	(672*50%+1.367*50%) 1.020 DKK	DAGS, BG50A & BG50B	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
Yderligere gebyr for neurologi	1.489 DKK	DAGS, DG30M	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
Lumbalpunktur	2.432 DKK	DAGS, PG01D	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
Samlede hospitals-administrations-omkostninger	4.941 DKK		

Amgros' vurdering

Antagelserne omkring hospitalsadministrationsomkostningerne virker rimelige. Administrationsomkostningerne påvirker imidlertid resultatet i lav grad.

Administrationsomkostninger – patient og forsørgere

Der er ligeledes inkluderet transport- og forsørgeradministrationsomkostninger i analysen. Det antages, at der i gennemsnit er 2 timers transporttid hver vej til hospitalet. Der anvendes en produktivitetstabstilgang, hvor der udelukkende inkluderes forsørgeromkostninger. Patientomkostninger inkluderes således ikke. De inkluderede omkostninger illustreres i tabel 6.

TABEL 5: ADMINISTRATIONSOMKOSTNINGER FOR SPINRAZA – PATIENT- OG FORSØRGEROMKOSTNINGER

Beskrivelse	Enhedsomkostning	Kilde
Tid brugt på hospitalet og transport, omkostning per time	183 DKK	AMGROS Værdisætning af enhedsomkostninger
Transportomkostninger	100 DKK	AMGROS Værdisætning af enhedsomkostninger
Totale patientadministrationsomkostninger per 2-timers besøg med to timers transporttid	831 DKK	

Amgros' vurdering

Patientomkostninger bør, jævnfør metodevejledningen, ikke betragtes ud fra en produktivitetstabstilgang. Amgros har derfor justeret modellen, så den inkluderer både patient- og forsørgeromkostninger. Dette påvirker imidlertid resultatet i lav grad.

Omkostninger for pædiatriske patienter med SMA type I og SMA type II+III

Analysen inkluderer en lang række omkostninger knyttet til den nuværende standardbehandling af pædiatriske SMA I og SMA II + SMA III. Information om ressourceforbruget for hospitaler er hentet fra Landspatientregistret

(LPR), ressourceforbrug fra primærsektoren er hentet fra Sygesikringsregistret, og information om yderligere ressourceforbrug er baseret på den førnævnte rapport om ressourceforbruget i Sverige af Carlsson og Björholt [5]. Ressourceforbruget beskrevet i rapporten af Carlsson og Björholt er blevet valideret af en dansk kliniker, der mener, at det svenske ressourceforbrug er sammenligneligt med det danske.

Ressourceforbruget er opgjort over to år og inddelt efter diagnoseår, hvilket vil sige, at år 1 svarer til ressourceforbruget for nydiagnosticerede patienter og år 2 svarer til ressourceforbruget for ikke nydiagnosticerede patienter. Dette skyldes, at ressourceforbruget fordeler sig forskelligt mellem år 1 og år 2. Denne forskel danner baggrunden for den anvendte model med inddelingen mellem nydiagnosticerede og ikke nydiagnosticerede. Det antages, at der ikke er forskel i ressourceforbruget til den nuværende standardbehandling mellem patienter der modtager Spinraza og BSC. Dermed antages det, at Spinraza udelukkende vil være i tillæg til BSC og ellers ikke påvirker ressourceforbruget. Af denne årsag har dette ressourceforbrug ingen betydning for de inkrementale omkostninger mellem Spinraza og BSC.

Amgros' vurdering

Baseret på Medicinrådets vurdering af, at effekten af Spinraza kan bremse sygdomsprogressionen for SMA I og SMA II, må det antages at flere af ovenstående ressourcetræk vil blive påvirket af dette. Det er plausibelt, at flere af ressourcetrækkene vil blive reduceret eller først opstå efter de 15 måneder, som er tidshorizonten for denne analyse. På dette punkt kan det betragtes som et konservativt valg af ansøger.

For SMA type I mener Amgros dog, at den valgte tilgang potentielt underestimerer de inkrementale meromkostninger for Spinraza. Dette skyldes, at der tages udgangspunkt i historiske data for patienter, som ikke har modtaget Spinraza. For nydiagnosticerede SMA I -patienter ses et meget højt ressourceforbrug for data fra LPR og Sygesikringsregistret sammenlignet med ikke nydiagnosticerede SMA I-patienter (62 kontakter år 1 over for 5 kontakter år 2). Denne forskel ses ikke for SMA II + SMA III, hvor ressourceforbruget er højere i år 2. Og forskellen ses heller ikke i ressourceforbruget i den svenske rapport. Amgros har derfor adspurgt Biogen om forskellen reelt skyldes, at SMA I-patienternes korte levetid < 2 år betyder, at en stor del af patienterne ikke lever i år 2, og derfor ikke har et ressourceforbrug år 2. Biogen har medgivet, at dette er plausibelt. En kliniker har ligeledes vurderet, at ressourceforbruget forbliver højt for denne patientgruppe år to, hvis patienterne lever året ud. Amgros vurderer på baggrund af Medicinrådets vurdering af mortalitet, at det er plausibelt, at en større andel af SMA I-patienter der modtager Spinraza lever år 2 end patienterne, der modtager BSC. Dette betyder reelt, at der i gennemsnit er et noget større ressourcetræk i år 2 for patienter, der modtager Spinraza end for patienter der modtager BSC.

Amgros har dog ikke korrigeret ressourceforbruget år 2 i mangel på tilstrækkelig data.

Med undtagelse af lægemiddelomkostningerne til Spinraza har omkostningerne i modellen lav indvirkning på resultatet. Amgros har derfor ikke fundet det hensigtsmæssigt at lave en omfattende vurdering af disse omkostningsestimater. Amgros har foretaget enkelte ændringer, som beskrevet i ovenstående.

3 RESULTATER

3.1 Firmaets hovedanalyse

3.1.1 Antagelser i firmaets grundscenarie

- *Tidshorizonten er 2 år.*
- *Det antages, at behandlingsarmen, der modtager Spinraza får behandling i hele tidshorizonten.*
- *Der er ingen dødsfald i nogen af behandlingsarmene i hele perioden.*
- *Eneste forskel i omkostningerne mellem de to behandlingsarme er lægemiddelomkostninger til Spinraza, administrationsomkostninger samt omkostninger til patient- og forsørgertid. Alle andre omkostninger er ens mellem de to behandlingsarme.*

Firmaets grundscenarie resulterer i meromkostninger på 5.630.000 DKK for Spinraza sammenlignet med BSC ved behandling af SMA type I, SMA type II, og SMA type III.

Resultaterne fra firmaets hovedanalyse præsenteres herunder. Lægemiddelpriserne som er brugt i analysen er AIP ekskl. moms.

TABEL 6: RESULTAT AF FIRMAETS GRUNDSCEARIO FOR SMA TYPE I

	Spinraza	BSC	Øgning/ reducere
Lægemiddelomkostninger	5.580.000	0	5.580.000
Behandlingsrelaterede omkostninger*	51.947	0	51.947
Hospitalsomkostninger	423.654	423.654	0
Øvrige omkostninger	6.325.059	6.325.059	0
Omkostninger, total per patient	12.380.660	6.756.191	5.624.469

*Administrering, transport og patient- og forsørgertid

TABEL 7 RESULTAT AF FIRMAETS GRUNDSCEARIO FOR SMA TYPE II OG SMA TYPE III

	Spinraza	BSC	Øgning/ reducere
Lægemiddelomkostninger	6.610.629	1.030.629	5.580.000
Behandlingsrelaterede omkostninger*	51.947	0	51.947
Hospitalsomkostninger	224.408	224.408	0
Øvrige omkostninger	2.611.779	2.611.779	0
Omkostninger, total per patient	9.498.762	2.843.665	5.624.469

*Administrering, transport og patient- og forsørgertid

3.1.2 Firmaets følsomhedsanalyser

Biogen præsenterer 3 forskellige følsomhedsanalyser for omkostningerne per patient. Tidshorisonten og lægemiddelprisen er det eneste, der har påvirkning på resultatet.

TABEL 8: FIRMAETS FØLSOMHEDSANALYSER

Følsomhedsanalyser		+/- Omkostninger
Firmaets grundscenari		5.624.469
Tidshorisont	15 måneder	4.380.403
Lægemiddelpris	15 % prisreduktion af Spinraza	4.794.947
Ressourceforbrug	Justeret ressourceforbrug*	5.624.469

* Ressourceforbrug fra de nationale registre er justeret med input fra en dansk klinisk ekspert.

3.2 Amgros' analyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Amgros har udarbejdet en analyse med udgangspunkt i den indsendte model, men har ændret følgende forudsætninger:

- Tidshorizonten ændret fra 24 til 15 måneder jf. Medicinrådets protokol
- Justeret patient- og forsørgertiden
- Justeret omkostningerne til bronkodilaterende lægemidler

Resultatet fra Amgros' hovedanalyse præsenteres herunder.

TABEL 9: RESULTAT AF AMGROS HOVEDANALYSE FOR SMA TYPE I

	Spinraza	BSC	Øgning/ reducere
Lægemiddelomkostninger	4.340.000	0	4.340.000
Behandlingsrelaterede omkostninger*	44.558	0	44.558
Hospitalsomkostninger	409.850	409.850	0
Øvrige omkostninger	3.963.503	3.963.503	0
Omkostninger, total per patient	8.757.911	4.373.353	4.384.558

*Administrering, transport og patient- og forsørgertid

TABEL 10 RESULTAT AF AMGROS HOVEDANALYSE FOR SMA TYPE II OG SMA TYPE III

	Spinraza	BSC	Øgning/ reducere
Lægemiddelomkostninger	4.341.506	1.506	4.340.000
Behandlingsrelaterede omkostninger*	44.469	0	44.469
Hospitalsomkostninger	102.995	102.995	0
Øvrige omkostninger	1.632.931	1.632.931	0
Omkostninger, total per patient	6.121.990	1.737.432	4.384.558

*Administrering, transport og patient- og forsørgertid

3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser

Med firmaets indlagte antagelser i modellen, påvirkes resultatet primært af lægemiddelprisen på Spinraza og behandlingstiden med Spinraza. Da lægemiddelprisen på Spinraza næsten udgør alle meromkostningerne sammenlignet med BSC, vurderer Amgros ikke, at en følsomhedsanalyse for denne parameter er nødvendig.

Da Spinraza som udgangspunkt skal gives i hele patientens levetid, finder Amgros det plausibelt, at en stor del af patienterne vil modtage Spinraza i længere tid end den anlagte tidshorisont for modellen. Dette gælder især for SMA type II og type III, som i forvejen har en prognose for overlevelse, der ligger ud over den valgte tidshorisont. Amgros har derfor udarbejdet følsomhedsanalyser med forskellig tidshorisont. Resultaterne af disse illustreres i nedenstående tabel.

TABEL 11: AMGROS' FØLSOMHEDSANALYSER

Følsomhedsanalyser		Meromkostninger per patient*
Amgros' grundscenarior		4.384.558
Tidshorisont	5 år	10.564.106
	10 år	17.708.112
	25 år	32.373.012

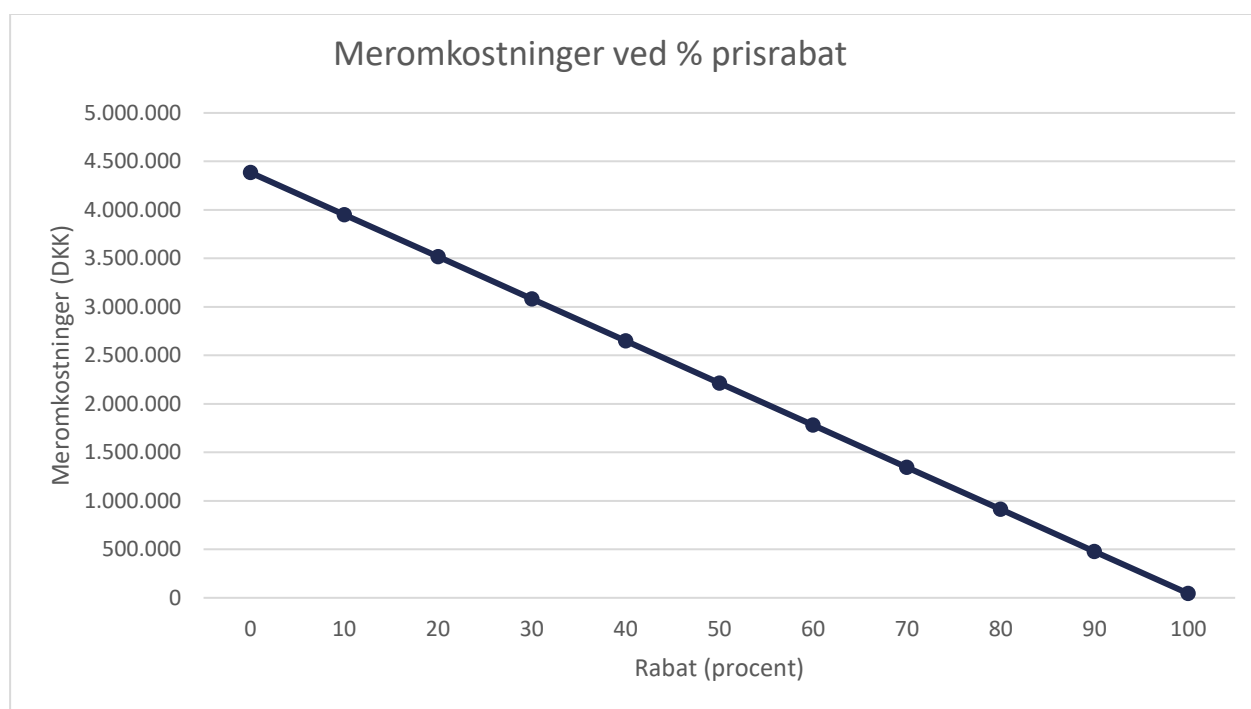
* Diskonterede tal, diskonteringsrate på 4 % er anvendt.

Ovenstående er udelukkende en fremskrivning af meromkostningerne per patient baseret på grundanalysen. Det bør derfor ikke betragtes som den gennemsnitlige meromkostning per patient efter x-antal år, men blot et udtryk for den potentielle meromkostning for en patient, der bliver behandlet den givne tidshorisont.

3.2.3 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer

For at tydeliggøre hvilken effekt prisen på Spinraza har på meromkostningerne har Amgros udarbejdet analysen ved forskellige prisniveauer. Analysen tager udgangspunkt i de lægemiddelomkostninger, som er afrapporteret i afsnittet om lægemiddelomkostninger og ressourceforbrug. Lægemiddelomkostningerne for Spinraza reduceres gradvist indtil produktet leveres helt gratis af firmaet.

FIGUR 2: MEROMKOSTNINGER VED % PRISRABAT



3.2.4 Usikkerhed af resultaterne

Usikkerheden af meromkostningerne for behandling med Spinraza knytter sig primært til den forventede overlevelse af patienterne i de to behandlingsarme. Det antages i modellen, at patienterne i begge arme lever lige lang tid og igennem hele modellens tidshorisont. Denne antagelse vurderer Amgros er meget usikker, da det er vurderet, at Spinraza bremser progression for både SMA type I og SMA type II. Især for SMA type I må antagelsen betragtes som meget usikker, da Medicinrådet vurderer, at Spinraza reducerer mortalitet inden for den valgte tidshorisont. Det må dermed antages, at flere patienter i gennemsnit lever alle 15 måneder i Spinraza-armen sammenlignet med BSC-armen. Dette vil øge de gennemsnitlige meromkostninger per patient for denne patientgruppe grundet forskellen i hospitalsomkostninger og øvrige omkostninger. Hvis man tilføjer de øvrige kommunale omkostninger, som ikke er inkluderet i analysen, så vil denne meromkostning potentielt være endnu større. Da der ikke er estimeret gennemsnitlig overlevelsestid for de to arme, så har det ikke været muligt for Amgros at vurdere de økonomiske konsekvenser af dette kvantitativt.

Amgros vurderer derfor, at de estimerede meromkostninger er den absolut minimale forskel i meromkostningerne mellem Spinraza og BSC, og at det er plausibelt, at meromkostningerne reelt vil være større.

Samtidig er der, som tidligere nævnt, usikkerhed knyttet til behandlingens længden af Spinraza og dermed meromkostningerne. Amgros vurderer, at det er plausibelt, at Spinraza vil blive brugt i længere tid end 15 måneder, og dermed vil meromkostningerne stige per patient. Hvis Spinraza har effekt på overlevelse langt ud over denne tidshorisont, vil ovenstående usikkerhed omkring meromkostninger for hospitalsomkostninger og øvrige omkostninger være endnu mere betydningsfuld.

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Estimat af antal patienter, som er aktuelle til behandling

Biogen har estimeret antallet af patienter, som vil være aktuelle til behandling med Spinraza til SMA type I, SMA type II og SMA type III. Amgros havde flere indvendinger til Biogens initiale estimater samt de udarbejdede analyser. Biogen har efterfølgende udarbejdet nye analyser. Amgros tager udgangspunkt i den senest indsendte analyse, hvor patientantallet er estimeret på baggrund af tal fra RehabiliteringsCenter for Muskelsvind samt en dansk kliniker samt med udgangspunkt i følgende forudsætninger:

Pædiatriske patienter:

- **SMA type I:** Der estimeres at være 5 patienter.
 - 3 patienter er allerede i behandling under Biogens Early Access Program
 - Alle prævalente patienter og alle nydiagnosticerede patienter vil få behandling
 - Det antages per år, at 2 nye diagnosticeres, og at 1 patient dør. Dermed en nettotilvækst på 1 patient
- **SMA type II:** Der estimeres at være 45 pædiatriske patienter
 - 35 ud af 45 prævalente patienter og alle nydiagnosticerede patienter vil få behandling
 - Det antages, at 42 % af alle patienter har fået stabiliserende operation i ryggen med en gennemsnitlig patientalder for operation på 10 år.
 - Det estimeres at 35 patienterne er under 13 år, og dermed ikke har fået operation
 - Der antages at være 2 nydiagnosticerede patienter per år
- **SMA type III:** Der estimeres at være 25 pædiatriske patienter
 - Alle prævalente og alle nydiagnosticerede patienter vil få behandling
 - Det antages, at 15 % af alle patienter har fået stabiliserende operation i ryggen med en gennemsnitlig patientalder for operation på 10 år.
 - Der antages at være 2 nydiagnosticerede patienter per år

Voksne patienter:

- **SMA type II og type III:** Der estimeres at være 90 voksne SMA type II og SMA type III patienter i alt
 - 4 ud af de prævalente SMA type II patienter vil få behandling
 - 6 ud af de prævalente SMA type III patienter vil få behandling

Biogen forventer ved en anbefaling en optagsrate for SMA type II og SMA type III på 30 % år 1 og 50 % år 2.

Biogen forventer at 11 patienter får behandling med Spinraza år 1 og 15 patienter får behandling med Spinraza år 2 på trods af læget ikke anbefales som standardbehandling.

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Grundet Spinraza er den første godkendte lægemiddelbehandling til denne indikation, har det været svært at estimere hvor mange patienter, der potentielt vil få behandlingen. Amgros har været i dialog med klinikere på de behandlende centre i Danmark, som ligeledes har svært ved at estimere antallet samt optagsraterne. Klini-

kerne er dog overordnet enige i, at estimerne virker plausible om end optagsraterne virker lave ved en anbefaling. Amgros lægger derfor estimerne til grund for hovedanalysen af budgetkonsekvenserne, og anvender de estimerede optagsrater ved en anbefaling. Dog er det plausibelt, at flere voksne patienter end de estimerede vil få behandling med Spinraza. Dette belyses derfor i en følsomhedsanalyse.

Amgros stiller spørgsmål ved de estimerede optagsrater ved ingen anbefaling. Det har ikke været muligt at for klinikerne at konfirmere disse optagsrater, så estimatet virker derfor meget usikkert. Amgros vurderer, at de anvendte optagsrater potentielt overestimerer patientantallet, der vil modtage Spinraza på trods af ingen anbefaling fra Medicinrådet. Dette vil underestimere de potentielle budgetkonsekvenser. Amgros vurderer det plausibelt, at nogle nydiagnosticerede SMA type I patienter vil modtage Spinraza på trods af ingen anbefaling som standardbehandling. Desuden er det plausibelt, at få SMA type II patienter vil modtage behandling med Spinraza på trods af ingen anbefaling. Amgros har derfor justeret på disse estimer således at:

- 50 % af nydiagnosticerede SMA type I patienter får Spinraza
- 5 % af hele SMA type II populationen modtager behandling år 1 på trods af ingen anbefaling. Denne procentsats stiger med 2,5 procentpoint hvert år.

TABEL 12: ESTIMERET ANTAL SMA TYPE I PATIENTER

SMA type I		
	År 1	År 2
Antal patienter	6	7
Aktuelle til behandling	6	7
Optagsrate <u>med</u> anbefaling	100 %	100 %
Estimeret antal behandlede patienter <u>med</u> anbefaling	6	7
Optagsrate <u>uden</u> anbefaling*	50 %	50 %
Estimeret antal behandlede patienter <u>uden</u> anbefaling	4	5

*Optagsraten omfatter udelukkende nydiagnosticerede patienter

TABEL 13: ESTIMERET ANTAL SMA TYPE II PATIENTER

SMA type II		
	År 1	År 2
Antal patienter	92	94
Aktuelle til behandling	41	43
Optagsrate <u>med</u> anbefaling	30 %	50 %
Estimeret antal behandlede patienter <u>med</u> anbefaling	13	22
Optagsrate <u>uden</u> anbefaling	5 %	7,5 %
Estimeret antal behandlede patienter <u>uden</u> anbefaling	2	4

TABEL 14: ESTIMERET ANTAL SMA TYPE III PATIENTER

SMA type III		
	År 1	År 2
Antal patienter	72	74
Aktuelle til behandling	33	35
Optagsrate <u>med</u> anbefaling	30 %	50 %
Estimeret antal behandlede patienter <u>med</u> anbefaling	10	18
Optagsrate <u>uden</u> anbefaling	0 %	0 %
Estimeret antal behandlede patienter <u>uden</u> anbefaling	0	0

4.2 Estimat af omkostningsudviklingen

5.2.1 Firmaets analyse

Biogen har inkluderet direkte lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, patientomkostninger og øvrige omkostninger i budgetkonsekvensberegningerne.

Lægemiddelomkostningerne er baseret på AIP (ekskl. moms). og baseret på 6 doser per år for nydiagnosticerede patienter og 3 doser per år for ikke nydiagnosticerede. Øvrige omkostninger er lige store for Spinraza og BSC. Analysen er lavet for to år.

Der er udarbejdet adskillige analyser for budgetkonsekvenserne. Her rapporteres blot resultatet fra hovedanalysen samt analyserne der giver den henholdsvis mindste og største budgetkonsekvens.

- Hovedanalysen estimerer en budgetkonsekvens på
 - 3,8 millioner DKK år 1 og 1,9 millioner DKK år 2 for SMA type I.
 - 6,7 millioner DKK år 1 og 16,9 millioner DKK år 2 for SMA type II.
 - 10,6 millioner DKK år 1 og 9,4 millioner DKK år 2 for SMA type III.
- Den ene scenarioanalyse estimerer en budgetkonsekvens på 3,8 millioner DKK år 1 og 1,9 millioner DKK år 2 for SMA type I, og ingen budgetkonsekvenser for de resterende populationer.
- Den anden scenarioanalyse estimerer en budgetkonsekvens på
 - 0 DKK år 1 og -1,9 millioner DKK år 2 for SMA type I.
 - 531,5 millioner DKK år I og 283,1 millioner DKK for SMA type II + SMA type III år 2.

5.2.2 Amgros' estimat

En budgetkonsekvensmodel skal normalt ses i sammenhæng med modellen, der ligger til grund for omkostningsanalysen. Dette er imidlertid ikke tilfældet, da Spinraza antages at have effekt på overlevelsen for SMA type I i budgetkonsekvensanalysen, mens det ikke antages i omkostningsanalysen. I budgetkonsekvensanalysen antages en nettotilvækst på 1 patient per år for Spinraza-armen (2 nydiagnosticerede og 1 dødsfald per år), mens der ikke antages en nettotilvækst for BSC-armen (2 nydiagnosticerede og 2 dødsfald per år). I og med Biogen inkluderer forlænget overlevelse i budgetkonsekvensanalysen understøttes antagelsen om, at meromkostningerne potentielt underestimeres for SMA type I patienter i omkostningsanalysen. Amgros har dog ikke tilrettet estimaterne jf. tidligere argumentation.

Amgros har indvendinger imod estimeringen af patientantal og dele af de økonomiske analyser. På denne baggrund har Amgros beregnet budgetkonsekvenserne med de forudsætninger Amgros mener er mere korrekte. Amgros har ændret følgende estimater ift. Biogens beregninger:

- Grundet den store usikkerhed omkring optagsrater har Amgros ekstrapoleret tidshorisonten ud til 5 år, med stigende optagsrate per år. Dette tydeliggør budgetkonsekvenserne ved forskellige optagsrater op til 100 % optag ved en anbefaling som standardbehandling.
- Antagelser omkring omkostningerne til Spinraza, da det ikke er muligt at have negative budgetkonsekvenser ved brug af Spinraza.
- Udeladt patientomkostninger.
- Forventet antal behandlede patienter ved ikke-anbefaling er ændret jf. forrige afsnit.

4.3 Budgetkonsekvenser

Herunder præsenteres Amgros' estimerede budgetkonsekvenser i år 1-5. Beregninger er baseret på AIP (ekskl. moms).

TABEL 15 : BUDGETKONSEKVENSER FOR SMA TYPE I

SMA type I					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Spinraza anbefales	36.457.585	39.933.758	44.987.915	50.042.071	55.096.227
Spinraza anbefales ikke	25.695.352	28.995.310	31.919.804	34.884.299	37.768.793
Budgetkonsekvens	10.762.232	10.938.448	13.068.110	15.197.771	17.327.432

TABEL 16: BUDGETKONSEKVENSER FOR SMA TYPE II

SMA type II					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Spinraza anbefales	50.469.505	84.900.966	140.472.748	173.302.283	204.376.688
Spinraza anbefales ikke	29.453.861	43.645.662	63.561.366	75.826.913	96.035.747
Budgetkonsekvens	21.015.644	39.238.351	79.106.629	97.475.923	108.340.940

TABEL 17: BUDGETKONSEKVENSER FOR SMA TYPE III

SMA type III					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Spinraza anbefales	44.485.958	63.799.141	124.756.006	165.084.833	201.544.321
Spinraza anbefales ikke	19.715.682	35.671.811	51.627.939	67.584.067	81.545.679
Budgetkonsekvens	24.770.275	28.127.330	73.128.067	97.500.766	119.998.642

Disse beregninger giver en budgetkonsekvens på mere end 250 millioner DKK i år 5 samlet for alle tre patientgrupper baseret på AIP.

Amgros vurderer disse budgetkonsekvensestimater som usikre. Siden lægemiddelomkostningerne per dosis er så høj, vil både ændring i patientantal, optagsrate og behandlingstid give store udslag i budgetkonsekvensberegningerne. Amgros vurderer ligeledes, at det er plausibelt at flere patienter fravælger behandling med Spinraza, især patienter med SMA III. Dermed kan det potentielt være en overestimering at antage 100% optag for denne population.

Amgros er imidlertid ikke i tvivl om, at budgetkonsekvenserne med stor sandsynlighed vil være meget høje, givet dagens prisniveau for Spinraza.

5 DISKUSSION

Spinraza er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med BSC til behandling af SMA type I, SMA type II og SMA type III, som næsten udelukkende skyldes lægemiddelomkostningerne for Spinraza. De øvrige omkostninger, som er forbundet med standardbehandlingen af SMA påvirker ikke meromkostningerne per patient i den valgte model. Overordnet er usikkerheden omkring meromkostningerne for Spinraza relativt lav.

Der er dog usikkerhed forbundet med den gennemsnitlige overlevelse, og dermed behandlingstid, for de to behandlingsarme inden for tidshorizonten på 15 måneder. Ud fra ENDEAR/CS3B-studiet konkluderer Medicinrådet, at Spinraza reducerer mortaliteten i forhold til placebo (BSC) for SMA type I patienter. Dette har Biogen ikke forsøgt at inkorporere i deres model. Dette underestimerer meromkostningerne, da flere patienter på Spinraza overlever i forhold til BSC inden for tidshorizonten på 15 måneder, hvilket får den gennemsnitlige meromkostning per patient til at stige. Meromkostningen er i dette tilfælde både drevet af lægemiddelomkostningerne, administrationsomkostningerne samt de øvrige omkostninger, som er knyttet til behandlingen af SMA-I patienter. Hvis Spinraza viser sig at have vedvarende effekt ud over follow-up-tiden, så vil meromkostningerne potentiel stige. Dette er der dog ikke data der understøtter. Mortalitet er ikke et lige så kritisk endepunkt for SMA type II og SMA type III, men samme problemstilling kunne være plausibel for disse patientgrupper.

Omvendt er det plausibelt, at behandlingen udskyder eller reducerer behovet for visse ressourcer som f.eks. ventilationsbehov og motoriske hjælpemidler. Dette ville potentielt reducere meromkostningerne for Spinraza. Dette er der ikke taget højde for i modellen, hvilket må betragtes som en konservativ tilgang.

REFERENCER

- [1] R. M. T. M. Juul-Hansen F, »Skandinaviskt referenceprogram för Spinal muskelatrofi.,« 2005.
- [2] F. R. B. E. S. M. S. A. W. B. e. a. Wang CH, »Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy.,« *J Child Neurol.*, p. 1027–49., 22 8 2007.
- [3] P. S. V. S. C. K. T. B. G. T. e. a. Farrar MA, »Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy,« Mar 2017. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28026041>.
- [4] T.-N. S. Europe, »Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA) SMA Europe , TREAT-NMD and European Medicines Agency meeting,« 2016.
- [5] B. I. Carlsson T, »Resource use and cost of spinal muscular atrophy (SMA) type I and II in Sweden Report,« Nordic Health Economics, 2017.
- [6] M. R. L. CHW., »Spinal muscular atrophy,« *Lancet*, p. 371(9630):2120–33, 2008.
- [7] N. M. C. G. C. S. Faravelli I, »Spinal muscular atrophy--recent therapeutic advances for an old challenge.,« *Nat Rev Neurol.*, pp. 351-9, 11(6) Jun 2015.
- [8] M. R. L. CHW, »Spinal muscular atrophy,« *Lancet*, nr. 371(9630), p. 2120–33, 2008.

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

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

Indhold

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

Forkortelser

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

1 Baggrund

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

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

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

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

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

1.1 Nuværende behandling

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

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

1.2 Nusinersen

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

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

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

2 Formål

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

3 Kliniske spørgsmål

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

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

3.1 PICO

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

Population

Patienter med SMA type I (jf. tabel 1)

Intervention

Nusinersen (jf. punkt 1.2)

Komparator

Imiteret intratekal injektion med placebo mixtur (Sham procedure)

Effektmål

Se skema under punkt 3.2

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

Population

Patienter med SMA type II (jf. tabel 1)

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

Intervention

Nusinersen (jf. punkt 1.2)

Komparator

Imiteret intratekal injektion med placebo mixtur (Sham procedure)

Effektmål

Se skema under punkt 3.2

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

Population

Patienter med SMA type III (jf. tabel 1)

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

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

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

Intervention

Nusinersen (jf. punkt 1.2)

Komparator

Imiteret intratekal injektion med placebo mixtur (Sham procedure)

Effektmål

Se skema under punkt 3.2

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

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

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

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

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

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

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

3.2 Valg af effektmål

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

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

Tabel 2. Oversigt over valgte effektmål og deres vigtighed.

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

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

* For alle effektmål ønskes data efter længst mulig opfølgningstid

ARR: Absolut risikoreduktion

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

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

3.2.1 Kritiske og vigtige effektmål

Mortalitet

Kritisk effektmål for SMA type I

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

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

Kritisk effektmål for SMA type I

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

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

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

Motorisk funktion

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

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

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

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

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

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

SMA type I

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

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

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

Hammersmith infant neurologic examination section 2 (HINE-2)

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

SMA type II og III op til 12 år

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

Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE)

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

Reduktion i dagligt ventilationsbehov

Kritisk effektmål for SMA type I og II

Vigtigt effektmål for SMA type III

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

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

Livskvalitet

Vigtigt effektmål for SMA type I, II og III

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

Behandlingsophør pga. bivirkninger

Vigtigt for SMA type I-II

Kritisk for SMA type III-IV

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

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

3.2.2 Mindre vigtige effektmål

Lungeinfektioner

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

Patienter med Serious adverse events (SAE)

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

Mulige bivirkninger af nusinersen på hjerne, lever og nyre

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

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i MEDLINE og i -CENTRAL.

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

Søgetermer

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

5 Databehandling/analyse

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

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

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

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

6 Andre overvejelser

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

Patienter som falder udenfor studiernes inklusionskriterier

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

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

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

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

Andre forbehold

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

7 Referencer

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

Bilag

Medicinrådets fagudvalg vedrørende spinal muskelatrofi

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

Medicinrådets sekretariat

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

Evaluation of Nusinersen (SPINRAZA™) in Medicinrådet

Contents

1. Executive summary.....	3
2. Natural history of the disease.....	4
3. Medicine Council Questions	6
4. Clinical added value of nusinersen in patients with Type I SMA	9
5. Clinical added value of nusinersen in patients with later onset SMA Type II.....	12
5.1. Clinically meaningful change on Hammersmith Motor Function Scale Extended (HMFSE).....	14
6. Clinical added value of nusinersen in patients with SMA type III	15
7. Clinical added value of nusinersen in pre-symptomatic patients.....	18
8. Clinical added value of Spinraza in Patients on ventilation	20
9. Literature Search for protocol for evaluation of the clinical added value of Nusinersen in Spinal muscular atrophy.....	22
Data on file:.....	23
10. Adverse Events.....	24
11. Follow Up Activities – Post Authorization	25
11.1. Periodic Safety Update Reports	25
Reference List.....	26

1. Executive summary

Nusinersen is the first disease modifying treatment approved for Spinal Muscular Atrophy (SMA) and its EMA approval on June 1st marks a paradigm shift in the way SMA will be treated. The clinical evidence supporting the regulatory approval lays the ground for the evaluation of Spinraza as standard treatment of SMA in Denmark.

- Type I patients treated with Spinraza in ENDEAR experienced a clinically relevant reduction in event-free survival compared sham-procedure with an absolute risk reduction [REDACTED]
 - Clinically relevant motor milestones were achieved even in patients that were on permanent ventilation.
- As would be expected of SMA Type II children, there was an average 1.9 point decline of motor function measurements as determined by the HFMSE for the Sham-procedure patients in the CHERISH trial at the 15 month data cut. The Spinraza treated patients not only remained stable but achieved on average a 4.0 improvement on the HFMSE. The change was statistically significant with a p value of ; $p=0.0000002$ (4.0, 95% CI 2.9 to 5.1;-1.9, 95% CI -3.8 to 0.0). The difference is well above the 3-point change on the HFMSE scale that is considered as clinically relevant.
- 17 patients with Type III were enrolled in the CS12 study and the data from this study demonstrated additional milestone attainment and maintenance of effect over time in motor function and ambulation, all of which are in contrast to the natural decline typically seen in these patients following symptom onset.
 - 6 of the CS12 patients were above 12 years of age and of these 6, three have data from day 1050 of the study at which they demonstrated clinically significant improvements in ambulation.
- 20 pre-symptomatic patients are being treated in the NURTURE trial, where the primary endpoint is time to death or permanent ventilation. At the interim data analysis at median day 317.5 (2-524) no patients had reached the primary endpoint of death or permanent ventilation. In addition, these patients are still achieving motor milestones and developing motor function.

Based on the clinical findings across all SMA subtypes, the clinical findings support a recommendation for Spinraza as standard treatment of all 5q SMA patients. On the basis of the clinical available data and the estimated patient population in Denmark, Biogen assumes that 13 patients will be treated with nusinersen the first year after approval and 23 patient the second year after approval (please see table 1. for details).

Table 1: Patient numbers in Denmark

	Year 1	Year 2
Potentially treatable pediatric patients	32	36
• Type I (pediatric)	3	4
• Type II (pediatric)	13	15
• Type III (pediatric)	16	17
Potentially treatable adult patients	10	10
Total potentially treatable 5q SMA patients in Denmark	42	46
Estimated uptake rates	30%	50%
Number of expected patients treated with Spinraza with full population granted	13	23

2. Natural history of the disease

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a rare, autosomal recessive motor neuron disorder caused by mutations in the survival of motor neuron 1 (SMN1) telomeric gene. SMA is classified into different subtypes based on age of onset and maximal motor function achieved (Wang, 2007). The disease has a variable phenotypic spectrum but can be conceptually divided into 3 phases: a preclinical phase, a subacute phase, and a chronic phase (Swoboda, 2007). Disease progression with regard to motor-unit loss appears to be most rapid in the initial phases of the disease.

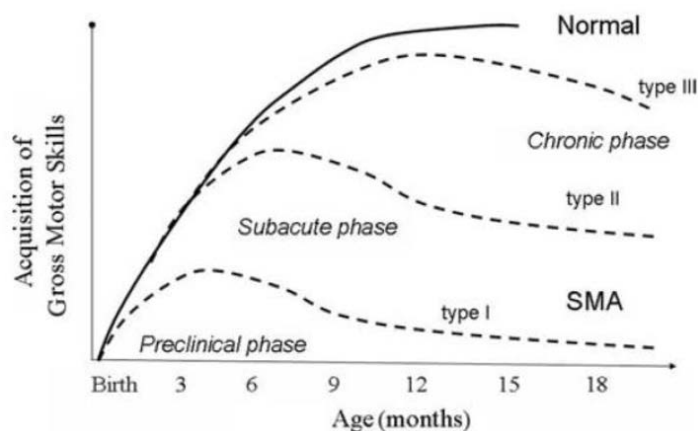
During the preclinical phase, infants or children appear normal. Motor-unit loss is progressing but may not yet have reached a critical threshold, and reinnervation initially masks symptoms. This phase may be extremely short or even nonexistent in Type I infants, but in Type II and Type III infants and children, it may last many months or even years in the most mildly affected subjects.

The subacute phase is associated with motor-unit loss that has reached a critical threshold. Ongoing motor-unit loss during this period appears to be fairly rapid (associated with significant reduction of maximum compound muscle action potential amplitudes over a period of weeks to months) and can be exacerbated by stressors such as illness, nutritional compromise, or growth. Clinical symptoms evolve, ranging from frank weakness and progressive paralysis in the Type I infants, to loss of ability to sit or roll in more severely affected Type II subjects, to a more obvious slowing of acquisition of

expected gross motor milestones in less severely affected Type II and Type III infants and children.

After the subacute period, a chronic period ensues in which motor-unit loss appears to plateau. Ongoing reinnervation during this period may allow functional motor abilities to remain stable for prolonged periods of time, from months to years. Younger children may even reacquire gross motor skills that were previously lost, such as rolling, or slowly acquire some additional gross motor skills over time; however, denervation progresses with age, and a decline in motor function is inevitable. The evolution from preclinical to subacute to chronic can be quite rapid in Type I, and most infants demonstrate severe denervation by 6 months of age. A slower evolution occurs in Type II subjects, with progression within the subacute period occurring between 6 to 30 months before entry into the chronic phase. In Type III subjects, this evolution appears to be even further extended over many months to years.

Figure 1: Acquisition of gross motor milestones in controls versus infants with spinal muscular atrophy



Acquisition of gross motor milestones in controls versus infants with spinal muscular atrophy (SMA). Preclinical and subacute phases are characterized by more rapid loss of motor units. Loss of functional motor skills is modified by compensatory mechanisms for motor unit loss, including collateral reinnervation, central nervous system maturation and myelination, and peripheral nerve myelination. (Swoboda, 2005)

3. Medicine Council Questions

The medicine council has asked to see effect data in patients with Type 0, I, II and III SMA. Moreover, the medicine council has asked for a split of type III patients into below and above 12 years of age. Additionally data on pre-symptomatic patients should be presented. If data for type 0 were available it should be presented.

Biogen has reviewed the request and has answered as best possible with the data available and will present evidence below for the following populations

- Type I (Endear)
- Type II (Cherish)
- Type III (CS12)
- Pre-symptomatic patients (Nurture)
- Patients above 12 or who fall outside inclusion criteria in the phase 3 trials (CS12)
- Patients on ventilation (across all studies)

Biogen did not find the excel sheet fit for purpose of presenting data from a complicated and novel disease area with different datasets supporting each sub-group. Hence we have summarized findings in a format similar to that of EMA assessment reports.

Table 2; Efficacy endpoints requested by the medicine council:

Efficacy	Type	Importance	Category	Mindste kliniske relevante forskel I point eller ARR#	Comments
Mortality	SMA I	Critical	Death	[REDACTED]	based on ENDEAR data (ITT set)
Mortality or permanent ventilation	SMA1	Critical	Serious symptoms	[REDACTED]	based on ENDEAR data (ITT set)
Ventilation	SMA I	Critical	Serious symptoms	[REDACTED]	Based on ENDEAR data (ITT set)
	SMA II	Critical		0 patients in both treatment arms	CHERISH data (ITT set)
	SMA III (≤12 years)	Critical		0 patients	CS12 data (ITT set)
Motor function	SMA I	Critical	Serious symptoms	Motor milestone achievement: HINE-2 Motor Milestone Responders*: Nusinersen vs. Sham procedure control, 51% vs. 0 % (p<0.001) Motor function: CHOP-INTEND responders: Nusinersen vs. Sham procedure control; A significantly greater proportion of nusinersen-treated patients were CHOP INTEND responders (≥4-point improvement; 71% vs. 3%; P<0.0001)	based on ENDEAR data (ITT set)
	SMA II	Critical		Change from baseline in HFMSE HFMSE score at 15 months: nusinersen group showed a 4.0,(95% CI 2.9 to 5.1) improvement compared to a 1.9 decline in the sham procedure group (95%CI -3.8 to 0.0). The mean difference between nusinersen and sham-procedure group was 5.9 p=0.000002	Based on CHERISH data (ITT set). An improvement of ≥3 points in HFMSE is considered to represent a clinically meaningful improvement (Swoboda 2010) In natural history

					cohort of SMA Type II and III mean change from baseline was observed - 0,5 points over 24 months and -1,7 points on HMFS over 36 months (Kaufman, 2012)
	SMA III	Critical		Change in HFMSE score over time: mean (SE) change 1.3 (0.5) points at day 253 and 1.6 (1.5) points at day 1050. Change in 6MWT distances over time: The mean (SE) change with nusinersen at day 253 was 28.6 (13.6) meters and at day 1050 the mean change was 96.7 (17.3) meters.	CS12 data. For a more in detailed discussion on the data from CS12, please see section X
Discontinued treatment due to adverse events	SMA I	Important	Serious adverse events	39% (n=16) in sham procedure group vs. 13% (n=16) in nusinersen group	Based on ENDEAR data (ITT set)
	SMA II	Important		0 patients in both treatment arms	CHERISH data (ITT set)
	SMA III	Critical		0 patients	CS12 data (ITT set)
Quality of Life	SMA I	Important	Quality of life	Not currently available	
	SMA II	Important		Not currently available	
	SMA III (≤12 years)	Important		Not currently available	

*Motor milestone responder definition: more HINE categories with improvement than worsening

** CHOP-INTEND responder: >4-p improvement

*** In the analysis of permanent ventilation, death was not counted as an event. Considering that the proportion of death in the sham procedure control group (39%) is more than twice as many as in the nusinersen group (16%), this analysis may have undermined the treatment effect in permanent ventilation from nusinersen treatment. In addition, a greater percentage of subjects randomized to nusinersen required respiratory support and had a history of pulmonary disease at baseline.

4. Clinical added value of nusinersen in patients with Type I SMA

ENDEAR (CS3B) is a phase III, randomized, double-blind, sham-procedure controlled trial. The trial enrolled infantile onset SMA patients in a 2:1 ratio, nusinersen (n=80) vs. sham-procedure (n=41).

The study has two co-primary endpoints; Proportion of motor milestone responders using the HINE scale and event-free-survival (time to death or permanent ventilation). The key secondary endpoint was CHOP INTEND.

Population:

The ENDEAR study enrolled patients with genetically confirmed 5q SMA and two SMN2 copies. Moreover, the patients had to be ≤ 7 months of age at the time of enrolment and with an onset of clinical signs and symptoms consistent with SMA at <6 months. See table 3 for baseline characteristics.

Based on the age of symptom onset and that the study only enrolled patients with 2 SMN2 copies the patients enrolled in this trial can be considered functionally equivalent to Type I SMA.

Table 3: Baseline Characteristics ENDEAR

Characteristic	Sham procedure control n=41	Nusinersen n=80
Female, n (%)	24 (59)	43 (54)
Median (range) age at first dose, d	205 (30, 262)	165 (52, 242)
Median (range) age at symptom onset, wk	8.0 (1, 20)	6.5 (2, 18)
Median (range) age at SMA diagnosis, wk	20.0 (2, 30)	11.0 (0, 29)
Median (range) disease duration, wk	12.7 (0, 23)	13.1 (0, 26)
SMA symptoms, n (%)		
Hypotonia	41 (100)	80 (100)
Developmental motor delay	39 (95)	71 (89)
Paradoxical breathing	27 (66)	71 (89)
Pneumonia or respiratory symptoms	9 (22)	28 (35)
Limb weakness	41 (100)	79 (99)
Swallowing or feeding difficulties	12 (29)	41 (51)
Other	14 (34)	20 (25)
Participants requiring ventilation support, n (%)	6 (15)	21 (26)

Intervention:

Nusinersen 12 mg was administered intrathecally using a loading regimen (dosing on Study days 1, 15, 29 and 64), followed by maintenance dosing every 4 months (dosing on study day 183 and 302)

Comparator: Sham-procedure.

Efficacy:

The overall survival was greater in the nusinersen-treated subjects compared to the results from the control group. At the time of data cut, 16 subjects (39%) in the control group and 13 subjects (16%) in the nusinersen group had died. The hazard ratio from a Cox proportional hazards model adjusting for subject disease duration at screening was 0.37 (p=0.041) indicating a 63% reduction in the risk of death relative to control with nusinersen treatment. The absolute risk reduction of nusinersen vs. sham-procedure was [REDACTED]

The event-free survival at time of data cut-off was greater in the nusinersen-treated subjects as compared to the results from the control group. At the time of data cut, 28 (68%) of patients in the sham-procedure group and 31 (39%) in the nusinersen group had died or gone on permanent ventilation (tracheostomy or ≥ 16 hours ventilatory support per day for >21 days). The hazard ratio from a Cox proportional hazards model adjusting for subject disease duration at screening was 0.53 (p=0.0046) indicating a 47% reduction in the risk of death or permanent ventilation relative to control with nusinersen treatment. The absolute risk reduction of nusinersen vs. sham-procedure [REDACTED]

Motor milestone was assessed as proportion of HINE responders as defined by ≥ 2 -point increase in ability to kick, OR ≥ 1 point increase in the motor milestones of head control, rolling, sitting, crawling, standing or walking, AND improvement in more categories of milestones than worsening. 51% of patients in the nusinersen group reached the motor milestone responder criteria compared to 0 patients in the sham procedure group (p < 0.0001). For individual patient's total motor response, please see figure 2.

For a full list of the main primary and secondary endpoints, please see table 4.

Table 4: Endear Primary and Secondary Endpoints

Efficacy parameter	Nusinersen-treated patients	Sham-control patients
Survival		
Event-free survival^a		
Number of patients who died or received permanent ventilation (%)	31 (39%)	28 (68%)
Hazard ratio (95% CI); p-value	0.53 (0.32-0.89); p=0.0046	
Overall survival		
Number of patients who died (%)	13 (16%)	16 (39%)
Hazard ratio (95% CI); p-value ^b	0.37 (0.18-0.77); p=0.0041	
Motor function		
Motor milestones		
Proportion achieving pre-defined motor milestone responder criteria (HINE section 2) ^d	37 (51%); p<0.0001	0 (0%)
Proportion at Day 183 ^e	41%	5%
Proportion at Day 302 ^e	45%	0%
Proportion at Day 394 ^e	54%	0%
Proportion with improvement in total motor milestone score	49 (67%)	5 (14%)
Proportion with worsening in total motor milestone score	1 (1%)	8 (22%)
CHOP-INTEND^c		
Proportion achieving a 4-point improvement	52 (71%); p<0.0001	1 (3%)
Proportion achieving a 4-point worsening	2 (3%)	7 (46%)
Proportion with any improvement	53 (73%)	1 (3%)
Proportion with any worsening	5 (7%)	18 (49%)

a) At the final analysis, event-free survival and overall survival were assessed using the Intent to Treat population (ITT nusinersen n=80; Sham-control n=41). b) Based on log-rank test stratified by disease duration c) At the final analysis, CHOP-INTEND and motor milestone analyses were conducted using the Efficacy Set (nusinersen n=73; sham-control n=37). d) Assessed at the later of Day 183, Day 302, and Day 394 Study Visit. e) The proportion of motor milestones responders at Day 183, Day 302, and Day 394 are based on evaluable sets at those visits.

Intervention:

Nusinersen 12 mg was administered intrathecally using a loading regiment (dosing on Study days 1, 29 and 85), followed by a maintenance dose 6 months thereafter.

Comparator:

Sham-procedure.

Efficacy:

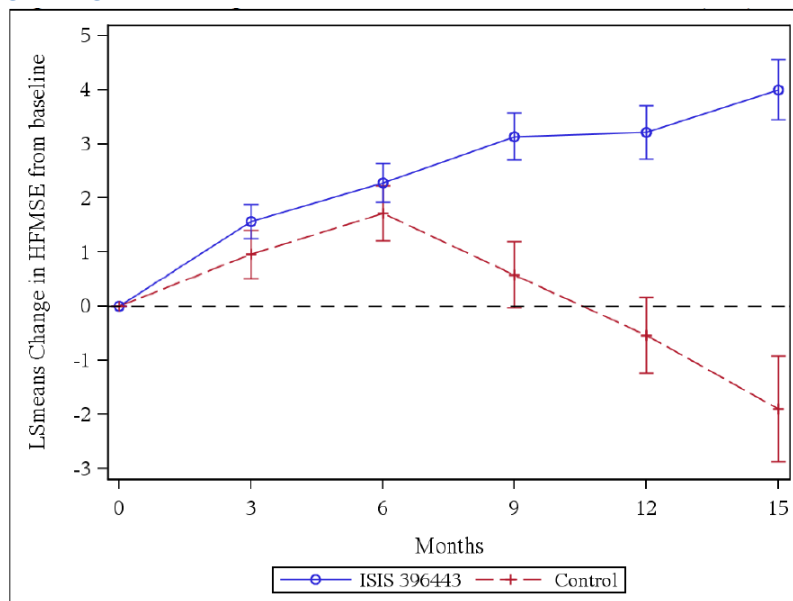
The median length of treatment was 416 days (range 170 to 470 days). The mean change from baseline in HFMSE score at 15 months was statistically significantly greater in the nusinersen group (4.0, 95% CI 2.9 to 5.1) compared to the sham procedure group (-1.9, 95% CI -3.8 to 0.0; $p=0.0000002$) (Figure 3). Furthermore, a greater proportion of patients achieved at least a 3-point increase from baseline HFMSE score at 15 months in the nusinersen group compared to the sham procedure group (57.3% vs. 20.5%).

At 15 months, data was available for 19 (45%) and 35 (42%) patients in the sham procedure group and the nusinersen group, respectively. The change from baseline HFMSE score at 15 months between the 2 treatment groups were based on the ITT-set. Missing post baseline HFMSE data were imputed using the multiple imputation method (Schafer 1997, Schafer 1999), and 100 complete datasets were produced. Each dataset was analyzed using an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment group as a factor and age at screening and baseline HFMSE score as covariates. The estimates from the 100 datasets were combined to provide an overall estimate.

Table 5; Baseline characteristics CHERISH

Characteristic	Sham procedure	
	control n=42	Nusinersen n=84
Female, n (%)	21 (50)	46 (55)
Median (range) age at screening, y	3.0 (2-7)	4.0 (2-9)
Median (range) age at symptom onset, mo	11.0 (6-20)	10.0 (6-20)
Median (range) age at SMA diagnosis, mo	18.0 (0-46)	18.0 (0-48)
Median (range) disease duration, mo	30.2 (10-80)	39.3 (8-94)
Children who have ever achieved motor milestone, n (%)		
Sat without support	42 (100)	84 (100)
Walked with support	14 (33)	20 (24)
Stood without support	12 (29)	11 (13)
Walked ≥ 15 ft independently	0	0
Children using a wheelchair, n (%)	29 (69)	64 (76)
SMN2 gene copies, n		
2	4 (10)	6 (7)
3	37 (88)	74 (88)
4	1 (2)	2 (2)
Unknown	0	2 (2)
Mean (SD) HFMSE total score ^a	19.9 (7.2)	22.4 (8.3)
Mean (SD) WHO total score ^{a,b}	1.5 (1.0)	1.4 (1.0)
Mean (SD) RULM total score ^{a,c}	18.4 (5.7)	19.5 (6.2)

Figure 3 Mean change from baseline in HFMSE score over time (ITT) - CHERISH



Data for patients without a Month 15 visit were imputed using the multiple imputation method. Error bars denote +/- standard error.

5.1. Clinically meaningful change on Hammersmith Motor Function Scale Extended (HMFSE)

The medicine council has stated that a 15 point change on the HMFSE scale can be considered as clinically meaningful. However, as part of our scientific response, we have searched the literature and not been able to find the source for a 15 point change as clinically meaningful. We were able to find a reference for a 3 point change as being clinically meaningful and have based our response on this. We welcome the opportunity to discuss this further.

In designing the clinical trial program for nusinersen, Biogen held meetings with regulatory authorities to discuss the appropriate measures for showing clinical efficacy. For SMA Type II and III patients minimum a 3 point change on the HMFSE was defined as being clinically meaningful. This was discussed again during the evaluation of nusinersen by EMA, who conclude the following.

Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE)

Loss of muscle strength and function is also a common feature of later-onset SMA and may slowly decline over time (Kolb 2016). The HFMSE is a tool used to assess motor function in children with SMA (O'Hagen, 2007). The assessment has a maximum score of 66 and a decline over time has been observed for both patients with Type II and Type III SMA (Kaufmann, 2012). Over 12 months, a decline of -0.56 and -0.57 points was observed in ambulant and non-ambulant patients with later-onset SMA (Mercuri, 2016).

An improvement of ≥ 3 points in HFMSE is considered to represent a clinically meaningful improvement (Swoboda, 2010). Each of the studies with later-onset subjects measured the HFMSE. This measure is described in more detail in 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 1.4.2.1.

6. Clinical added value of nusinersen in patients with SMA type III

The CHERISH study was not set up to differentiate between Type II and III patients but is likely to represent a continuum of Type II/III patients. The medicine council has specifically asked for data on Type III patients and from the clinical trial program there was only one study where this patient group was clearly defined, the CS12 study. The CS12 is an ongoing, phase 1/2, open-label study to test the safety, tolerability, efficacy and PK of nusinersen with later-onset (Type II and Type III) SMA who previously participated in 2 earlier studies (CS 10 or CS2). Hence, all enrolled patients had previously received 2-4 doses of nusinersen. For baseline characteristics of the patients enrolled in the CS12 study, please see table 6. Only the efficacy results of the Type III patients will be discussed below.

Table 6: Baseline patient characteristics CS12

Characteristic	SMA Type II n=11	SMA Type III n=17	Total N=28
Mean (SD) age at Screening in CS2, y	4.4 (4.0)	8.9 (4.4)	7.1 (4.7)
Males, n (%)	8 (73)	7 (41)	15 (54)
Mean (SD) age at symptom onset, mo	11.0 (3.4)	22.0 (13.5)	17.7 (11.9)
Mean (SD) age at SMA diagnosis, mo	15.4 (6.3)	43.6 (32.4)	32.5 (28.9)
SMN2 copy number, n (%) ^b			
2	0	1 (6)	1 (4)
3	11 (100)	10 (59)	21 (75)
4	0	6 (35)	6 (21)
Ambulatory status, n (%) ^b			
Ambulatory	0	13 (76)	13 (46)
Non-ambulatory	11 (100)	4 (24)	15 (54)
Motor function at screening in CS2, n (%) ^b			
Sitting without support	11 (100)	17 (100)	28 (100)
Standing without support	0	12 (71)	12 (43)
Walking with support	2 (18)	15 (88)	17 (61)
Walking independently	0	13 (76)	13 (46)

Intervention:

Nusinersen 12 mg was administered intrathecally at approximate 6 months intervals (injection interval day: 1, 169, 351 and 533).

Comparator:

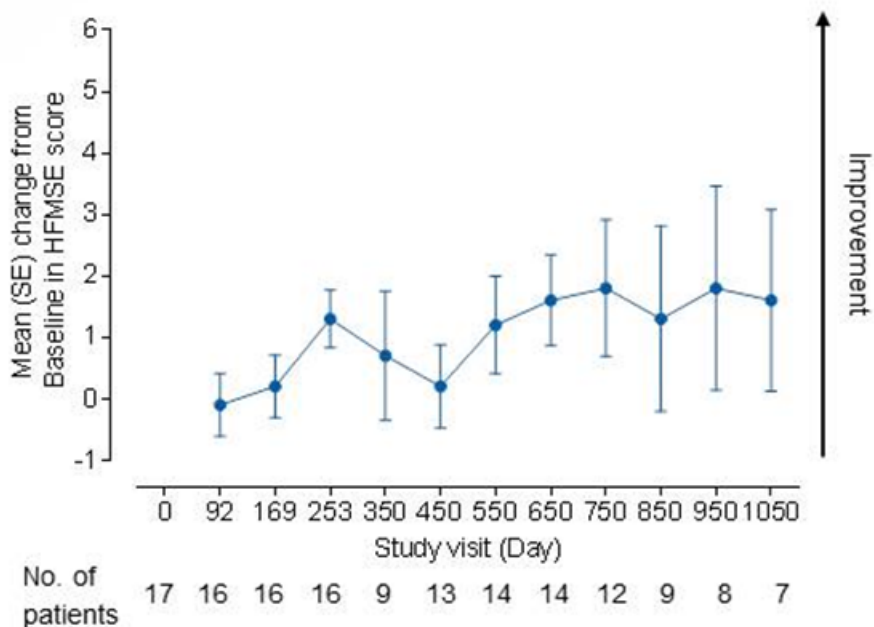
N/A

Efficacy:

Assessments of motor function and endurance were assessed by the change in HFMSE and 6MWT over time. As the results do not reflect the change from an untreated baseline of a previous study, it was anticipated that the data would primarily reflect a stabilization or maintenance of effect as opposed to substantial improvement from baseline of this study.

In the natural history of the disease, small fluctuations (e.g within 1 to 2 points) in the HFMSE score are expected over 12 months of observation for patients with SMA Type III (Mercuri, 2016) while decreases in HFMSE score are expected when the observation period is extended past 12 months. In contrast to this natural history and the gradual decline over time, HFMSE total scores for most subjects were generally maintained over the course of the study (see figure 4). This suggests that many subjects realized clinically meaningful improvement that was maintained for >2 years.

Figure 4: Mean Change in HFMSE score from Baseline per Visit in CS12

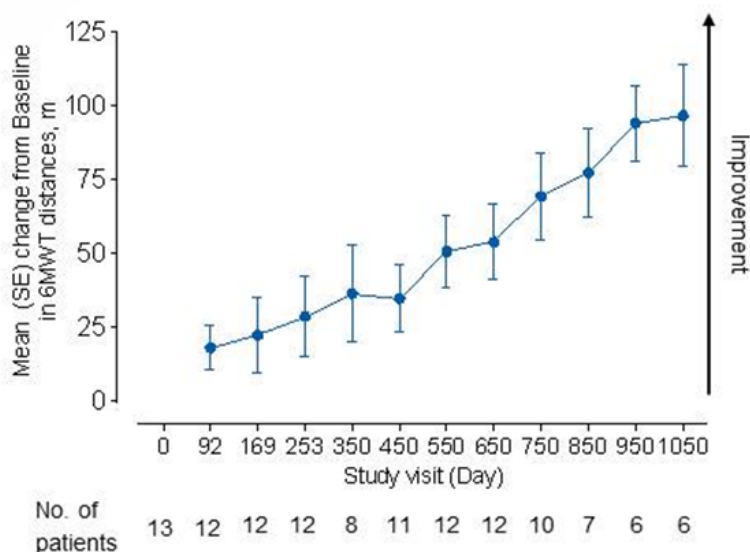


As expected, based on less severe disease and the ceiling effect, subjects with Type III SMA had higher HFMSE scores that were approaching the top of the dynamic range at baseline (48,9 points).

The walking ability and endurance of ambulatory subjects was evaluated using the 6MWT. By definition, children with Type III SMA are able to walk unassisted; however, they eventually lose this ability as the disease progresses. As reported by Mazzone, ambulatory subjects with Type III SMA experienced a mean 1.46 meter decline in the 6MWT over a 12-month period independent of age or baseline value (Mazzone, 2013). An increase of 30 meters in the 6MWT is considered to represent a clinically meaningful improvement. The 6MWT has also been used as a primary outcome measure in several clinical trials in neuromuscular disease including Duchenne muscular dystrophy (McDonald, 2010) and late-onset Pompe disease (van der Ploeg, 2010).

In contrast to the natural history of the disease, this study demonstrated improvements in 6MWT distances over time for patients with SMA Type III. The mean (SE) baseline 6MWT distance was 253.3 (50.7) meters. The mean (SE) change with nusinersen at day 253 was 28.6 (13.6) meters and at day 1050 the mean change was 96.7 (17.3) meters (see figure 5). Two patients with SMA Type III that did not have the ability to walk independently regained that during the study.

Figure 5: Change from baseline in 6MWT per Visit



7. Clinical added value of nusinersen in pre-symptomatic patients

Patients with SMA who have 2 or 3 copies of the SMN2 gene almost invariably are pre-symptomatic immediately after birth. Their activity, weight and motor activities are within the normal range during this period. Experience from another genetic pediatric disease with a profound neuromuscular phenotype (Pompe disease) suggest that pre-symptomatic identification and treatment of infants lead to a markedly improved set of clinical outcomes compared to treatment offered after symptomatic presentation (Chien, 2009).

The NURTURE study is a phase II, open-label, multicenter, single-arm study with the intent to investigate whether nusinersen can prevent the loss of motor neurons that occurs in the early postnatal period of patients with SMN1 deletion or mutation.

The primary endpoint in this study is time to death or respiratory intervention (invasive or noninvasive ventilation for >6hours/day continuously for >7 days OR tracheostomy).

Population:

The study enrolled 20 infants with pre-symptomatic, genetically confirmed SMA, aged ≤ 6 weeks at first dose and 2 or 3 SMN2 copies. Patients in this study were deemed most likely to develop Type I or II SMA. The median age was 19 days (range 3 to 42 days) and 13 of the infants had 2 SMN2 copies while 7 had 3 SMN 2 copies.

Intervention:

Nusinersen 12 -mg scaled equivalent dose administered intrathecally with 4 loading doses at day 1, 15, 29 and 64. Thereafter maintenance dosing at day 183, 302, 421, 540, 659 and 778.

Comparator:

N/A

Efficacy:

At the time of the interim analysis, infants had been enrolled for a median of (range) 317.5 (2-524) days. At this time, all infants were alive and none required respiratory ventilation. The primary endpoint results for this study are in contrast to the median time to death or permanent ventilation, which is 10.5 months for subjects with 2 copies of SMN2 and 13 months overall (Finkel, 2014).

Motor milestones, as assessed by the HINE and WHO scales were achieved by the majority of subjects treated with nusinersen. At the interim data cut-off time point, 13 of 18 subjects achieved the maximum level of kicking, 13 of 18 subjects achieved the maximum level of head control, and 12 of 18 subjects achieved the maximum level of sitting. Three of 18 subjects achieved the maximum score for standing and 2 of 18 subjects achieved the maximum score for walking. Furthermore, these gains in motor milestones appear to occur within the expected time frame for normal development ([WHO Multicentre Growth Reference Study Group 2006](#)). Of particular note is the proportion of infants with 2 SMN 2 copies achieving the WHO motor milestone of sitting without support (4 of 17 subjects at day 183), despite having a genetic diagnosis that is very likely to result in Type I SMA, which is defined by an inability to sit independently. Additionally 2 subjects with 3 copies of SMN2 were able to achieve the maximum HINE motor milestone of walking independently. Overall, subjects treated with nusinersen are achieving motor milestones that are not normally gained in the setting of SMA.

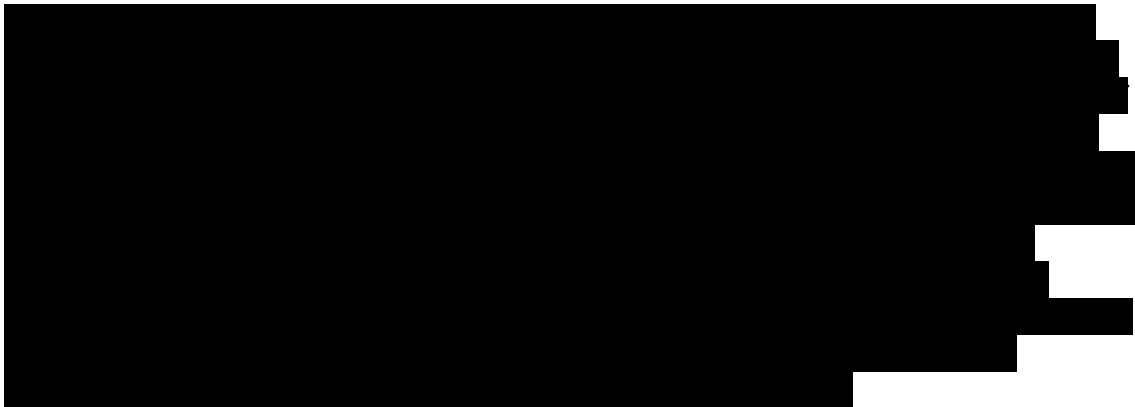


Figure 6; Mean CMAP- ulnar amplitude over time in Nurture

Removed not in public domain

In conclusion, interim results from this ongoing study in subjects with genetically diagnosed and pre-symptomatic SMA suggest that nusinersen has impacted the disease course in these infants. The primary endpoint of death or respiratory intervention was not met in any subject. Overall, all subjects demonstrated age-appropriate development of motor milestones as assessed by the HINE and the WHO criteria. Subjects who received nusinersen developed motor milestones that are inconsistent with Type I SMA, and some subjects developed the ability to walk, which is inconsistent with Type II SMA.

8. Clinical added value of Spinraza in Patients on ventilation

Spinraza has an effect on patients on ventilation. The protocol specifies that the expert council have difficulty in assessing the effect in patients on permanent ventilation. For this purpose we will include the answers from the discussion with the regulatory authorities in EMA on this topic.

EMA asked:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

The evidence provided to EMA support that patients on ventilation do benefit from Spinraza.

9. Literature Search for protocol for evaluation of the clinical added value of Nusinersen in Spinal muscular atrophy

The protocol specified the search criteria and terms for search. The results are presented below as requested in the protocol.

A bibliographic literature search for RCTs for the active substance Nusinersen for the above mentioned question was carried out on 08.05.2017 in the databases MEDLINE, EMBASE and Cochrane Library. This analysis was performed for the submission to AMNOG, the German institute for pharmaceutical product evaluation. Since the search requirements specified by AMNOG and Medicinrådet overlap, we have decided to present the German literature search. The only differences to be found are that the data base EMBASE was included and that the free text could be in German.

In each database we searched for Nusinersen and the corresponding synonyms. Due to the clear number of hits, no blocks were linked to the indication strategy and type of study in the search strategy and no filters were used. The findings were reviewed by two reviewers using the pre-specified inclusion and exclusion criteria.

The overview of the searches can be seen in Tables 7, 8 and 9

Table 7

Database name	MEDLINE	
Search field	PubMed	
Date of the search	08.05.2017	
Time segment	No time limit	
Search Filter	No Filter	
Goal	Search	Hits
#1	Nusinersen OR (ISIS 396443) OR ISIS-SMN OR IONIS-SMN OR BIIB058	16

Table 8

Database name	Cochrane Library	
Search field	Cochrane Library	
Date of the search	08.05.2017	
Time segment	No time limit	
Search Filter	Only clinical studies [Trials]	
Goal	Search	Hits
#1	Nusinersen OR (ISIS 396443) OR ISIS-SMNRx OR IONIS-SMNRx OR BIIB058	4

Table 9

Database name	EMBASE	
Search field	Elsevier	
Date of the search	08.05.2017	
Time segment	No time limit	
Search Filter	No filter	
Goal	Search	Hits
#1	Nusinersen OR (ISIS 396443) OR ISIS-SMNRx OR IONIS-SMNRx OR BIIB058	45

Data on file:

Spinraza has been assessed through an accelerated procedure by regulatory authorities in both EU and USA. This means that it is relatively recently that the data has been presented to the public and no publications are available in public domain. The final statistical analysis of pre-specified endpoints for CHERISH have only been completed on June 9th 2017.

We have included data on file to support our argumentation for the full population all derived from the data sets provided to EMA either at application or during the regulatory evaluation phase. Much of this data is not in public domain yet which is why the applicant has chosen to blind it from public in the application which is published by the Medicines council.

10. Adverse Events

The safety assessment of Spinraza was based on data from two Phase 3 clinical studies in infants (CS3B) and children (CS4) with SMA, together with open-label studies including pre-symptomatic infants genetically diagnosed with SMA and infants and children with SMA. Of the 260 patients who received Spinraza up to a maximum of 4 years, 154 patients received treatment for at least 1 year.

Review of the available data demonstrated no specific safety concerns that can be attributed to ISIS 396443 exposure. The majority of AEs and SAEs reported in subjects exposed to ISIS 396443 were consistent with the nature and frequency of events typically occurring in the context of SMA. Pre-symptomatic infants treated with ISIS 396443 experienced fewer adverse events compared with symptomatic infants which is most likely due to their healthier baseline condition, which they maintained throughout participation in the study. In addition, the fatality rate in ISIS 396443-treated subjects with infantile-onset SMA was about half that of sham-controlled subjects.

ISIS 396443 has demonstrated a favourable safety pattern in the treatment of SMA judging from the available data from the randomized controlled clinical studies. This was supported by favourable safety data from open-label studies in pre-symptomatic subjects, and subjects with infantile-onset and later-onset SMA.

There is a risk of adverse reactions occurring as part of the lumbar puncture procedure. Potential difficulties with this route of administration may be seen in very young patients and those with scoliosis. The use of ultrasound or other imaging techniques to assist with intrathecal administration of Spinraza, can be considered at the physician's discretion. Thrombocytopenia and coagulation abnormalities, including acute severe thrombocytopenia, have been observed after administration of other subcutaneously or intravenously administered antisense oligonucleotides. If clinically indicated, platelet and coagulation laboratory testing is recommended prior to administration of Spinraza. Renal toxicity has been observed after administration of other subcutaneously and intravenously administered antisense oligonucleotides. If clinically indicated, urine protein testing (preferably using a first morning urine specimen) is recommended. For persistent elevated urinary protein, further evaluation should be considered.

11. Follow Up Activities – Post Authorization

11.1. Periodic Safety Update Reports

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product

Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

At the request of the European Medicines Agency;

Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

Obligation to conduct post-authorization measures

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
Post-authorisation efficacy study (PAES): In order to evaluate the long term efficacy and safety of nusinersen in symptomatic patients with spinal muscular atrophy, the MAH should conduct and submit the results of the Phase 3, open-label extension study (SHINE, CS11).	Submission of study results: August 2023.
Post-authorisation efficacy study (PAES): In order to evaluate the long term efficacy and safety of nusinersen in pre-symptomatic patients with spinal muscular atrophy, the MAH should conduct and submit the results of the Phase 2, open-label study (NURTURE (SM201)).	Submission of study results: April 2023.

Reference List

1. Chien, Y. H., Lee, N. C., Thurberg, B. L., Chiang, S. C., Zhang, X. K., Keutzer, J., Huang, A. C., Wu, M. H., Huang, P. H., Tsai, F. J., Chen, Y. T. & Hwu, W. L. 2009. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics*, 124, e1116-25
2. Clinical Study Report; Interim data analysis; An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic SMA (NURTURE). Data on file
3. Clinical Study Report. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR). Data on file.
4. Clinical Study Report. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Later-onset Spinal Muscular Atrophy (CHERISH). Data on File.
5. Clinical Study Report: Interim data analysis. Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in ISIS 396443-CS2 (NCT01703988) or ISIS 396443-CS10 (NCT01780246) (CS12). Data on File.
6. EPAR. CHMP assesment report, Spinraza. Procedure No. EMEA/H/C/004312/0000
7. EU –CTR-application; questions and answers day 90 and day 120
8. Farrar MA, Park SB, Vucic S, Carey KA, Turner BJ, Gillingwater TH, Swoboda KJ, Kiernan MC. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017 Mar;81(3):355–68.
9. Farrar, M. A., Vucic, S., Johnston, H. M., du Sart, D. & Kiernan, M. C. 2013. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *The Journal of pediatrics*, 162, 155-9.
10. Finkel, R. S., McDermott, M. P., Kaufmann, P., Darras, B. T., Chung, W. K., Sproule, D. M., Kang, P. B., Foley, A. R., Yang, M. L., Martens, W. B., Oskoui, M., Glanzman, A. M., Flickinger, J., Montes, J., Dunaway, S., O'Hagen, J., Quigley, J.,

- Riley, S., Benton, M., Ryan, P. A., Montgomery, M., Marra, J., Gooch, C. & De Vivo, D. C. 2014. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*, 83, 810-7.
11. Finkel, Richard S, Sejersen, Thomas, Mercuri, Eugenio & Group, ENMC SMA Workshop Study 2017. 218th ENMC International Workshop:: Revisiting the consensus on standards of care in SMA Naarden, The Netherlands, 19–21 February 2016. *Neuromuscular Disord*.
 12. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, Yamashita M, Rigo F, Hung G, Schneider E, Norris DA, Xia S, Bennett CF, Bishop KM. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet*. 2016;6736(16):2–11.
 13. Juul-Hansen F, Rasmussen M, Tulinius M. Skandinaviskt referenciprogram för spinal muskeltrofi. 2005.
 14. Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel RS, Sproule DM, Kang PB, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology*. 2012 Oct 30;79(18):1889-97
 15. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016 Feb;3(2):132-45.
 16. Mazzone E, Bianco F, Main M, et al. Six minute walk test in type III spinal muscular atrophy: a 12month longitudinal study. *Neuromuscul Disord*. 2013;23(8):624-8
 17. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, et al. The 6-minute walk test in Duchenne/Becker muscular dystrophy: longitudinal observations. *Muscle Nerve*. 2010;42(6):966-74.
 18. Mercuri, E., Finkel, R., Montes, J., Mazzone, E. S., Sormani, M. P., Main, M., Ramsey, D., Mayhew, A., Glanzman, A. M., Dunaway, S., Salazar, R., Pasternak, A., Quigley, J., Pane, M., Pera, M. C., Scoto, M., Messina, S., Sframeli, M., Vita, G. L., D'Amico, A., van den Hauwe, M., Sivo, S., Goemans, N., Kaufmann, P., Darras, B. T., Bertini, E., Muntoni, F. & De Vivo, D. C. 2016. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. *Neuromuscular disorders : NMD*, 26, 126-31.
 19. O'Hagen, J. M., Glanzman, A. M., McDermott, M. P., Ryan, P. A., Flickinger, J., Quigley, J., Riley, S., Sanborn, E., Irvine, C., Martens, W. B., Annis, C., Tawil, R., Oskoui, M., Darras, B. T., Finkel, R. S. & De Vivo, D. C. 2007. An expanded

- version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscular disorders* : NMD, 17, 693-7.
20. Schafer JL. Analysis of incomplete multivariate data. 1 ed. London. Chapman & Hall/CRC press; 1997
 21. Schafer JL. Multiple imputation: a primer. *Stat Methods Med Res.* 1999; 8(1) :3-15
 22. Swoboda, K. J., Prior, T. W., Scott, C. B., McNaught, T. P., Wride, M. C., Reyna, S. P. & Bromberg, M. B. 2005. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Annals of neurology*, 57, 704-12.
 23. Swoboda KJ, et al., Spinal muscular atrophy: classification, diagnosis, management, pathogenesis, and future research directions, 2007 Aug 22(8). *Journal of Child Neurol.* 2007;22:957-966).
 24. Swoboda, K. J., Scott, C. B., Crawford, T. O., Simard, L. R., Reyna, S. P., Krosschell, K. J., Acsadi, G., Elsheik, B., Schroth, M. K., D'Anjou, G., LaSalle, B., Prior, T. W., Sorenson, S. L., Maczulski, J. A., Bromberg, M. B., Chan, G. M. & Kissel, J. T. 2010. SMA CARNI-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. *PloS one*, 5, e12140.
 25. TREAT-NMD SMA Europe. Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA) SMA Europe, TREAT-NMD and European Medicines Agency meeting. Newcastle: TREAT-NMD SMA Europe; 2016.
 26. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. *New England Journal of Medicine.* 2010;362(15):1396-1406.
 27. Wadman, R., *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:365–367.
doi:10.1136/jnnp-2016-314292
 28. Wang, C. H., Finkel, R. S., Bertini, E. S., Schroth, M., Simonds, A., Wong, B., Aloysius, A., Morrison, L., Main, M., Crawford, T. O. & Trela, A. 2007. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of child neurology*, 22, 1027-49.
 29. [WHO Multicentre Growth Reference Study Group 2006](#)
 30. (<http://www.sum.dk/Aktuelt/Nyheder/Medicin/2016/April/Nye-principper-saetter-retning-for-prioriteringer-inden-for-sygehusmedicin.aspx>)

SMA subtypes, age of onset, incidence and prevalence in Denmark per source, motor function achieved, and need for ventilation.

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Basic information *basisinformation*

Contact information <i>kontaktoplysninger</i>	
Name	Katrine Grønnegaard Christensen
Title	Associate Director Market Access EU+
Area of responsibility	Market Access and economics
Phone	0041 41 392 17 41
Email	katrine.christensen@biogen.com
Name	Anders Svensson
Title	Medical Liaison Manager
Area of responsibility	Medical scientific support
Phone	4577415714
Email	anders.svensson@biogen.com
Name	Hitesh Patel
Title	Regional SMA lead
Area of responsibility	business lead and economics
Phone	4577415701
Email	hites.patel@biogen.com

Overview of the Technology <i>oversigt over lægemidlet</i>	
Generic name <i>generisk navn</i>	nusinersen
Proprietary name <i>handelsnavn</i>	Spinraza™
Marketing authorisation holder in Denmark <i>indehaver af markedsførings-tilladelse i Danmark</i>	Biogen Danmark A/S
Pharmacotherapeutic group <i>farmakoterapeutisk klasse</i>	Antisense oligonucleotide
Active substance(s)	The molecular formula of Spinraza is C234H323N61O128P17S17Na17

SMA subtypes, age of onset, incidence and prevalence in Denmark per source, motor function achieved, and need for ventilation.

<i>aktivt stof</i>	
Pharmaceutical form(s) <i>lægemiddelform</i>	Antisense oligonucleotide
ATC code <i>ATC kode</i>	M09AX07, expected to be listed in the index in January 2018
Mechanism of action <i>virkningsmekanisme</i>	Spinraza is an antisense oligonucleotide (ASO) designed to treat SMA caused by mutations in chromosome 5q that lead to SMN protein deficiency. Using in vitro assays and studies in transgenic animal models of SMA, Spinraza was shown to increase exon 7 inclusion in SMN2 messenger ribonucleic acid (mRNA) transcripts and production of full-length SMN protein.
Therapeutic indication <i>terapeutisk indikation</i>	5q spinal muscular atrophy
Patient population(s) <i>patientpopulation(er)</i>	5q spinal muscular atrophy - see labels across Table provided by Sekretariatet, age distribution is not relevant, or is body surface. Split per type and age estimations from Applicant.
Will dispensing be restricted to hospitals? <i>Bliver udlevering forbeholdt hospitaler</i>	yes
Dosage regimen <i>dosering</i>	Spinraza is administered intrathecally by, or under the direction of, healthcare professionals experienced in performing lumbar punctures. The recommended dosage is 12 mg (5 mL) per administration. Initiate Spinraza treatment with 4 loading doses. The first three loading doses should be administered at 14-day intervals. The 4th loading dose should be administered 30 days after the 3rd dose. A maintenance dose should be administered once every 4 months thereafter.
Combination therapy and/or co-medication	

SMA subtypes, age of onset, incidence and prevalence in Denmark per source, motor function achieved, and need for ventilation.

<i>kombinationsbehandling og/eller co-medicinering</i>	
Packaging - types, sizes/number of units and concentrations <i>pakninger - typer, strørrelser/antal enheder og styrker</i>	Injection: 12 mg/5 mL (2.4 mg/mL) nusinersen as a clear and colorless solution in a single-dose vial. One vial packs only.

SMA subtypes, age of onset, incidence and prevalence in Denmark per source, motor function achieved, and need for ventilation.

Tabel 1. Clinical classification of SMA type [Wang 2017)	Population	Incidence	Onset of symptoms (age)	Clinical manifestation of the disease	Average life expectancy [Wang 2017, Farrar]	Number of SMN2 copies (Treat-NMD SMA, 2017)
Type 0	-	-	In utero onset	No milestones reached	< 6 months (Darras, 2015)	1
Type I	5 (population based estimate)	01-feb	0-6 month	Muscle weakness, cannot sit unsupported, often difficulties eating and breathing.	< 2 years	2-3
Type II	90 patients (pr. august 2014) 15 children below 10. (protocol)	Ca. 2 [6]	6 – 18 month	Low muscle tone, can sit unsupported, cannot stand or walk without assistance	> 2 years – 75% alive at 25 years	3-4
Type III	70 patients (January 2010) (protocol)	1-2 [7]	> 18 month	Heterogenic pattern of symptoms. Proximal limb weakness, able to stand and walk without assistance but may lose the ability over time	Normal life expectancy	4
Type IV	-	-	Adult onset	Mild to moderate muscle weakness	Normal life expectancy	4-5

SMA subtypes, age of onset, incidence and prevalence in Denmark per source, motor function achieved, and need for ventilation.

SMA subtypes, age of onset, incidence and prevalence in Denmark per source, motor function achieved, and need for ventilation.

Split in age groups	Total population		Number estimated to be treated with full reimbursement - year 1	Number estimated to be treated with full reimbursement - year 2
Type I	5		3	4
Type II (2-10 years)	15		10	11
Type II (11- 18 years)	15		3	4
Type III (2-18)	40		16	17
Types II and III above 18	90		10	10
Total	165	0	42	46

For further details see Amgros Application

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Literature search *litteratursøgning*

Databases and search terms <i>databaser og søgetermer/søgestreng</i>	MEDLINE/pubmedand COCRANE were searched, full and free text searches: Search criteria: Nusinersen OR (ISIS 396443) OR ISIS-SMN OR IONIS-SMN OR BIIB058. Cochrane was searched for clinical trials only.
Date of search <i>dato for søgning</i>	MEDLINE/PubMed, EMBASE/Elsevier and Cochrane/CENTRAL were searched 8.5.2017
Methods for literature selection <i>metode for litteraturselektion</i>	A bibliographic literature search for RCTs for the active substance Nusinersen and its corresponding synonyms. Due to the clear number of hits, no blocks were linked to the indication strategy and type of study in the search strategy and no filters were used. The identification of suitable publications was ensured by means of a review by two reviewers using the predefined inclusion and exclusion criteria. Inclusion and exclusion
PRISMA flow diagram for literature selection <i>PRISMA flow diagram for litteraturselektion</i>	submitted in separate sheet.

We have chosen to present the German literature search and have thus also included a search in Elsevier (EMBASE). All other specifications are equal in the request from Medicinrådet and AMNOG in Germany. German worded texts were also included in the search. No matches were found in English or in German.

	Inclusion Criteria	Details
E1	Patient population	Patients with SMA
E1a	Patient population undergoing further investigation	Patients with pre-symptomatic SMA
E2	Intervention	Nusinersen 12 mg
E3	comparator therapy	No filter/ limitless
E4	Patient relevant endpoints	Finding for at least one of the following endpoints; Mortality Morbidity Health related quality of life Side effects
E5	Study type	RCT all clinical trials
E6	Study length	no limit
	Exclusion criteria	Details
A1	Patient population	No SMA diagnosis Experimental animal studies Health subjects
A2	Study Types	Extension studies without maintenance of RCT conditions, dose-reduction studies, non-interventional studies, systematic reviews, meta-analysis,
A3	Publikation type	Multiple publications without relevant additional information Neither full publication nor study report or evaluable study register entry is available, but only abstract, conference abstract or similar. Narrative Reviews, Surveys, Notes, Letters, Editorials Publications in a language other than English or German
A =Exclusion Criteria E= Inclusion Criteria		

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Baseline characteristics of patients in included trials *baselinekarakteristika for patienter i inkluderede studier*

Trial	A study to Assess the efficacy and safety of Nusinersen in infants with spinal muscular atrophy (ENDEAR)		
NCT-number	NCT02193074		
Population	intention to treat		
Baseline characteristics	characteristics	sham procedure, n= 41	nusinersen, n=80
	female, n (%)	24 (59)	43 (54)
	median (range) age at first dose, d	205 (30, 262)	165(52, 242)
	median (range) age at symptom onset, wk	8.0 (1, 20)	6.5 (2, 18)
	median (range) age at SMA diagnosis, wk	20.0 (2, 30)	11.0 (0, 29)
	participants requiring ventilation support, n (%)	6 (15)	21 (26)

Trial	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) (CHERISH)		
NCT-number	NCT02292537		
Population	intention to treat		
Baseline characteristics	characteristics	sham procedure, n= 42	nusinersen, n=84
	female, n (%)	21 (50)	46 (55)
	median (range) age at screening, y	3 (2-7)	4.0 (2-9)
	median (range) at symptom onset, mo	11.0 (6-20)	10.0 (6-20)
	median (range) at SMA diagnosis, mo	18.0 (0-46)	18.0 (0-48)
	SMN2 gene copies, n (%)		

	2 4 (10)	6 (7)
	3 37 (88)	74 (88)
	4 1 (2)	2 (2)

Trial	An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in ISIS 396443-CS2	
NCT-number	NCT02052791	
Population	intention to treat	
Baseline characteristics	characteristics nusinersen n=17 male, n (%) 7 (41) median (SD) age 8.9 (4.4) at screening, y median (SD) age 22.0 (13.5) at symptom onset, mo median (SD) age 43.6 (32.4) at SMA diagnosis, mo SMN2 gene copies, n (%)	2 1 (6) 3 10 (59) 4 6 (35)

Trial	A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE)	
NCT-number	NCT02386553	
Population	intention to treat	
Baseline characteristics	characteristics nusinersen n=20 male, n (%) 11 (55) median (SD) age 19.0 (11.73) at first dose SMN2 gene copies, n (%)	2 13 (65) 3 7 (35)

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Study characteristics *studiekarakteristika*

Trial	A study to Assess the efficacy and safety of Nusinersen in infants with spinal muscular atrophy (ENDEAR)
NCT-number	NCT02193074
Publications - title, author, journal, year <i>publikationer, tidsskrift, årstal</i>	not yet published
Design/study type <i>Design/studietype</i>	Phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy, safety, and tolerability of intrathecal nusinersen in infants with SMA. Enrolled patients were randomly assigned 2:1 using a permuted block schedule via an interactive response system.
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	median length of treatment at the end of study was 258 days (range 6-442)
Population (inclusion and exclusion criteria) <i>population (in- og eksklusionskriterier)</i>	<p>Key Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Be born (gestational age) between 37 and 42 weeks Be medically diagnosed with spinal muscular atrophy (SMA) Have Survival Motor Neuron2 (SMN2) Copy number = 2 Body weight equal to or greater than 3rd percentile for age using appropriate country-specific guidelines Be able to follow all study procedures Reside within approximately 9 hours ground-travel distance from a participating study center, for the duration of the study <p>Key Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypoxemia Oxygen (O₂) saturation awake less than 96% or O₂ saturation asleep less than 96%, (without ventilation support) during screening evaluation Clinically significant abnormalities in hematology or clinical chemistry parameters or Electrocardiogram (ECG), as assessed by the Site Investigator, at the Screening visit that would render the participant unsuitable for participation in the study Participant's parent or legal guardian is not willing to meet standard of care guidelines (including vaccinations and respiratory syncytial virus prophylaxis if available), nor provide nutritional and respiratory support throughout the study

Intervention (n=)	Nusinersen 12 mg was administered intrathecally using a loading regiment on day 1, 15, 29, 64 followed by maintenance dosing on day 183 and 302. n=80
Comparison (n=) <i>komparator</i>	sham-procedure at same time points as nusinersen. N=41
Primary and secondary endpoints <i>primære og sekundære endepunkter</i>	2 primary endpoints: Event-free survival, i.e., time to death or permanent ventilation (IIT population at end of study) and proportion of motor milestone responders using modified section2 of the HINE. Secondary endpoints included: CHOP INTEND responds, survival rate, participants (%) not requiring permanent ventilation, proportion of CMAP responders (peroneal nerve)
Method of analysis <i>analysemodel</i>	Intention to treat. Event-free survival was estimated from the Kaplan-Meier method.
Subgroup analyses <i>subgruppeanalyser</i>	N/A

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Study characteristics *studiekarakteristika*

Trial	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) (CHERISH)
NCT-number	NCT02292537
Publications - title, author, publikationer, tidsskrift, årstal	not yet published
Design/study type <i>Design/studietype</i>	Phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy, safety, and tolerability of intrathecal nusinersen in patients with later-onset with SMA. Enrolled patients were randomly assigned 2:1 using a permuted block schedule via an interactive response system.
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	median length of treatment was 416 days (range 170 to 470 days)
Population (inclusion and exclusion criteria) <i>population (in- og eksklusionskriterier)</i>	<p>Criteria</p> <p>Key Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Parent or guardian has signed informed consent and, if indicated per participant's age and institutional guidelines, participant has signed informed assent Be medically diagnosed with Spinal Muscular Atrophy (SMA) Have onset of clinical signs and symptoms consistent with SMA at greater than 6 months of age Be able to sit independently, but has never had the ability to walk independently Have Motor Function Score (Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded) greater than or equal to 10 and less than or equal to 54 at Screening Be able to complete all study procedures, measurements and visits and parent or guardian and subject has adequately supportive psychosocial circumstances, in the opinion of the Investigator Have an estimated life expectancy of greater than 2 years from Screening, in the opinion of the Investigator Meet age-appropriate institutional criteria for use of anesthesia and sedation, if use is planned for study procedures For subjects who have reached reproductive maturity, satisfy study contraceptive requirements <p>Key Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Respiratory insufficiency, defined by the medical necessity for invasive or non-invasive ventilation for greater than 6 hours during a 24 hour period at Screening

Intervention (n)	Nursinersen 12 mg was administered intrathecally using a loading regiment (dosing on Study days 1,29 and 85), followed by a maintenance dose 6 months thereafter. N=84
Comparison (n) <i>komparator</i>	sham-procedure at same time points as nusinersen. N=42
Primary and secondary <i>primære og sekundære endepunkter</i>	primary endpoint: change from baseline in Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSSE) score at 15 months. Key secondary endpoint: proportion of subjects who achieve a 3-point or greater increase from baseline in HFMSSE score at 15 months.
Method of analysis <i>analysemodel</i>	intention to treat.
Subgroup analysis <i>subgruppeanalyse</i>	N/A

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Study characteristics *studiekarakteristika*

Trial	An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in ISIS 396443-CS2 (NCT01703988) or ISIS 396443-CS10 (NCT01780246) (CS12)
NCT-number	NCT02052791
Publications - title, author, publikationer, tidsskrift, årstal	not yet published
Design/study type <i>Design/studietype</i>	Phase 1, open-label study to test the safety, tolerability and PK of nusinersen
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	median duration of treatment is 530 days
Population (inclusion and population (in- og eksklusionskriterier)	<p>Key Inclusion Criteria:</p> <p>Clinical signs attributable to Spinal Muscular Atrophy</p> <p>Satisfactory completion of dosing and all study visits in ISIS 396443-CS2 (NCT01703988) or ISIS 396443 CS10 (NCT01780246) with an acceptable safety profile, per Investigator judgement.</p> <p>Able to complete all study procedures, measurements and visits and parent/participant has adequately supportive psychosocial circumstances, in the opinion of the investigator</p> <p>Estimated life expectancy > 2 years from Screening</p> <p>Meets age-appropriate institutional criteria for use of anesthesia/sedation, if use is planned for study procedure</p> <p>Key Exclusion Criteria:</p> <p>Have any new or worsening of existing condition which in the opinion of the Investigator would make the subject unsuitable for enrollment, or could interfere with the participant participating in or completing the study.</p> <p>Dosing in ISIS 396443-CS2 (NCT01703988) or ISIS 396443-CS10 (NCT01780246) within 180 days (6 months) of screening, or longer ago than 396 days (13 months) from screening</p> <p>Hospitalization for surgery (i.e. scoliosis surgery) or pulmonary event within 2 months of screening or planned during the duration of the study</p> <p>Presence of an untreated or inadequately treated active infection requiring systemic antiviral or antimicrobial therapy</p> <p>Clinically significant abnormalities in hematology or clinical chemistry parameters</p> <p>Treatment with another investigational drug, biological agent, or device within 1-month</p>

Intervention (n)	Nusinersen 12 mg administered intrathecally on days 1, 169, 351 and 533.n=17 (patients with SMA type III only)
Comparison (n) <i>komparator</i>	N/A
Primary and secondary <i>primære og sekundære endepunkter</i>	Effiacy results analysed: HFMSE and Six-minute Walk Test (6MWT)
Method of analysis <i>analysemodel</i>	intention to treat
Subgroup analysis <i>subgruppeanaly</i>	N/A

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Study characteristics *studiekarakteristika*

Trial	A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE)
NCT-number	NCT02386553
Publications - title, author, publikationer, tidsskrift, årstal	not yet published
Design/study type <i>Design/studietype</i>	Phase II, open-label, single arm study to assess the efficacy, safety, tolerability and PK in subjects with genetically diagnosed and presymptomatic SMA.
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	median duration of treatment (range) 317.5 (2-524) days at latest interm analysis
Population (inclusion and population (in- og eksklusionskriterier)	<p>Key Inclusion Criteria:</p> <p>Age ≤ 6 weeks at first dose</p> <p>Genetic documentation of 5q SMA homozygous gene deletion or mutation or compound heterozygous mutation.</p> <p>Genetic documentation of 2 or 3 copies of survival motor neuron 2 (SMN2).</p> <p>Ulnar compound muscle action potential (CMAP) ≥ 1 mV at Baseline.</p> <p>Gestational age of 37 to 42 weeks for singleton births; gestational age of 34 to 42 weeks for twins.</p> <p>Meet additional study related criteria.</p> <p>Key Exclusion Criteria:</p> <p>Hypoxemia (oxygen saturation <96% awake or asleep without any supplemental oxygen or respiratory support).</p> <p>Any clinical signs or symptoms at Screening or immediately prior to the first dosing (Day 1) that are, in the opinion of the Investigator, strongly suggestive of SMA.</p> <p>Clinically significant abnormalities in hematology or clinical chemistry parameters.</p> <p>Treatment with an investigational drug given for the treatment of SMA biological agent, or device. Any history of gene therapy, prior antisense oligonucleotide (ASO) treatment, or cell transplantation.</p> <p>Meet additional study related criteria.</p>

Intervention (n)	Nusinersen 12 -mg scaled equivalent dose administered intrathecally with 4 loading doses at day 1, 15, 29 and 64. Thereafter maintenance dosing at day 183, 302, 421, 540, 659 and 778. n=20
Comparison (n) <i>komparator</i>	N/A
Primary and secondary <i>primære og sekundære endepunkter</i>	Primary Endpoint: Time to death or respiratory intervention (invasive or noninvasive ventilation for ≥ 6 hours/day continuously for ≥ 7 days OR tracheostomy). Key secondary Endpoint: HINE Motor Milestone Achievements
Method of analysis <i>analysemodel</i>	Intention to treat
Subgroup analysis <i>subgruppeanalyse</i>	N/A

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af nusinersen til spinal muskelatrofi

Handelsnavn	Spinraza
Generisk navn	Nusinersen
Firma	Biogen
ATC-kode	M09AX07
Virkningsmekanisme	Survival motor-neuron-2 (<i>SMN2</i>)-dirigeret antisense oligonukleotid
Administration/dosis	Intratekal injektion 12 mg/5 ml
EMA-indikation	5q spinal muskelatrofi
Vurderet population ved Medicinrådet	Patienter med 5q spinal muskelatrofi (SMA).
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer	16. august 2017 1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe (Fagudvalgets sammensætning, se bilag 1. Kontaktoplysninger til sekretariat, se bilag 1)	Dorte Glintborg, Susanne Thiesen Gren og Thea Christensen

Medicinerådets konklusion

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

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

Definition af klinisk merværdi:

Medicinerådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikke-alvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinerådet:

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

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

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

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

Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
CHOP-INTEND:	Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders
EMA:	European Medicines Agency
EPAR:	European public assessment report
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, development and Education System)
HFMS:	Hammersmith functional motor scale
HFMSSE:	Hammersmith functional motor scale expanded
HINE-2:	Hammersmith infant neurological exam - part 2
HR:	Hazard ratio
ITT:	Intention to treat
NS:	Ikke statistisk signifikant
PedsQL:	Pediatric quality of life inventory
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Comparator og Outcome (effektmål)
RR	Relativ risiko
SAE:	Serious adverse events
SMA:	5q spinal muskelatrofi
SMN:	Survival motorneuron

Indhold

Baggrund	5
1 Formål	6
2 Metode.....	6
3 Litteratursøgning.....	6
4 Klinisk merværdi af nusinersen hos patienter med SMA type I.....	7
4.1 Gennemgang af studier for SMA type I.....	7
4.2 Konklusion for SMA type I.....	12
5 Klinisk merværdi af nusinersen hos patienter med SMA II.....	13
5.1 Gennemgang af studier for SMA type II.....	13
5.2 Konklusion for SMA type II.....	17
6 Klinisk merværdi af nusinersen hos patienter med SMA type III.....	17
6.1 Gennemgang af studier for SMA type III.....	17
6.2 Konklusion for SMA type III.....	18
7 Igangsættelse af behandling med nusinersen hos præsymptomatiske spædbørn, som har positiv gentest for SMA-mutationer.....	18
7.1 Gennemgang af studier for præsymptomatiske spædbørn med positiv gentest for SMA-mutationer.....	19
7.2 Konklusion for præsymptomatiske spædbørn, som har positiv gentest for SMA-mutationer.....	20
8 Klinisk merværdi hos patienter med SMA type IV.....	21
9 Klinisk merværdi hos patienter med SMA type O.....	21
10 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	21
11 Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	21
12 Høringsdokumentation.....	21
13 Medicinrådets endelige vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau efter høringssvar.....	21
14 Referencer.....	22
15 Bilag 1 Sammensætning af fagudvalg.....	23
16 Bilag 2 GRADE evidensprofiler.....	24
16.1 Cochrane Risk of Bias.....	24
16.2 GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af nusinersen til SMA type I.....	25
16.3 GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af nusinersen til SMA type II.....	26

Baggrund

Spinal muskelatrofi

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

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

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

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

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

Der har indtil nu ikke eksisteret nogen kurativ eller sygdomsmodificerende behandling af spinal muskelatrofi. Behandlingstilbuddet i Danmark omfatter derfor forebyggelse og reduktion af komplikationer, der er forbundet med sygdommen. Afhængigt af typen af SMA får patienterne forskellige former for fysiske hjælpemidler, respirationshjælp, hostehjælp og træningsprogrammer [1]. Tre centre i Danmark lokaliseret i Region Syddanmark, Region Hovedstaden og Region Midtjylland behandler patienter med SMA. Behandlingen, der tilbydes i Danmark, svarer ifølge fagudvalget i hovedtræk til internationale standarder. Patienter med SMA type I tilbydes som udgangspunkt ikke invasiv ventilationsbehandling i Danmark. Der er dog få SMA type I patienter, der efter forældrenes ønske får invasiv respiration.

Anvendelse af nusinersen

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

Den godkendte indikation (godkendt af Europa-Kommissionen den 1. juni 2017) er behandling af patienter med 5q spinal muskelatrofi. Det betyder i praksis, at indikationen ikke er afgrænset til bestemte SMA-typer eller aldersgrupper, og at den i princippet omfatter alle personer, som har den genetiske mutation, dvs. også de småbørn, som endnu er asymptomatiske.

Den anbefalede dosis er 12 mg/5 ml (2,4 mg/ml), som administreres intratekalt, dvs. det gives som en injektion i det hulrum, der omgiver rygmærven og hjernen. Behandling med nusinersen initieres med 4 startdoser. De første 3 startdoser skal gives med 14 dages intervaller. Den 4. startdosis skal gives 30 dage efter den 3. startdosis. Vedligeholdelsesdoser skal gives hver 4. måned derefter. Behandlingen er i udgangspunktet livslang, da der i godkendelsen fra Det Europæiske Lægemiddel Agentur (EMA) ikke er taget stilling til eventuel pausering eller seponering af behandlingen.

1 Formål

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

2 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgers metodeafsnit er valideret af Medicinrådet. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 23. maj 2017.

Det bemærkes dog, at ansøgningen ikke indeholder publiceret data for de præspecificerede effektmål "patienter der havde behov for ventilation" samt "livskvalitet". Derudover afviger ansøgningen fra protokollen, da data for visse effektmål ikke er analyseret efter intention-to-treat (ITT) som præspecificeret i protokollen. Medicinrådet har derfor beregnet forskel i effekt for: Ventilationsbehov, motorisk funktion og behandlingsophør pga. bivirkninger for SMA type I samt motorisk funktion for SMA type II.

3 Litteratursøgning

Ansøgers litteratursøgning fandt ingen publicerede studier, som opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier og således kunne besvare de kliniske spørgsmål i protokollen. Ansøger refererer til fire upublicerede studier:

- To randomiserede fase 3-studier af hhv. patienter med SMA type I (ENDEAR/CS3B) og patienter med symptomdebut ≥ 6 måneder (CHERISH/CS4)
- Et ukontrolleret studie med præsymptomatiske børn (NURTURE/SM201)
- En subgruppeanalyse af patienter med SMA type III fra et ukontrolleret studie (NCT02052791, CS12) som inkluderede patienter med både SMA II eller III, som tidligere havde indgået i fase 1-studierne CS2 og CS10.

Alle fire studier fremgår af EMAs Europæiske offentlige vurderings rapport (EPAR). Medicinrådets vurdering vil derfor primært basere sig på data fra EPAR'en, og vil medmindre andet er angivet stamme herfra.

Clinicaltrials.gov er konsulteret ift. studierne inklusions- og eksklusionskriterier samt præspecificerede effektmål.

Derudover inddrages upublicerede data fra CHERISH-studiet i vurderingen, og der refereres til data on file fra firmaets ansøgning. Dette var de eneste tilgængelige data, fagudvalget havde på ansøgningstidspunktet, og ansøger har indvilget i, at Medicinrådet må offentliggøre disse data i vurderingsrapporten.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. Vurderingen bygger på vægtningen af effektmål. Disse blev kategoriseret som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige" i protokollen. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Vægtningen af effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, hvis øverste grænse skal ligge under et forhåndsdefineret væsentlighedskriterium. Den absolutte effekt sammenlignes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel".

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og inddrager blandt andet forhold som studiedesign, risiko for bias og effektstørrelse. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

4 Klinisk merværdi af nusinersen hos patienter med SMA type I

Medicinrådet vurderer, at nusinersen til patienter med SMA type I giver en **vigtig klinisk merværdi** (lav evidens kvalitet).

4.1 Gennemgang af studier for SMA type I

4.1.1 Karakteristika

I et dobbeltblindet studie (ENDEAR/CS3B) blev 121 patienter med SMA type I randomiseret 2:1 til hhv. 12 mg nusinersen eller til en kontrolgruppe (sham-procedure).

De to primære endepunkter i studiet for SMA type I var:

- Andelen af patienter som opnåede motoriske milepæle målt med HINE sektion 2-testen (HINE-2-respondere)*
- Det kombinerede effektmål: Tid til mortalitet eller permanent ventilation (defineret som ≥ 16 timers ventilation/dag i mere end 21 dage eller tracheostomi).

*HINE-2-respondere var defineret som andelen af respondere, som opnåede ≥ 2 point stigning i evnen til at sparke eller ≥ 1 point stigning i motoriske milepæle for hovedkontrol, rulle rundt, sidde, kravle, stå eller gå, samtidig med at der var flere HINE-kategorier med forbedring end med forværring.

Sekundære effektmål i studiet var bl.a.:

- Motorisk funktion ved andel patienter der responderede på CHOP-INTEND
- Overlevelsrate
- Andel patienter uden behov for permanent ventilation

- Bivirkninger, herunder alvorlige bivirkninger.

Det er angivet, at data blev analyseret for ITT-populationen. Opfølgningstiden var 13 måneder.

Population

Patienter med 5q SMA gendekfekt og to *SMN2*-kopier, som var yngre end 7 måneder og havde haft symptomdebut før 6-måneders alderen, blev inkluderet i studiet. Patienter, som var respiratorisk påvirkede (iltsaturation under 96 % uden ventilationshjælp), blev ekskluderet. På den baggrund vurderer fagudvalget, at de inkluderede patienter i studiet er sammenlignelige med den danske patientpopulation for SMA type I, som blev defineret af fagudvalget i protokollen.

Fagudvalget bemærker, at der var følgende forskelle på patienterne i interventionsgruppen vs. kontrolgruppen ved baseline: Medianalderen ved første dosis var 1,3 måned yngre for patienterne i nusinersengruppen end i kontrolgruppen (5,5 vs. 6,8 måneder). Patienterne i nusinersengruppen havde endvidere haft symptomdebut i en tidligere alder (6,5 vs. 8 uger). Hhv. 90 % og 78 % havde symptomdebut inden for 12 uger efter fødslen. Herudover var der flere i nusinersengruppen, som, inden studiet, havde behov for ventilation (26 % vs. 15 %), flere med lungeinfektioner og respiratoriske symptomer (35 % vs. 22 %), flere med paradoksal vejrtrækning (89 % vs. 66 %) og flere med synkeproblemer (51 % vs. 29 %).

4.1.2 Resultater og vurdering for SMA type I

Resultater og vurdering af de effektmål som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige følger nedenfor.

Mortalitet (kritisk)

Efter 13 måneder var der 13 ud af 80 børn (16 %), som døde i nusinersengruppen mod 16 ud af 41 børn i kontrolgruppen (39 %). Medicinrådet har heraf beregnet den relative risiko (RR) til 0,42 med et 95 % konfidensinterval på [0,22-0,78] og den absolutte risikoreduktion (ARR) er beregnet til 23 % [6-40 %].

Ansøger angiver desuden en justeret Hazard Ratio (HR), justeret for forskelle i sygdomsvarighed på 0,37 [0,18-0,77].

	Forhåndsdefineret grundlag		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	25 procentpoint		23 [6; 40] procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,85	RR: 0,42 [0,22; 0,78]
	Vigtig merværdi	< 0,95	
	Lille merværdi	< 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Den absolutte forskel på 23 procentpoint er dermed på grænsen til Medicinrådets forhåndsdefinerede grundlag på 25 procentpoint. Dog opfylder den øvre grænse af konfidensintervallet for den relative forskel, (0,78) kriteriet for en stor klinisk merværdi (jf. Medicinrådets væsentligheds-kriterium på RR < 85,0).

Fagudvalget bemærker dog, at patienter, som havde behov for permanent ventilation inden påbegyndelse af studiet, på forhånd var ekskluderet, og det er derfor uvist, hvordan nusinersen vil påvirke mortalitet hos denne patientgruppe.

Mortalitet eller permanent ventilationsbehov (kritisk)

Efter 13 måneder var 31 ud af 80 børn (38,8 %) i nusinersengruppen enten døde eller havde behov for permanent ventilation mod 28 ud af 41 børn (68,3 %) i kontrolgruppen. Medicinrådet har heraf beregnet en RR til 0,57 [0,40; 0,80], og en ARR til 30 % [12; 47 %].

Derudover angiver ansøger en justeret HR, korrigeret for forskel i sygdomsvarighed på screeningstidspunktet, på 0,53 [0,32; 0,89], som kan genfindes i EPAR'en.

	Forhåndsdefineret grundlag		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	25 procentpoint		30 [12; 47] procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	< 0,90	RR: 0,57 [0,40; 0,80]
	Lille merværdi	< 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Den absolutte forskel på 30 procentpoint er dermed højere end Medicinrådets forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel på 25 %. Desuden opfylder den øvre grænse for konfidensintervallet på 0,80 på den relative forskel Medicinrådets væsentlighedskriterium for en vigtig klinisk merværdi (RR < 0,90).

Det bemærkes dog, at patienter, som havde behov for permanent ventilation, før studiet påbegyndtes, var ekskluderet fra populationen, og det er derfor uvist, hvordan nusinersen vil påvirke mortalitet og behov for permanent ventilation hos denne patientgruppe.

Ventilationsbehov (kritisk)

Ansøger har ikke leveret publiceret data for, hvor mange børn som fik behov for permanent ventilationshjælp (≥ 16 timer/døgn i > 21 dage eller tracheostomi).

I EPAR'en (s. 80) fremgår det, at 18 (23 %) i nusinersengruppen og 13 (32 %) i kontrolgruppen havde behov for permanent ventilation efter 13 måneder. Dette medfører en ARR på 9 % samt en RR på 0,71 [0,39; 1,30], hvilket ikke er statistisk signifikant.

Ansøger bemærker, at effekten på permanent ventilation kan være underestimeret, da flere børn dør i kontrolgruppen end i nusinersengruppen, samt at flere børn i nusinersengruppen er registreret med behov for respiratorisk støtte eller tidligere pulmonal sygdom ved baseline.

	Forhåndsdefineret grundlag	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	25 procentpoint	9 % (NS)*

Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75 og risiko > 5 %	-
	Vigtig merværdi	< 0,90	-
	Lille merværdi	< 1,00	NS*
Evidensens kvalitet	Lav		

*NS = ikke statistisk signifikant

Der foreligger ikke publicerede data til beregning af de relative eller absolutte effektforskelle på ventilationsbehov for SMA type I. Det kan dog ud fra oplysningerne i EPAR'en udledes, at forskellen ikke er statistisk signifikant og dermed ikke lever op til Medicinrådets væsentlighedskriterium (< 1,00) for en klinisk merværdi. Den absolutte forskel når ikke Medicinrådets mindste klinisk relevante forskel på 25 %. Behov for permanent ventilation var i sig selv ikke et primært effektmål i studiet, og af EPAR'en (s. 65) fremgår det, at de børn, som fik behov for permanent ventilation trods nusinersenbehandling, fortsatte med at vise forbedringer i motoriske milepæle, mens det samme var ikke tilfældet i kontrolgruppen. Der er ikke angivet tal herfor.

Motorisk funktion (kritisk)

HINE-2-test

I nusinersengruppen opnåede 37 af børnene en forbedring af deres motoriske funktion efter 13 måneder ("HINE-2 responders") mod ingen "HINE-2 responders" i kontrolgruppen. EMA har opgivet en ARR på 51 %, hvilket er beregnet ud fra et patientgrundlag i nusinersengruppen på 73 børn og ikke den fulde ITT-population på 80 børn. Det fremgår af EPAR'en, at data for motorisk funktion er opgjort for "the efficacy set", dvs. de børn, det var muligt at evaluere ved dag 183. Det fremgår imidlertid ikke tydeligt, hvad årsagen var til, at motorisk funktion ikke kunne evalueres på de sidste 7 ud af de 80 børn. Medicinrådet har derfor beregnet den ARR for ITT-populationen til 46 % [35; 58 %]. Da der ingen hændelser var i kontrolgruppen, kan RR ikke udregnes.

Ser man nærmere på de børn, som opnåede en forbedring ved behandling med nusinersen, opnåede 16 fuld hovedkontrol, 6 at kunne sidde selv, 25 kunne rulle rundt, og 1 kunne stå. Det skal dog bemærkes, at patienter, som alene opnåede en stabilisering af deres motoriske funktion, ikke indgår i ovennævnte opgørelse.

CHOP-INTEND-test

Ansøger har angivet, at andelen af patienter, som opnåede en forbedring i motorisk funktion, var 71 % i nusinersengruppen mod 3 % i kontrolgruppen med en ARR på 68 % [51,3; 82,0 %]. Igen er disse tal baseret på "the Efficacy Set" og ikke ITT-populationen. Dvs. at data er baseret på 73 patienter af de 80 patienter i nusinersengruppen og 37 patienter af de 41 patienter i kontrolgruppen. Medicinrådet har derfor beregnet en ARR baseret på ITT-populationen og fundet en ARR på 63 %.

Det fremgår desuden af EPAR'en, at andelen af patienter i nusinersengruppen, som opnåede forbedring på mindst 4 point i forhold til baseline var 65 %. Herudover opnåede 61 % af patienterne en forbedring på mindst 6 point. I kontrolgruppen derimod oplevede 52 % en forværring, hvor 44 % oplevede en forværring på ≥ 4 point.

Samlet vurdering af motorisk funktion

	Forhåndsdefineret grundlag		Medicinerådets vurdering
Absolutte forskelle	50 procentpoint		46 % (HINE-2) 63 % (CHOP-INTEND)
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75 og risiko > 5 %	-
	Vigtig merværdi	< 0,90	-
	Lille merværdi	< 1,00	-
Evidensens kvalitet	Lav		

Den absolutte forskel på motorisk funktion, "målt som HINE-2 responders", var 51 % for "efficacy set" populationen (73 patienter) og 46 % for ITT-populationen (80 patienter). Dette var studiets primære effektmål. For CHOP-INTEND, der indgik som et sekundært effektmål, var den absolutte forskel hhv. 68 % for den evaluerede population og 63 % for ITT-populationen.

Fagudvalget har specificeret i protokollen, at det er klinisk relevant, såfremt 50 % af patienterne opnår stabilisering eller en forbedring ift. til patientens egen baseline. Da ovennævnte tal alene medtæller patienter, som opnåede en forbedring, og ikke de patienter som kun opnåede en stabilisering, vurderer fagudvalget, at den absolutte effekt af nusinersen på motorisk funktion overstiger den mindste kliniske relevante forskel.

Den relative forskel kan ikke udregnes, da der ikke var patienter i kontrolgruppen, som opnåede respons.

Behandlingsophør pga. bivirkninger (vigtig)

Fatale hændelser var stort set den eneste årsag til behandlingsophør i begge grupper. Ud fra ansøgningen fremgår det, at der var 16 patienter (20 %) som ophørte behandlingen i nusinersengruppen efter 13 måneder mod 16 patienter (39 %) i kontrolgruppen. Medicinerådet har på baggrund af disse data beregnet ARR til 19 % og RR til 0,51 [0,29; 0,92].

	Forhåndsdefineret grundlag		Medicinerådets vurdering
Absolutte forskelle	50 procentpoint		19 %
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	< 0,90	
	Lille merværdi	< 1,00	0,51 [0,29; 0,92]
Evidensens kvalitet	Lav		

Antallet af alvorlige hændelser var i øvrigt også lavere i nusinersengruppen end i kontrolgruppen (76 vs. 95 %), og det fremgår i EPAR'en at ingen af disse hændelser blev vurderet til at være relateret til nusinersen, men derimod primært betragtet som relateret til sygdommen. Effektmålet får dermed ikke en negativ indflydelse på den kliniske merværdi.

Livskvalitet

Resultater for livskvalitet er ikke publiceret på ansøgningstidspunktet og kan derfor ikke indgå i vurderingen af den kliniske merværdi.

4.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for SMA type I er samlet set vurderet som værende **lav**.

Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet

Fagudvalget bemærker, at der er en potentiel forskel i flere patientkarakteristika ved baseline. Forskellene trækker i divergerende retning, og det er derfor uklart, om de samlet set vil medføre en over- eller underestimering af effekten.

En analyse, hvor der er justeret for forskelle i sygdomsvarighed, tyder umiddelbart ikke på, at effekten på død er overestimeret 0,37 [0,18-0,77]. I begge tilfælde ligger konfidensintervallets øvre grænse markant under væsentlighedskriteriet på 1,0. Fagudvalget vurderer derfor, at der ikke er risiko for bias for dette effektmål.

Fagudvalget kan ikke udelukke en eventuel overestimering af effekten på den motoriske funktion, da patienterne i kontrolgruppen var ældre ved studiestart sammenlignet med nusinersengruppen, men fordi den motoriske udvikling er aldersafhængig, er det svært at lave en direkte sammenligning. Der var dog i alle tilfælde ikke forskel i den motoriske funktion mellem grupperne ved baseline. Samtidig kan fagudvalget ikke udelukke, at der kan være en teoretisk mulig underestimering af effekten, fordi patienterne i nusinersengruppen havde større behov for ventilation mv. (jf. s. 8) end kontrolgruppen ved baseline, men der er ikke effektdata fra studiet, der underbygger dette. Derfor vurderer fagudvalget, at risikoen for bias for dette effektmål er lav.

ENDEAR er et dobbeltblindet studie, hvor patienterne og forældrene samt klinisk personale, der evaluerer endepunkterne, er blindet. Personale, der administrerer interventionen, er ikke blindet. Fagudvalget vurderer ikke, at dette har betydning for studiets resultater, og evidenskvaliteten nedgraderes derfor ikke af den grund.

Da effekten evalueres på baggrund af kun ét enkelt studie, er det usikkert, om effektestimaterne for de enkelte effektmål afspejler den reelle størrelsesorden af effekten. Evidenskvaliteten nedgraderes derfor et niveau pga. inkonsistens. Der nedgraderes desuden for upræcist estimat, da resultaterne kommer fra et lille RCT (121 patienter), hvormed det er uklart, i hvilken grad den naturlige variation afspejles i de beregnede konfidensintervaller.

Kvalitet af evidensen vurderes derfor som værende lav.

Det samlede overblik over GRADE-gennemgangene findes i bilag 2.

4.2 Konklusion for SMA type I

Medicinerådet vurderer, at nusinersen til spinal muskelatrofi (SMA) giver en **vigtig klinisk merværdi** for patienter med **SMA type I** (lav evidens kvalitet).

Fagudvalget har lagt vægt på, at der er vist en klinisk relevant effekt af nusinersen på de kritiske effektmål: Mortalitet, mortalitet eller permanent ventilationsbehov samt motoriske funktioner. Dog er den absolutte forskel på mortalitet på grænsen af den mindste klinisk relevante forskel, hvorfor fagudvalget på trods af at den relative forskel indikerer en stor klinisk merværdi, vurderer, at nusinersen samlet set har en vigtig klinisk merværdi hos patienter med SMA type I. Derimod blev der ikke fundet signifikant effekt på ventilationsbehov, som fagudvalget også havde vurderet som et kritisk effektmål. Dette kan måske forklares ved at studiet ikke var designet til at vise effekt på denne parameter. Fagudvalget bemærker, at der aktuelt ikke er data for livskvalitet, som fagudvalget har angivet som et vigtigt effektmål.

Kvaliteten af evidensen vurderes som værende lav.

Patienter med permanent ventilationsbehov blev ikke inkluderet i studiet, og det er derfor ikke dokumenteret, hvilken klinisk merværdi nusinersen har i denne patientgruppe. De patienter, som fik behov for permanent ventilation trods nusinersenbehandling, fortsatte med at vise forbedringer i motoriske milepæle i modsætning til kontrolgruppen. Dette taler for, at der også vil være en klinisk relevant forbedring af motorisk funktion hos patienter, som allerede er i permanent ventilationsbehandling, når de påbegynder nusinersenbehandling.

Fagudvalget bemærker endvidere, at studiet ikke har inkluderet børn, som er ældre end 7 måneder. Fagudvalget antager, at der også vil være en effekt af nusinersen på motorisk funktion hos børn, som er over 7 måneder, men størrelsen af effekten er ikke dokumenteret.

5 Klinisk merværdi af nusinersen hos patienter med SMA II

Medicinerådet vurderer, at nusinersen til patienter med **SMA type II** giver en **lille klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet).

5.1 Gennemgang af studier for SMA type II

5.1.1 Karakteristika

CHERISH/CS4-studiet er et fase 3 dobbeltblindet studie, som undersøger effekten af nusinersen hos patienter med symptomdebut efter 6-månedersalderen. I forsøget indgik 126 patienter, der blev blokrandomiseret (stratificeret ud fra patienternes alder ved screening (< 6 år vs. ≥ 6 år) 2:1 til hhv. 12 mg nusinersen eller en kontrolgruppe (Sham-procedure). Det fremgår af ansøgningen, at nusinersen blev administreret 1. gang ved studiestart og derefter ved hhv. dag 29 og dag 85. Efterfølgende blev nusinersen givet hver 6. måned.

Det fremgår af EPAR'en, at det primære endepunkt i studiet er:

- Ændring fra baseline på HFMSE efter 15 måneder

Et sekundært endepunkt er bl.a.:

- Andelen af patienter der opnår en stigning fra baseline på 3 point eller derover på HFMSE efter 15 måneder.

Dataanalyserne blev udført for ITT-populationen (EPAR).

Forsøget er afsluttet (februar 2017), men de endelige data er ikke medtaget i EPAR'en. Efter 15 måneder er der indsamlet interim resultater for de 126 studiedeltagere.

Population

Af clinicaltrials.gov fremgår det i inklusionskriterierne, at forsøgspatienterne var mellem 2-12 år ved studiets start. Ansøgningen angiver, at SMA patienterne havde symptomdebut ≥ 6 måneder. Det fremgår yderligere af clinicaltrials.gov, at patienter ved inklusion skulle være i stand til at sidde selvstændigt, men ikke være i stand til at kunne gå eller stå uden støtte. Desuden skulle de have en score mellem 10 og 54 point på Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSSE).

Patienter med behov for permanent invasiv ventilation eller non-invasiv ventilation mere end 6 timer om dagen blev ekskluderet.

Ansøger har medsendt upublicerede data for patientkarakteristika ved baseline. Heraf fremgår, at medianalderen ved screeningen var 4 år i nusinersengruppen og 3 år i kontrolgruppen, mens symptomdebut sås ved hhv. 10 og 11 måneder. Nusinersengruppen havde derfor længere sygdomsvarighed end kontrolgruppen (39 vs. 30 måneder), og en mindre andel kunne gå med støtte. Til gengæld havde patienterne i nusinersengruppen en højere HFMSSE-score på 2,5 point ved baseline (22,4 vs. 19,9 point). Det fremgår ikke, om forskellene er statistisk signifikante.

Fagudvalget vurderer, at beskrivelsen af de inkluderede patienter i studiet stort set svarer til den danske gruppe af patienter med SMA type II, som fagudvalget har defineret i protokollen og dermed kan betragtes som repræsentative for danske SMA type II-patienter.

5.1.2 Resultater og vurdering af SMA type II

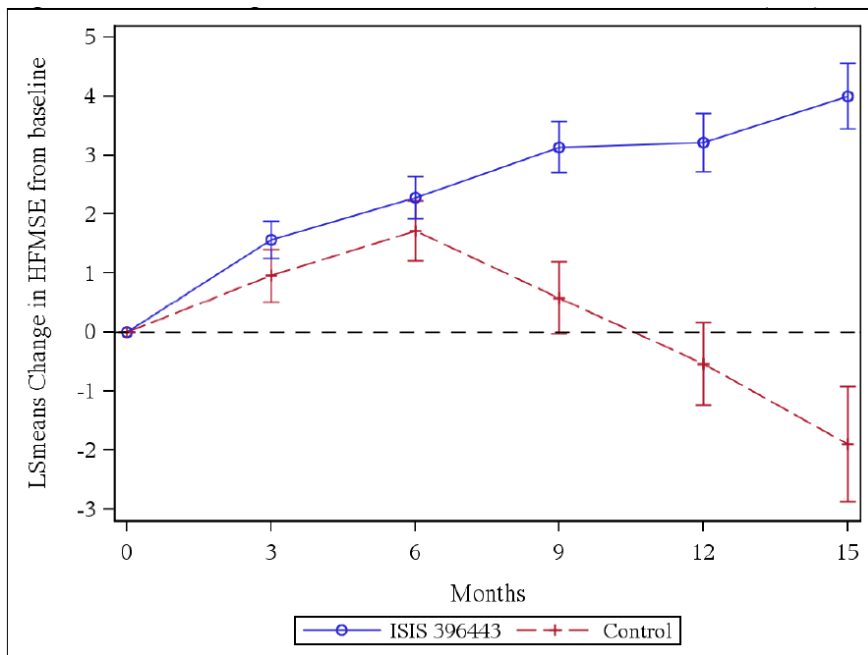
Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret, følger nedenfor.

Ventilationsbehov (kritisk)

Ansøger oplyser, at ingen patienter i studiet fik behov for ventilationsbehandling. Den klinisk relevante grænse i protokollen er sat til en absolut risikoreduktion på 25 procentpoint. Effektmålet får derfor ikke indflydelse på den kliniske merværdi.

Motorisk funktion (kritisk)

Det fremgår i både ansøgningen og EPAR'en, at der var en gennemsnitlig forbedring på 4,0 [2,9-5,1] point på HFMSSE-skalaen i nusinersengruppen, mens der var en forværring på -1,9 [-3,8-0] point i kontrolgruppen på HFMSSE-skalaen. Dette giver en forskel på 5,9 [3,7- 8,1] point. Det fremgår ikke, om eller hvor mange patienter der opnår en 15 point-forbedring ift. kontrolgruppen. Nedenfor ses udviklingen af HFMSSE-score for nusinersen- og kontrolgruppen:



Gennemsnitlig ændring fra baseline i point på HFMSE-skalaen. Grafen viser den gennemsnitlige ændring af nusinersengruppen (blå) og kontrolgruppen (rød) \pm SE for ITT-populationen (EPAR'en s. 71)

For studiets sekundære effektmål fremgår det af EPAR'en, at der var hhv. 57,3 % i nusinersengruppen og 20,5 % i kontrolgruppen med en ARR på 37 %, som opnåede en stigning på mindst 3 point på HFMSE-skalaen.

	Forhåndsdefineret grundlag		Medicinerådets vurdering
Absolutte forskelle	15 point		5,9 [3,7;8,1]
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75 og risiko > 5 %	-
	Vigtig merværdi	< 0,90	-
	Lille merværdi	< 1,00	-
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Den mindste klinisk relevante forskel er i protokollen sat til en 15 point-stigning på HFSME-skalaen i forhold til kontrolgruppen, hvilket ikke opnås inden for de kun 15 måneder, som analysen bygger på. Sammenholdes dette mål med sygdommens spontanforløb vurderet ved kontrolgruppens udvikling (se figur s. 15), må det efterfølgende konkluderes, at det ikke er realistisk at opnå en forbedring på 15 point indenfor 15 måneders opfølgningstid. De foreløbige data tyder dog på, at det vil være forventeligt, at større effekt kunne observeres, hvis opfølgningstiden havde været længere. Dette sammenholdes med, at effekten af nusinersen i SMA type I-patienter, hvor sygdommen progredierer hurtigere, kan måles efter 13 måneder. På baggrund af den absolutte forskel på 37 procentpoint for andelen af patienter, som opnår en forbedring på min. 3 point målt på HFME, finder fagudvalget, at de aktuelle resultater foreløbigt kvalificerer til en lille klinisk merværdi hos patienter med SMA type II. Fagudvalget bemærker desuden, at det fremgår i EPAR'en, at patienter under 6 år opnåede større og hurtigere forbedringer.

Studiet inkluderede ikke patienter med ventilationsbehov over 6 timer om dagen eller invasiv ventilationshjælp.

Behandlingsophør pga. bivirkninger (vigtig)

Der var ingen behandlingsophør pga. bivirkninger i nogle af grupperne. Dette effektmål får derfor ikke negativ indflydelse på den kliniske merværdi. Den mindste klinisk relevante forskel er i protokollen sat til 25 procentpoint.

Livskvalitet (vigtig)

Resultater for livskvalitet er ikke publiceret på ansøgningstidspunktet og kan derfor ikke indgå i vurderingen af den kliniske merværdi.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Evidenskvaliteten for SMA type II er samlet set vurderet som værende **meget lav**.

Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet

Ansøger har indsendt oplysninger om studiedesign og udførelse. Her fremgår det, at randomisering og blinding er foregået på samme vis som i ENDEAR-studie, og dette giver derfor ikke anledning til at nedgradere evidensens kvalitet. Baselineoplysningerne om patienterne er endnu ikke publicerede. Ansøger har imidlertid fremsendt upublicerede data herfor og har indvilliget i, at Medicinrådet må offentliggøre data sammen med vurderingsrapporten. Fagudvalget bemærker, at der er en forskel i baselineværdi for HFME på 2,5 point, hvilket skal sammenholdes med, at der opnås en gennemsnitlig forskel i effekt på 6 point, samt at antal respondere er opgjort som patienter, der opnår en klinisk betydningsfuld forbedring er 3 point. Det kan derfor ikke udelukkes, at denne forskel ved baseline kan have medført en overestimering af effekten.

På denne baggrund finder fagudvalget, at risikoen for bias er uklar, hvorfor evidensen nedgraderes med ét niveau for dette forhold.

Ansøger oplyser, at CHERISH-studiet inkluderer både SMA type II- og type III-patienter, og populationen er ikke inddelt i subgrupper efter type. Patienter, som fik ventilation > 6 timer i døgnet, var ekskluderede, og derfor antager fagudvalget, at det er forholdsvis stabile SMA type II- og type III patienter, der er medtaget i dette studie. I studiet gives en dosis der kunne føre til en underestimering af nusinersen. Der gives en initieringsdosis mindre og herefter kun hver 6. måned i stedet for hver 4. måned, som er den anbefalede og godkendte dosis af EMA.

De nævnte forhold svækker ikke tilliden til effekttestimatet. Evidensen nedgraderes derfor ikke for at være indirekte.

Da effekten evalueres på baggrund af kun ét studie, er det usikkert, om effekttestimatet afspejler den reelle størrelsesorden på effekt. Evidenskvaliteten nedgraderes derfor et niveau pga. inkonsistens. Der nedgraderes desuden for upræcist estimat, da resultaterne kommer fra et lille RCT, hvormed det er uklart, i hvilken grad den naturlige variation afspejles i de beregnede konfidensintervaller.

Kvalitet af evidensen vurderes derfor som værende meget lav. Det samlede overblik over GRADE-gennemgangene findes i bilag 2.

5.2 Konklusion for SMA type II

Medicinerådet vurderer, at nusinersen til spinal muskelatrofi (SMA) giver en **lille klinisk merværdi** for patienter med **SMA type II** (meget lav evidenskvalitet).

Der er for populationen af SMA type II-patienter fundet data på det kritiske effektmål 'motorisk funktion' og det vigtige effektmål 'behandlingsophør pga. bivirkninger'. Den absolutte forskel i motorisk funktion mellem de to grupper levede ikke op til den præspecificerede klinisk relevante forskel. Fagudvalget forventer dog, at der efter en længere opfølgingsperiode vil opnås en større merværdi, hvorfor det er relevant, at Medicinerådet beder om opfølgingsdata på de nævnte effektmål efter min. to år, herunder data for progression i lungefunktion.

Der var ikke nogen tilfælde af behandlingsophør pga. bivirkninger, og dette effektmål vil derfor ikke influere på den kliniske merværdi. Fagudvalget bemærker, at der aktuelt ikke er data for livskvalitet, som fagudvalget har angivet som et vigtigt effektmål.

Kvaliteten af evidensen vurderes som værende meget lav.

6 Klinisk merværdi af nusinersen hos patienter med SMA type III

Medicinerådet vurderer, at nusinersen til patienter med SMA type III har en ikkedokumenterbar klinisk merværdi (ingen evidens).

6.1 Gennemgang af studier for SMA type III

6.1.1 Karakteristika

Til besvarelse af det kliniske spørgsmål er der i ansøgningen beskrevet et igangværende ukontrolleret fase 1-studie, CS12, der har til formål at undersøge effekten af fortsat behandling af deltagere fra to tidligere fase 1-/2-studier (CS2 og CS10). I forsøget indgik i alt 47 patienter, som tidligere havde modtaget 2-4 doser af nusinersen, hvoraf 25 patienter havde SMA type III, mens resten havde SMA type II. Ansøger har angivet data for en subgruppe af 17 patienter med SMA type III. Data for de resterende 8 patienter er ikke angivet.

Population:

Ansøger oplyser baselinekarakteristika for tidligere forsøgsdeltagere i CS2 fase 1-studiet. Subgruppen af de 17 SMA type III-patienter havde en gennemsnitlig symptomdebutalder ved 22 måneder. 10 patienter havde 3 *SMN2*-kopier, mens 6 patienter og 1 patient havde hhv. 4 eller 2 *SMN2*-kopier. Ved studiets start var patienterne i gennemsnit 9 år gamle, og alle patienter kunne sidde selvstændigt, mens 13 patienter kunne gå selvstændigt.

6.1.2 Resultater og vurdering af SMA type III

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Ventilationsbehov

Af ansøgningen fremgår det, at ingen patienter i studiet havde behov for permanent ventilation. Den klinisk relevante grænse i protokollen er sat til en ARR på 25 procentpoint, men da der ikke er nogen ubehandlet kontrolgruppe, kan den kliniske merværdi ikke vurderes på dette effektmål.

Motorisk funktion (kritisk)

Kvantitative data for motorisk funktion på SMA type III-patienter er ikke angivet i EPAR'en. Det fremgår af ansøgningen, at de fleste SMA type III-patienter bevarer en stabil HFMSE-score gennem hele deres behandlingsforløb på 1.050 dage. Ud af subgruppen på 17 patienter mangler der data for 8-10 patienter ved de sidste tre målepunkter. Grunde til drop-out og metodisk håndtering af drop-out er ikke angivet.

Behandlingsophør pga. bivirkninger (kritisk)

Der var ingen behandlingsophør pga. bivirkninger. Den mindste klinisk relevante forskel er i protokollen sat til 25 procentpoint. Dette effektmål får derfor ikke negativ indflydelse på den kliniske merværdi.

Livskvalitet (vigtig)

Resultater for livskvalitet er ikke publiceret på ansøgningstidspunktet og kan derfor ikke indgå i vurderingen af den kliniske merværdi.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Der er tale om et ukontrolleret studie for en subgruppe af patienter, som tidligere havde indgået i to fase 1-studier. Evidenskvaliteten er derfor pr. definition af meget lav kvalitet. Desuden er studiet ikke designet til at evaluere effekten af nusinersen, og således indgår kun sikkerhedseffektmål i studiet, jf. clinicaltrials.gov.

6.2 Konklusion for SMA type III

Medicinerådet vurderer, at nusinersen til spinal muskelatrofi (SMA) har ikkedokumenterbar klinisk merværdi for patienter med **SMA type III** (ingen evidens).

Der er for populationen af SMA type III-patienter ikke fundet data fra randomiserede studier, men alene data fra en ukontrolleret opfølgning for en subgruppe af 17 patienter, hvor der ikke er redegjort for drop-out. Studiet var desuden ikke designet til at måle effekten af nusinersen.

Fagudvalget vurderer derfor, at der foreløbigt ikke er evidens for effekt hos patienter med SMA type III.

7 Igangsættelse af behandling med nusinersen hos præsymptomatiske spædbørn, som har positiv gentest for SMA-mutationer

Medicinerådet vurderer, at igangsættelse af behandling med nusinersen til **præsymptomatiske spædbørn**, som har positiv gentest for 5q SMA-mutationer, giver en **vigtig klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet).

7.1 Gennemgang af studier for præsymptomatiske spædbørn med positiv gentest for SMA-mutationer

7.1.1 Karakteristika

Der er gennemført et ukontrolleret fase II-studie (NURTURE/SM201), hvor 20 asymptomatiske børn under 6 uger gamle med dokumenteret 5q SMA-genmutation og 2-3 *SMN2*-kopier blev inkluderet til behandling med nusinersen. Behandlingen varede i gennemsnit 10,6 måneder. De 13 børn havde 2 *SMN2*-kopier (foreneligt med SMA type I), og de sidste 7 børn havde 3 *SMN2*-kopier (foreneligt med SMA type I eller II). De genetisk diagnosticerede spædbørn blev sammenlignet med deres søskende med SMA (EPAR'en s. 82).

Effektdata for 13 børn, som have modtaget mindst 4 doser, var tilgængelige på dag 65. Data for 10 børn var tilgængelige på dag 183, og data for 5 børn var tilgængelige på dag 302.

7.1.2 Resultater og vurdering af præsymptomatiske spædbørn med positiv gentest for SMA-mutationer

Mortalitet eller permanent ventilationsbehov

Der var ingen tilfælde af død eller ventilationsintervention (≥ 6 timer/dag i mere end 7 dage i træk eller tracheostomi).

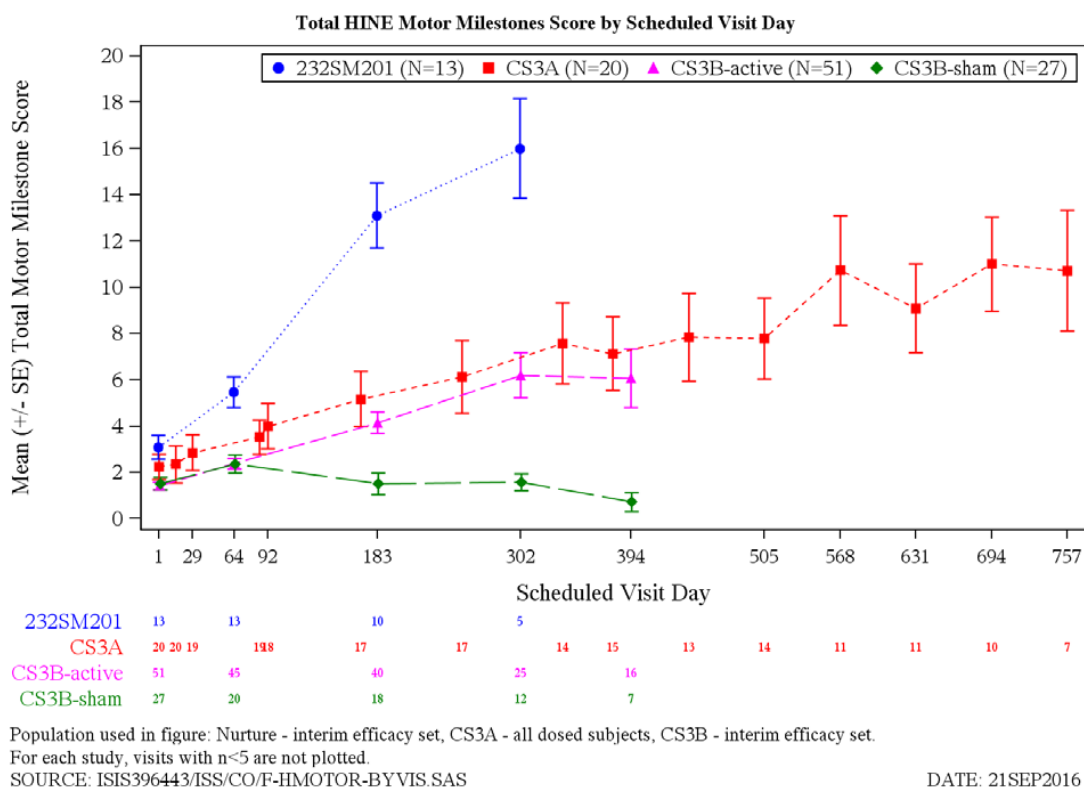
Motorisk funktion

Alle 13 børn havde alderssvarende udvikling af motoriske milepæle vurderet ved HINE-2.

Respons (≥ 4 point på CHOP-INTEND ift. baseline) blev observeret hos:

- 7 ud af 13 patienter (54 %) på dag 64
- 8 ud af 10 patienter (80 %) på dag 183
- 3 ud af 5 patienter (60 %) på dag 302

Nedenstående figur fra EPAR'en sammenholder udviklingen i den gennemsnitlige score for motoriske milepæle for de 13 præsymptomatiske børn fra NURTURE-studiet med data for børn med SMA type I (ENDEAR-studiet). Figuren indikerer, at tidlig behandling af præsymptomatiske børn med 2-3 *SMN2*-kopier giver mulighed for normal udvikling. Det kan ikke konfirmeres, at de 7 børn, som havde 3 *SMN2*-kopier, i virkeligheden ville udvikle SMA type II, hvorfor der derved ville forventes et normalt udviklingsforløb i de første 6-18 måneder. Imidlertid opnåede alle evaluerede børn alderssvarende motoriske milepæle, hvilket er uforeneligt med den spontane udvikling af ubehandlet SMA type I.



Kilde: EPAR'en s. 79

Behandlingsophør pga. bivirkninger

Der var ingen behandlingsophør pga. bivirkninger. To børn oplevede alvorlige hændelser, men der er ingen oplysninger om, hvorvidt disse var relaterede til behandlingen og dermed kan klassificeres som bivirkninger til nusinersen.

7.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har på baggrund af de fremlagte data vurderet, om præsymptomatiske spædbørn defineret som børn med mutationer i *SMN1*, og som har to til tre kopier af *SMN2*, skal behandles. Evidenskvaliteten er dog pr. definition meget lav, da der er tale om meget få observationelle data. Fagudvalget har ikke fundet grunde til at opgradere evidensens kvalitet, da studiet ikke opfylder GRADE-kriterierne herfor.

7.2 Konklusion for præsymptomatiske spædbørn, som har positiv gentest for SMA-mutationer

Fagudvalget har lagt vægt på, at data for tidlig behandling af præsymptomatiske børn indikerer, at behandling med nusinersen ser ud til at forebygge eller forsinke sygdomsprogressionen sammenholdt med det kendte spontanforløb for SMA type I. Ud fra det foreliggende studie (NURTURE/SM201) fremgår det, at der ved det seneste opfølgningstidspunkt (dag 302) var 60 % (tre ud af fem) af de behandlede børn, der opnåede en motorisk funktion svarende til normaludvikling (EPAR'en s. 82), hvilket fagudvalget vurderer er en stor og klinisk relevant forbedring ift. spontanforløbet for SMA-type I. Der var ingen tilfælde af mortalitet eller permanent ventilation eller behandlingsophør pga. bivirkninger.

Udviklingen var inkonsistent med aldersmatchede sygdomsramte søskende (EPAR'en s. 82). Fagudvalget vurderer, at dette indikerer, at behandling med nusinersen muligvis kan forebygge eller forsinke sygdomsprogression.

Fagudvalget finder trods den meget lave evidenskvalitet, at nusinersen har en vigtig klinisk merværdi hos denne patientgruppe.

8 Klinisk merværdi hos patienter med SMA type IV

Der er ingen studier for denne patientpopulation, hvorfor den kliniske merværdi er ukendt. Nusinersen kan derfor ikke for nuværende anbefales som standardbehandling til denne patientpopulation.

9 Klinisk merværdi hos patienter med SMA type O

Der er ingen studier for denne patientpopulation, hvorfor den kliniske merværdi er ukendt. Nusinersen kan derfor ikke for nuværende anbefales som standardbehandling til denne patientpopulation.

10 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

På ansøgningstidspunktet findes ingen studier på patienter med SMA type 0 og SMA type IV, hvorfor effekten af nusinersen til disse patientgrupper ikke kan vurderes.

11 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der er ingen tidligere behandlingsvejledninger på området.

12 Høringsdokumentation

13 Medicinrådets endelige vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau efter høringssvar

14 Referencer

1. Juul-Hansen F, Rasmussen M, Tulinius M. Skandinaviskt referenceprogram för Spinal muskelatrofi. 2005.
2. Mitchell R Lunn CHW. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008;371(9630):2120–33.
3. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22(8):1027–49.
4. Farrar MA, Park SB, Vucic S, Carey KA, Turner BJ, Gillingwater TH, et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* [Internet]. 2017 Mar [cited 2017 May 17];81(3):355–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28026041>
5. TREAT-NMD SMA Europe. Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA) SMA Europe , TREAT-NMD and European Medicines Agency meeting. 2016.
6. RehabiliteringsCenter for Muskelsvind SMA II [Internet]. [cited 2017 Apr 4]. Available from: <http://rcfm.dk/diagnoser/spinal-muskelatrofi/spinal-muskelatrofi-ii-sma-ii/>
7. RehabiliteringsCenter for Muskelsvind SMA III [Internet]. Available from: <http://rcfm.dk/diagnoser/spinal-muskelatrofi/spinal-muskelatrofi-iii-sma-iii/>

15 Bilag 1 Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende spinal muskelatrofi

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

Der har ikke deltaget patienter/patientrepræsentanter i arbejdet, da projektet var opstartet forud for godkendelse af Medicinrådets patientinddragelsesmodel.

Medicinrådets sekretariat

<i>Projekt- og metodeansvarlig:</i> Dorte Glintborg dgl@medicinraadet.dk Tlf.: 20 85 73 49	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
<i>Fagudvalgs koordinator:</i> Ilse Linde ili@medicinraadet.dk Tlf.: 21 34 24 90	

16 Bilag 2 GRADE evidensprofiler

16.1 Cochrane Risk of Bias

Cochrane Risk of Bias tool (Cochrane handbook version 5.1 del 2.8 se <http://handbook-5-1.cochrane.org/>)

Klinisk spørgsmål: Klinisk merværdi af nusinersen hos patienter med SMA type I.

Studie: ENDEAR/CS3B

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Computer genereret blokrandomiserings ^{1,2}
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Central randomisering via et interaktivt response system ^{1,2}
Binding of participants and personal (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Patienter og forældre var blinde. Personale der administrerede behandlingen var ikke blinde. Personale der administrerede behandlingen måtte ikke være PI, studie koordinator eller "outcome assessor" ²
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Personale der undersøgte nusinersens virkning på patienterne var blindet. ²
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Medicinerådet har udregnet resultaterne for ITT populationen. I hver gruppe er der ca. 10 % forskel på størrelsen i "efficacy settet" og ITT populationen. ²
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Da studiet ikke er publiceret er det ikke muligt at foretage vurdering heraf.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Fagudvalget vurderer at baslinekaraktistika ikke svækker tiltroen til effekttestimatet betydeligt.

1. Oplyses i ansøgningen
2. Oplyses i EPAR'en
3. Oplyses af ansøger efter forespørgsel fra Medicinrådet.

Cochrane Risk of Bias tool

Klinisk spørgsmål: Klinisk merværdi af nusinersen hos patienter med SMA type II.

Studie: CHERISH/CS4

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Computer genereret blokrandomiserings ¹
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Central randomisering via et interaktivt response system ¹
Binding of participants and personal (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Patienter og forældre var blindet. Personale der administrerede behandlingen var ikke blindet. Personale der administrerede behandlingen måtte ikke være PI, studie koordinator eller "outcome assessor" ³
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Personale der undersøgte nusinersens virkning på patienterne var blindet. ³
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Der er ikke redegjort for drop-out i studiet, men i EPAR'en fremgår det at ITT populationen er analyseret.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Da studiet ikke er publiceret er det ikke muligt at foretage vurdering heraf.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Fagudvalget vurderer at en 2,5 points forskel mellem grupper på HFMSE skalaen giver uklar risiko for bias.

16.2 GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af nusinersen til SMA type I

Klinisk spørgsmål: Klinisk merværdi af nusinersen hos patienter med SMA type I.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	nusinersen	sham	Relative ^c (95% CI)	Absolute ^c (95% CI)		
Mortalitet												
1 (ENDEAR/CS3B)	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	13/80 (16.3%)	16/41 (39.0%)	RR 0.42 (0.22 to 0.78)	23 fewer per 100 (6 to 40)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Mortalitet eller permanent ventilationsbehov												
1 (ENDEAR/CS3B)	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	31/80 (38.8%)	28/41 (68.3%)	RR 0.57 (0.40 to 0.80)	30 fewer per 100 (12 to 47)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Ventilation												
1 (ENDEAR/CS3B)	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	18/80 (22.5%)	13/41 (31.7%)	RR 0.71 (0.39 to 1.30)	9 fewer per 100 (-8 to 26)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Motorisk funktion ("HINE-2 responder")												
1 (ENDEAR/CS3B)	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	37/80 (46.3%)	0/41	not estimable	46 more per 100 (35 to 58)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Motorisk funktion ("CHOP-INTEND responder")												
1 (ENDEAR/CS3B)	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	52/80 (65%)	1/41(2.4%)	-	62.6 more per 100 (51 to 74)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Behandlingsopør pga. Bivirkninger												
1 (ENDEAR/CS3B)	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	16/80 (20.0%)	16/41 (39.1%)	RR 0.51 (0.29 to 0.92)	19 fewer per 100 (2 to 36)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MCID: Minimal clinical important difference


Forklaringer

GRADE domænerne er vurderet efter artikelserien "GRADE guidelines: A new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*" 2011.

- a. Da estimeret effekt er baseret på et RCT, vil der være usikkerhed i forhold til den reelle størrelsesorden på effekt. Derfor nedgraderes evidenskvaliteten et niveau pga. af inkonsistens.
- b. Da der er tale om et enkelt studie, er det uklart om den fuldstændige naturlige variation er afspejlet i konfidensinterval. Derfor nedgraderes evidenskvaliteten et niveau pga. upræcist estimat (imprecision).
- c. Baserer sig på Medicinrådets beregninger.

16.3 GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af nusinersen til SMA type II

Klinisk spørgsmål: Klinisk merværdi af nusinersen hos patienter med SMA type II.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	nusinersen	sham	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Motorisk funktion (HFMSE)*												
1 (CHERISH/CS4)	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^c	none	84	42	-	MD 5.9 point more	 VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Forklaringer

GRADE domænerne er vurderet efter artikelserien "GRADE guidelines: A new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*" 2011.

* Da den kliniske merværdi kategorisering overvejende bygger på dette effektmål er kun dette medtaget i GRADE vurderingen.

- a. Fagudvalget vurderer, at forskellen i baseline score på 2,5 point på HFMSE skalaen giver anledning til uklar risiko for bias.
- b. Da estimeret effekt er baseret på et RCT, vil der være usikkerhed i forhold til den reelle størrelsesorden på effekt. Derfor nedgraderes evidenskvaliteten et niveau pga. inkonsistens.
- c. Da der er tale om et enkelt studie, er det uklart om den fuldstændige naturlige variation er afspejlet i konfidensinterval. Derfor nedgraderes evidenskvaliteten et niveau pga. upræcist estimat (imprecision).