

# Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende risdiplam til behandling af spinal muskelatrofi



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.*

### Dokumentoplysninger

|                  |                |
|------------------|----------------|
| Godkendelsesdato | 26. marts 2021 |
|------------------|----------------|

|                |        |
|----------------|--------|
| Dokumentnummer | 111928 |
|----------------|--------|

|                |     |
|----------------|-----|
| Versionsnummer | 1.0 |
|----------------|-----|



# Indholdsfortegnelse

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>1.</b>  | <b>Begreber og forkortelser.....</b>                            | <b>3</b>  |
| <b>2.</b>  | <b>Introduktion .....</b>                                       | <b>4</b>  |
| 2.1        | Spinal muskelatrofi .....                                       | 4         |
| 2.2        | Risdiplom.....  | 5         |
| 2.3        | Nuværende behandling .....                                      | 6         |
| <b>3.</b>  | <b>Kliniske spørgsmål .....</b>                                 | <b>6</b>  |
| 3.1        | SMA type 1 (non-sitters) .....                                  | 7         |
| 3.2        | Ikke-gående SMA type 2 og 3 (sitters) i alderen 2-11 år.....    | 7         |
| 3.3        | Ikke-gående SMA type 2 og 3 (sitters) i alderen 12-25 år.....   | 8         |
| 3.4        | SMA type 3 med bevaret gangfunktion (walkers) .....             | 9         |
| 3.5        | Effektmål.....  | 9         |
| 3.5.1      | Effektmål defineret for SMA type 1 (klinisk spørgsmål 1) .....  | 11        |
| 3.5.2      | Effektmål defineret for SMA type 2 og 3 .....                   | 14        |
| 3.5.3      | Effektmål defineret specifikt SMA type 3 med gangfunktion ..... | 17        |
| 3.5.4      | Effektmål defineret for alle SMA typer .....                    | 17        |
| <b>4.</b>  | <b>Litteratursøgning .....</b>                                  | <b>18</b> |
| <b>5.</b>  | <b>Den endelige ansøgning.....</b>                              | <b>20</b> |
| <b>6.</b>  | <b>Evidensens kvalitet .....</b>                                | <b>23</b> |
| <b>7.</b>  | <b>Andre overvejelser .....</b>                                 | <b>23</b> |
| <b>8.</b>  | <b>Behandlingsvejledning.....</b>                               | <b>24</b> |
| <b>9.</b>  | <b>Referencer .....</b>   | <b>24</b> |
| <b>10.</b> | <b>Sammensætning af fagudvalg.....</b>                          | <b>26</b> |
| <b>11.</b> | <b>Versionslog .....</b>  | <b>27</b> |
| <b>12.</b> | <b>Bilag.....</b>   | <b>28</b> |
|            | Bilag 1: Søgestreng .....                                       | 28        |



# 1. Begreber og forkortelser

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>6MWT:</b>        | Seks minutters gangtest ( <i>Six minutes walk test</i> )  |
| <b>CHOP-INTEND:</b> | Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders                                    |
| <b>EMA:</b>         | Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )   |
| <b>EPAR:</b>        | <i>European Public Assessment Report</i>  |
| <b>EUnetHTA:</b>    | <i>European Network for Health Technology Assessment</i>  |
| <b>FDA:</b>         | <i>The Food and Drug Administration</i>   |
| <b>FINOSE:</b>      | Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger                                      |
| <b>GRADE:</b>       | System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )   |
| <b>HFMSE:</b>       | <i>Hammersmith Functional Motor Scale Expanded</i>  |
| <b>HTA:</b>         | Medicinsk teknologivurdering ( <i>Health Technology Assessment</i> )  |
| <b>IQWiG:</b>       | <i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>   |
| <b>ITT:</b>         | <i>Intention to treat</i>   |
| <b>MFM:</b>         | <i>Motor Function Measure scale</i>   |
| <b>MKRF:</b>        | Mindste klinisk relevante forskel   |
| <b>NICE:</b>        | <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>  |
| <b>PICO:</b>        | Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i> ) |
| <b>RULM:</b>        | <i>Revised Upper Limb Module</i>  |
| <b>SD:</b>          | Standardafvigelse   |
| <b>SMA:</b>         | Spinal muskelatrofi   |
| <b>SMD:</b>         | <i>Standardized Mean Difference</i>   |

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 26. marts 2021



## 2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Roche, som ønsker, at Medicinrådet vurderer risdiplam (Evrysdi) til spinal muskeltrofi (SMA). Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 16. december 2020. Lægemidlet blev forhåndsgodkendt (positive opinion) i EMA den 25. februar 2021.

### 2.1 Spinal muskeltrofi

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

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

Tabel 1. Klinisk klassifikation af spinal muskeltrofi

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

1. Ifølge fagudvalget, marts 2021, er der 6 patienter i aktuel behandling med nusinersen.

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



3. Oplyst på rcfm.dk (RehabiliteringsCenter for Muskelsvind), april 2019.
4. Ubehandlet er ca. 70 % i live ved 25-års alderen [3].
5. Litteraturen oplyser forskellige aldersgrænser. 21 år ifølge Burr et al 2020 [3]. 30-35 år ifølge EMA 2016 [1].

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

## 2.2 Risdiplam

Risdiplam (Evrysdi) er et *antisense oligonucleotid*, der øger mængden af funktionelt SMN-protein.

Den godkendte EMA-indikation er:

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

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

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

Virkningsmekanismen svarer til virkningsmekanismen ved nusinersen (se afsnit 2.3). En vigtig forskel er, at patienten kan indtage risdiplam oralt hjemme hos sig selv. Lægemidlet administreres som et pulver, der skal blandes op på sygehusapotek eller sygehusafdeling, inden det udleveres til patienten. Blandingen kan indgives via en sonde, hvis patienten ikke kan spise og drikke selv.

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

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

Risdiplam er et *Orphan drug*, og bliver behandlet af EMA i en accelereret proces.



## 2.3 Nuværende behandling

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

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

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

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

Indførsel af et nationalt screeningsprogram kan på sigt medføre, at præsymptomatiske spædbørn med 2-4 *SMN2*-kopier kan behandles med nusinersen, inden de udviser symptomer. Denne mulighed gælder i øjeblikket for praktiske formål kun til søskende til børn med SMA, som diagnosticeres præ- eller neonatalt.

## 3. Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinrådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinrådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

Fagudvalget har defineret kliniske spørgsmål for følgende fire populationer:

- 1- SMA type 1 (non-sitters)
- 2- Ikke-gående SMA type 2 og 3 (sitters) i alderen 2-11 år



- 3- Ikke-gående SMA type 2 og 3 (sitters) i alderen 12-25 år
- 4- SMA type 3 med bevaret gangfunktion (walkers).

Risdiplam er ikke godkendt af EMA til behandling af børn under 2 måneder. Ansøger har oplyst, at data for præsymptomatiske børn tidligst vil være tilgængeligt i 2022-23. Derfor vil effekt hos præsymptomatiske børn ikke indgå i den aktuelle vurdering af risdiplam.

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

*Klinisk spørgsmål 1:*

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

*Population*

Patienter med SMA type 1 defineret iht. den kliniske klassifikation i tabel 1, og som ikke er i permanent ventilationsbehandling (eksklusionskriterium i studierne).

*Intervention*

Risdiplam (dosering ift. produktresumé).

*Komparator*

Nusinersen (dosering ift. produktresumé).

*Effektmål*

De valgte effektmål fremgår af tabel 3.

Da der er tale om en indirekte sammenligning, vil der blive taget højde for evt. forskelle i patienternes baselinekarakteristika, som, fagudvalget vurderer, kan have betydning for effekten. Ansøger skal for begge lægemidler som minimum angive gennemsnit og range for:

- alder ved symptomdebut
- alder, sygdomsvarighed og ventilationsbehov ved 1. dosis
- CHOP-INTEND score ved baseline.

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

*Klinisk spørgsmål 2:*

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

*Population*

Patienter i alderen 2-11 år med SMA type 2 og patienter med SMA type 3, som har mistet gangfunktionen (non-ambulante). Patienter med SMA type 3 og bevaret gangfunktion indgik ikke i SUNFISH-studiet del 2 [4].





Fagudvalget har defineret populationen til alderen 2-11 år (n = 68), da den aldersmæssigt svarer til inklusionskriterierne i CHERISH-studiet, som er det randomiserede studie af nusinersen hos patienter med SMA type 2 (n = 80) [5].

Herudover vil fagudvalget også vurdere data for de to subgrupper med alder 2-5 år og 6-11 år. Årsagen hertil er, at der er evidens for, at tidlig indsættende behandling giver større effekt [6]. I Danmark er nusinersen kun anbefalet som standardbehandling til børn under 6 år. Fagudvalget forventer dog, at der kun vil være 30-40 patienter i hver aldersgruppe (se afsnit 5, særlige forhold for denne protokol).

#### *Intervention*

Risdiplam (dosering ift. produktresumé).

#### *Komparator*

Nusinersen (dosering ift. produktresumé).

#### *Effektmål*

De valgte effektmål fremgår af tabel 4.

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

#### *Klinisk spørgsmål 3:*

- Hvilken værdi har risdiplam sammenlignet med placebo for patienter med SMA type 2 og patienter med SMA type 3, som har mistet gangfunktionen?

#### *Population*

Patienter i alderen 12-25 år med SMA type 2 og patienter med SMA type 3, som har mistet gangfunktionen (non-ambulante). Patienter med SMA type 3 og bevaret gangfunktion indgik ikke i SUNFISH-studiet [4].

#### *Intervention*

Risdiplam (dosering ift. produktresumé).

#### *Komparator*

Placebo.

Placebo er valgt som komparator, da der ikke er randomiserede studier af nusinersen eller anden aktiv komparator, som inkluderer børn og voksne over 12 år.

#### *Effektmål*

De valgte effektmål fremgår af tabel 4.



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

#### *Klinisk spørgsmål 4:*

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

#### *Population*

Patienter med SMA type 3, som har bevaret gangfunktion. Fagudvalget forventer ud fra oplysninger i den foreløbige ansøgning, at der eventuelt vil foreligge ukontrollerede opfølgingsdata for denne patientgruppe, da SUNFISH-studiet del 1 inkluderede gående patienter.

#### *Intervention*

Risdiplam (dosering ift. produktresumé).

#### *Komparator*

Ingen sygdomsmodificerende behandling.

Ingen sygdomsmodificerende behandling er valgt som komparator, da Medicinrådet ikke har kendskab til randomiserede placebokontrollerede studier af SMA type 3-patienter med bevaret gangfunktion.

#### *Effektmål*

De valgte effektmål fremgår af tabel 4.

Risdiplam kan potentielt have større effekt hos gående patienter med SMA type 3, da effekten er positivt korreleret til funktionsniveau. Fagudvalget finder det derfor relevant at afsøge, om der findes effektdata for denne patientgruppe.

### 3.5 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 3 og 4. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). MKRF udtrykker, hvor stor den absolutte forskel mellem risdiplam og nusinersen skal være, for at en eventuel statistisk signifikant forskel også er en klinisk relevant forskel? Hvornår er effekten af risdiplam klinisk relevant bedre eller dårligere end nusinersen (forskellen overstiger MKRF i positiv eller negativ retning)? Hvornår er effekten af de to lægemidler ligeværdig (forskellen overstiger ikke MKRF)? I det følgende afsnit argumenterer Medicinrådet for valget af effektmål og MKRF.

De mindste klinisk relevante forskelle tager udgangspunkt i hændelsesrater fra studierne af nusinersen hos hhv. børn med SMA type 1 (ENDEAR) [7] og SMA type 2 (CHERISH) [5].



**Tabel 3. Effektmål for klinisk spørgsmål 1: Patienter med SMA type 1**

| Effektmål  | Klinisk spørgsmål | Vigtighed | Effektmålsgruppe*        | Måleenhed  | Mindste klinisk relevante forskel efter 1 år** |
|--|-------------------|-----------|--------------------------|--|--|
| Overlevelse  | 1                 | Kritisk   | Dødelighed               | Andel p.t i live   | 5 %-point                                      |
| Kombineret mortalitet eller permanent ventilationsbehandling | 1                 | Kritisk   | Alvorligt symptom        | Andel pt., som er døde eller anvender respirator > 16 timer/døgn | 15 %-point                                     |
| Permanent ventilationsbehandling                             | 1                 | Vigtigt   | Alvorligt symptom        | Andel pt., som ikke anvender respirator > 16 timer/døgn          | 10 %-point                                     |
| Motoriske milepæle   | 1                 | Kritisk   | Alvorligt symptom        | Andel respondere på CHOP-INTEND                                  | 20 %-point                                     |
|  |                   | Vigtigt   |                          | Andel pt., der sidder uden støtte                                | 10 %-point                                     |
|  |                   | Vigtigt   |                          | Andel pt., der står eller går uden støtte                        | Narrativt ***                                  |
| Alvorlige uønskede hændelser                                 | 1                 | Vigtigt   | Alvorlig bivirkning      | Andel pt., som oplever mindst én hændelse                        | 10 %-point                                     |
| Ophør pga. bivirkninger                                      | 1                 | Vigtigt   | Ikke-alvorlig bivirkning | Andel pt., som ophører behandlingen pga. bivirkninger            | 10 %-point                                     |

\* Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

\*\* Effekten ønskes opgjort ved ca. 1 år (svarende til studierne opfølgningstid: FIREFISH 12 mdr., ENDEAR 13 mdr.).

\*\*\* Fagudvalget ønsker yderligere at få oplyst, hvor mange patienter der går uden støtte efter min. 2 års behandling.



**Table 4. Effektmål for klinisk spørgsmål 2-4: Patienter med SMA type 2 og 3**

| Effektmål                    | Klinisk spørgsmål | Vigtighed | Effektmålsgruppe*        | Måleenhed   | Mindste klinisk relevante forskel efter 1 år** |
|------------------------------|-------------------|-----------|--------------------------|---|--|
| HF MSE                       | 2, 3              | Vigtigt   | Alvorligt symptom        | Forskel i point                                       | 3 point  |
|                              | 4                 | Kritisk   |                          |   |  |
| RULM                         | 2 og 3            | kritisk   | Alvorligt symptom        | Forskel i point                                       | 2 point  |
| MFM-32                       | 3                 | Kritisk   | Alvorligt symptom        | Forskel i point                                       | 3 point  |
|                              | 4                 | Vigtigt   |                          |   |  |
| 6MWT                         | 4                 | Vigtigt   | Alvorligt symptom        | Ændring i antal meter ift. baseline                   | 30 meter                                       |
| Alvorlige uønskede hændelser | 2, 3 og 4         | Vigtigt   | Alvorlig bivirkning      | Andel pt., som oplever mindst én hændelse             | 10 %-point                                     |
| Ophør pga. bivirkninger      | 2, 3 og 4         | Vigtigt   | Ikke-alvorlig bivirkning | Andel pt., som ophører behandlingen pga. bivirkninger | 10 %-point                                     |
| Livskvalitet                 | 2, 3 og 4         | Kritisk   | Livskvalitet             | Point   | 5 point eller 0,5 SD                           |

\* Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

\*\* Effekten ønskes opgjort ved 1 år (Studiernes opfølgningstid er: SUNFISH 12 mdr., CHERISH 15 mdr.).

### 3.5.1 Effektmål defineret for SMA type 1 (klinisk spørgsmål 1)

#### Overlevelse (kritisk)

SMA type 1-patienter har ubehandlet en gennemsnitlig forventet levetid under to år. Overlevelse er derfor et kritisk effektmål. I ENDEAR-studiet blev overlevelsen øget med 23 %-point ved behandling med nusinersen ift. sham-kontrol (84 % vs. 61 %) [7]. Størrelsen af den mindste klinisk relevante forskel på overlevelse skal ses i forhold til den forventede kvalitet af det liv, man evt. forlænger (funktionsniveau og trivsel).

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at en forskel på 5 %-point i overlevelseshastighed efter ca. 1 år mellem risdiplam og nusinersen er klinisk relevant.



Det betyder, at risdiplom har mindst lige så god effekt som nusinersen, hvis forskellen ikke overstiger 5 %-point i hverken positiv eller negativ retning (ingen merværdi). Hvis effekten af risdiplom er både statistisk signifikant og mere end 5 %-point større end nusinersen, har risdiplom bedre effekt end nusinersen (positiv merværdi).

#### *Permanent ventilationsbehandling (vigtigt)*

Permanent ventilationsbehandling betyder, at patienten er afhængig af en respirator i mindst 16 timer i døgnet. Det er et udtryk for, at sygdommen er progredieret i så svær grad, at kraften i muskler, der skal sørge for, at patienten kan trække vejret, er svært nedsat. Det gør samtidig patienten mere modtagelig for lungeinfektioner. Effektmålet defineres derfor som vigtigt. Patienter, som er i permanent ventilationsbehandling inden studiestart, er ekskluderet fra studierne. I ENDEAR-studiet af børn med SMA type 1 endte 22 % i nusinersengruppen og 32 % i sham-kontrolgruppen i permanent ventilationsbehandling [7].

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at en forskel på 10 %-point efter ca. 1 år mellem risdiplom og nusinersen er klinisk relevant.

#### *Kombination af mortalitet og permanent ventilationsbehandling (kritisk)*

Kombination af mortalitet og permanent ventilationsbehandling (*event-free survival*) er det primære effektmål i studiet af nusinersen. Effektmålet er defineret som andel patienter, som enten er døde eller i permanent ventilationsbehandling. Ved vurdering af relevansen af et kombineret effektmål er det centralt, at de hændelser, der kombineres, har samme grad af alvorlighed. Fagudvalget vurderer, at effektmålet er kritisk, da begge hændelser er alvorlige. I ENDEAR-studiet opnåede 39 % i nusinersengruppen og 68 % i sham-kontrolgruppen dette effektmål [7].

Fagudvalget vurderer på baggrund af hændelsesraterne, at en forskel på 15 %-point efter ca. 1 år mellem risdiplom og nusinersen er klinisk relevant.

#### *Motoriske milepæle (kritisk/vigtigt)*

Motoriske milepæle er evnen til at opnå aldersvarende funktioner såsom hovedkontrol, rulle fra ryg til side, sidde uden støtte, stå og gå med og uden støtte. Patienter med SMA type 1 er klinisk karakteriseret ved aldrig at opnå evnen til at sidde uden støtte.

#### CHOP-INTEND respondere (kritisk)

Måling af motoriske milepæle før siddestadiet måles i studierne med CHOP-INTEND (The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disorders), som er en skala valideret til brug for evaluering af motorisk funktion hos SMA type 1-patienter. Den er opdelt i 16 aktiviteter, som hver tildeles en score fra 0-4 point (max 64 point). En responder er defineret som patienter, der opnår min. 4 points stigning [1]. I ENDEAR var responsraten 71 % vs. 3 % ved sham-kontrol [7].

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at en forskel i respondere på 20 %-point efter ca. 1 år mellem risdiplom og nusinersen er klinisk relevant.







### Evne til at sidde uden støtte (vigtigt)

Behandling af SMA type 1 gør, at flere børn opnår evnen til at sidde uden støtte, hvilket er en vigtig funktion i sig selv. Samtidig er det at kunne sidde selvstændigt et tegn på bedre muskelstyrke, stabilitet og balance. Af hensyn til barnets videre motoriske udvikling og i forventning om, at effekten på denne motoriske milepæl afspejler sig i et bedre funktionsniveau på sigt, vurderer fagudvalget, at effektmålet er vigtigt. I praksis anvender studierne forskellige metoder herfor.

I ENDEAR-studiet har man målt evnen til at sidde uden støtte med HINE-2 sitting scale (se fig. 1). Efter 13 måneders behandling opnåede 8 % et af de to stadier 'stable sit' eller 'pivots' ved behandling med nusinersen mod ingen i sham-kontrolgruppen [7].

**Fig 1. HINE-2 sitting scale**

|                |            |   |  |   |   |
|----------------|------------|---|--|---|---|
| <b>Sitting</b> | Cannot sit | With support at hips<br><br>normal at 4m | Props<br><br>normal at 6m | Stable sit<br><br>normal at 7-8m | Pivots (rotates)<br><br>normal at 9m |
|----------------|------------|---|--|---|---|

I FIREFISH-studiet af risdiplam er det primære effektmål evnen til at sidde kortvarigt uden støtte i 5 sekunder efter 1 års behandling med *Bayley scales of Infants and Toddler Development version 3*. Denne måling er en surrogatmarkør for barnets muskelstyrke og ikke ensbetydende med, at barnet som sådan opnår evnen til at sidde selvstændigt i længere tid. Sekundære effektmål var 'sidde uden støtte i 30 sekunder efter 2 års behandling' og 'opnåelse af motoriske milepæle efter hhv. 1 og 2 års behandling målt med HINE-2.

Sammenligningen af effekten af nusinersen og risdiplam ved to forskellige opgørelsesmetoder vil skævvride resultatet. Da fagudvalget forventer, at der foreligger data for HINE-2 sitting scale for begge lægemidler, vil dette effektmål blive anvendt i sammenligningen.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point mellem risdiplam og nusinersen i andel patienter, der har *opnået stable sit* eller *pivots* efter ca. 1 år, er klinisk relevant.

### Måling af den motoriske milepæl - evne til at stå eller gå uden støtte (vigtigt)

Med nye behandlinger kan der potentielt være patienter, som kan opnå evnen til at stå eller gå uden støtte, hvilket er usandsynligt for en SMA type 1-patient uden sygdomsmodificerende behandling. Dette er derfor også et vigtigt effektmål. Raske børn går normalt omkring 12-15-måneders alderen, men der kan være stor variation selv i den raske population.

I ENDEAR opnåede ingen børn med SMA type 1 evnen til at stå eller gå uden støtte inden for studiets afslutning, hvor børnene i gennemsnit var 18 måneder gamle [8], men opfølgingsstudiet viser, at en enkelt patient opnåede denne funktion efter ca. 4 års behandling [8]. Fagudvalget vurderer, at effektmålet ikke er realistisk til at belyse en forskel på baggrund af studierne relative korte opfølgningstid, og har derfor ikke



defineret en klinisk relevant forskel. Fagudvalget vil dog gerne have oplyst, om der er patienter, som står eller går uden støtte efter hhv. 1 og 2 års opfølgning.

### 3.5.2 Effektmål defineret for SMA type 2 og 3

#### *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE) (kritisk/vigtigt)*

Den udvidede *Hammersmith Functional Motor Scale* kan bruges til både SMA type 2 og 3, da den dækker spektrummet fra patienter, der lige netop kan sidde selv, til patienter, som kan gå og stå uden støtte, og er valideret ved både høje og lave baseline-værdier. Skalaen består af 33 underkategorier, hvor patienten maksimalt kan opnå 66 point. Høj score udtrykker højt funktionsniveau [9].

HFMSSE er anvendt som kontinuerligt effektmål i både SUNFISH [4] og CHERISH-studiet [5] og kan derfor bruges til at sammenligne forskellen i opnåede point mellem risdiplom og nusinersen. Hos ikke-gående patienter er skalaen dog mindre følsom for ændringer end RULM og MFM-32, da den ikke måler ændringer i arm- og håndfunktion. Derfor er effektmålet vægtet som vigtigt for ikke-gående patienter (klinisk spørgsmål 2 og 3) og kritisk for gående patienter (klinisk spørgsmål 4).

Størrelsen af den mindste klinisk relevante forskel for HFMSSE er i studier af nusinersen defineret som minimum 3 point, men har været diskuteret i flere artikler. En nyere artikel af Stolte et al. fra august 2020 har givet nogle bud på den mindste klinisk relevante forskel ud fra beregninger af standardafvigelse (SEM) og standarddivisioner (0,3 eller 0,5 SD) hos 51 voksne patienter med SMA type 2 og 3. Resultaterne var forskellige afhængigt af, om patienterne var ambulante (gående) eller non-ambulante [10]. Traditionelt betragtes en SD på 0,3 som en lille effektstørrelse og en SD på 0,5 som en moderat effektstørrelse [11]. I den non-ambulante gruppe, der bedst svarer til patientgruppen i SUNFISH, blev 0,3-0,5 SD omregnet til 2,5-3,8 point. I den gående gruppe (belyses i klinisk spørgsmål 4) var resultatet 2,9-4,3 point [10]. Ved en tilsvarende beregning for totalpopulationen i SUNFISH-studiet kan 0,3-0,5 SD omregnes til 3,7-6,2 point [4].

I en artikel fra 2019 har man beregnet mindste klinisk relevante forskel for børn med SMA type 2 ud fra CHERISH-studiet af nusinersen. Der er anvendt en forankret metode med baggrund i resultaterne for den globale forbedring (CGIC) vurderet af hhv. kliniker og plejersperson. Forfatterne konkluderer her, at en forskel i HFMSSE på 3-4 point er klinisk relevant [12].

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at den mindste klinisk relevante forskel i HFMSSE mellem risdiplom og nusinersen eller mellem risdiplom og placebo er 3 point efter ca. 1 år. Resultaterne skal justeres for forskelle i studiernes opfølgningstid.

Det dikotome effektmål: patienter, der opnår  $\geq 3$  points forbedring på HFMSSE ift. baseline (respondere), er kun prædefineret som effektmål i CHERISH. I SUNFISH er respondere i stedet prædefineret for skalaen MFM-32. Det er uvist, om der foreligger de samme data for HFMSSE, men de vil formentlig ikke være publiceret. Resultater for denne



skala kan ikke sammenlignes med HFMSE. Bl.a. fordi MFM-32 er mere sensitiv for finmotoriske ændringer (se senere afsnit om MFM-32).

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

Revised Upper Limb Module (RULM) er specifikt udviklet og valideret til at vurdere overekstremiteternes funktion hos patienter med type 2 og 3. Skalaen er mere sensitiv end HFMSE til at måle finmotoriske ændringer og evne til at klare dagligdags aktiviteter hos personer uden gangfunktion (SMA type 2 og ikke-ambulante SMA type 3). Fagudvalget har derfor vægtet effektmålet som kritisk for denne patientgruppe (klinisk spørgsmål 2 og 3). Skalaen omfatter 19 underkategorier, hvor patienten maksimalt kan opnå 37 point. Høj score udtrykker højt funktionsniveau [13].

I den tidligere omtalte undersøgelse af Stolte et al. (se under HFMSE) har man beregnet den mindste klinisk relevante forskel for non-ambulante patienter som 0,3-0,5 SD, som i den undersøgte population svarede til 2,9-4,4 point [10]. Ved tilsvarende beregninger for totalpopulationerne i SUNFISH og CHERISH svarer 0,3-0,5 SD til hhv. 2,1-3,5 point og 1,8-3,0 point.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at den mindste klinisk relevante forskel i RULM er 2 point efter 1 år mellem risdiplam og nusinersen eller risdiplam og placebo. Resultaterne justeres for forskelle i studierne opfølgningstid (er hhv. 12 og 15 måneder).

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

*Motor Function Measure scale* (MFM32) er en nyere skala, som er valideret til at måle funktionsændringer hos patienter  $\geq 6$  år med neuromuskulære sygdomme, herunder SMA type 2 og 3. Den omfatter tre domæner: domæne 1 måler 'forflytning i stående stilling', domæne 2 måler 'funktion i ekstremiteter tæt på kroppen' (skuldre, overarme, hofter) og domæne 3 måler 'funktion i ekstremiteter længere væk fra kroppen' (underarme, hænder, fødder). Patienten kan opnå fra 0 til 96 point, hvilket bliver omregnet til en procent (0-100) af højst opnåelig score. Høj score udtrykker højt funktionsniveau [14].

MFM-32 er anvendt som det primære effektmål i SUNFISH-studiet af risdiplam [4]. Skalaen adskiller sig fra HFMSE ved at være mere sensitiv for ændringer i finmotorikken og dermed mere følsom for ændringer hos patienter uden gangfunktion. Resultater for de to skalaer kan derfor ikke sammenlignes. Heller ikke ved en simpel konvertering (f.eks. omregne HFMSE til en 0-100 skala).

MFM-32 vægtes som kritisk for klinisk spørgsmål 3, hvor risdiplam sammenlignes med placebo, og vigtigt for spørgsmål 4, hvor risdiplam sammenlignes med en sammenlignelig ubehandlet historisk kontrolgruppe (hvor der primært forventes at være data for HFMSE, da MFM-32 er en ny skala), men vil ikke blive anvendt til at belyse klinisk spørgsmål 2, hvor risdiplam sammenlignes med nusinersen, da skalaen ikke anvendes i CHERISH-studiet af nusinersen og dermed ikke kan danne grundlag for denne sammenligning [4].





I SUNFISH er respondere (som for HFMSE) defineret som patienter, der opnår  $\geq 3$  points forbedring [4]. Der er ikke fundet studier, som kan verificere, hvorvidt størrelsen af denne forbedring er klinisk relevant. Hvis man, jf. artiklen af Stolte et al., beregner den mindste klinisk relevante forskel som 0,3-0,5 SD for totalpopulationen, svarer det til 3,4-5,7 point.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at den mindste klinisk relevante forskel i MFM-32 mellem risdiplam og placebo er 3 point efter ca. 1 år.

#### Stabilisering målt med MFM-32

I SUNFISH-studiet opgør man endvidere, hvor mange patienter, der opnår en 'stabilisering' defineret som 'ingen ændring eller forbedring i MFM-32 ( $\geq 0$  point)'. Stabilisering er et mere realistisk effektmål hos ældre børn og voksne, der pga. længere sygdomsvarighed og deraf større tab af motorneuroner har vanskeligere ved at opnå egentlige forbedringer. Den definition af stabilisering, der er anvendt i SUNFISH-studiet, kan dog potentielt dække over forskelle helt ned til 1 point (0 point = stabilisering -1 point = ikke-stabilisering). I praksis falder funktionsniveauet i gennemsnit meget lidt i løbet af et år [15]. Derfor var der også et meget stort 'placeborespons' i SUNFISH-studiet, hvor mere end 50 % af patienterne i placebogruppen opnåede effektmålet 'stabilisering' (95 % CI 40-67 % aflæst på graf hos de ældre aldersgrupper er øvre CI ca. 78 %) [4].

Fagudvalget vil ikke lægge vægt på resultaterne for 'stabilisering' i den aktuelle vurdering, da der er behov for studier med længere opfølgningstid for at kunne vurdere den kliniske relevans af effekten. Fagudvalget betoner dog, at stabilisering i sig selv også er en positiv effekt, som det er vigtigt at få belyst i studier med en længere tidshorisont.

#### *Livskvalitet (kritisk)*

Ansøger foreslår data for EQ5D, men det er ikke oplyst, hvorvidt der er data herfor for risdiplam. EQ5D er et generisk redskab, som omfatter 5 spørgsmål, der omregnes til en index score samt en kontinuerlig skala fra 0-100. Der er ikke fundet artikler, som definerer en klinisk relevant ændring hos patienter med SMA.

I CHERISH-studiet af nusinersen er anvendt Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™) til måling af livskvalitet. Den samlede score er mellem 0 og 100 point, hvor en score på 5 point er mindste klinisk relevante forskel [5].

Scoren på de to skaler kan ikke umiddelbart sammenlignes og vil derfor blive omregnet til en SD. En SD på 0,5 på samme skala har historisk vist sig at have næsten universel relevans som mindste klinisk relevante forskel i livskvalitet på tværs af forskellige sygdomme [16].

Fagudvalget definerer en forskel på 5 point eller 0,5 SD mellem risdiplam og nusinersen eller mellem risdiplam og placebo som den mindste klinisk relevante forskel.



### 3.5.3 Effektmål defineret specifikt SMA type 3 med gangfunktion

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

6MWT er en simpel test, der belyser patienternes gangfunktion. Den anvendes i kliniske studier på tværs af adskillige sygdomme til at monitorere ændringer i patienterne pga. en høj grad af standardisering og testvaliditet (test-retest korrelationskoefficient på 0,85-0,99 hos gående patienter med SMA) [17,18]. For patienter med SMA-type 3 er det vist, at 6MWT er korreleret med andre motoriske funktionstest, herunder HFMSE.

Hos patienter med Duchennes muskeldystrofi er det vist, at en ændring på ca. 30 meter over en kort periode (< 1 år) er korreleret med sygdomsprogression, skeletmuskelstyrke, grovmotoriske færdigheder, tidspunkt for tab af gangfunktion og livskvalitet. Dette tal er baseret på patienter med en gennemsnitlig baseline på 358-370 meter, og det svarer således til en procentvis ændring på ca. 8 % [19].

Der er ikke selvstændigt etableret den samme dokumentation for, hvordan 6MWT hos patienter med SMA-type 3 er korreleret til livskvalitet eller tidspunkt for komplet tab af gangfunktion. I studiet af Stolte et al. svarede den mindste klinisk relevante forskel beregnet som 0,3-0,5 SD til 48-72 meter, men det er baseret på et studie af 16 voksne patienter med en gangdistance på 94-600 meter [10]. I et studie af 73 patienter (gennemsnitsalder 14 år, baseline 295; SD 133 meter) svarer 0,3-0,5 til 40-67 meter. For patienter med type 3a (gennemsnitsalder 8 år, baseline 257; SD 107) til 32-54 meter. For patienter med type 3b (gennemsnitsalder 27 år, baseline 390; SD 144 meter) til 43-72 meter [20].

Patienter med gangfunktion i SUNFISH del 1 var i gennemsnit 7 år (range 2-24 år). Det er ikke muligt at beregne SD, da fagudvalget ikke aktuelt har adgang til baselinedata. Den mindste klinisk relevante forskel er derfor defineret med forbehold for, at patienternes baselineværdier for 6MWT ikke adskiller sig markant fra ovennævnte niveauer (300-400 meter).

På denne baggrund vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel i 6MWT er 30 meter sammenholdt med en ubehandlet sammenlignelig kontrolgruppe.

### 3.5.4 Effektmål defineret for alle SMA typer

#### *Alvorlige uønskede hændelser (vigtigt)*

Alvorlige uønskede hændelser (SAE) er alle alvorlige hændelser, som ikke nødvendigvis er relateret til behandlingen, og er derfor defineret som et vigtigt effektmål. I ENDEAR-studiet af patienter med SMA type 1 var SAE således højere (95 %) i sham-kontrolgruppen end i nusinersengruppen (76 %), og ingen af hændelserne i nusinersengruppen blev vurderet som relateret til behandlingen [7]. Tilsvarende forhold blev fundet i CHERISH, hvor frekvensen af SAE dog generelt var lavere (17 % vs. 29 %) pga. det mildere sygdomsforløb.

På baggrund af dette vurderer fagudvalget, at en forskel i alvorlige uønskede hændelser mellem risdiplam og nusinersen eller mellem risdiplam og placebo på 10 %-point efter



ca. 1 år er klinisk relevant. I sammenligningen med nusinersen skal der justeres for forskelle i studierne opfølgningstid.

Fagudvalget vil supplere den kvantitative vurdering med en narrativ vurdering. Ansøger bedes derfor liste frekvensen for alle alvorlige uønskede hændelser for både risdiplam og komparatorer opdelt efter arten af hændelsen (f.eks. pneumoni, obstipation, hovedpine etc.).

#### *Ophør med behandlingen pga. bivirkninger (vigtigt)*

Patienterne i behandling med nusinersen kan opleve ikke-alvorlige men generende bivirkninger, hvor det kan blive aktuelt at ophøre eller skifte til anden behandling. F.eks. hvis patienter oplever hovedpine relateret til den intratekale administration af nusinersen eller obstipation eller diarré med risdiplam. Da arten af bivirkninger er forskellige mellem lægemidlerne, har fagudvalget fundet det relevant at vurdere 'bivirkninger, som medfører ophør med behandlingen', som et samlet kvantitativt udtryk for den oplevede 'bivirkningsbyrde' for patienten.

På baggrund af dette vurderer fagudvalget, at en forskel i 'ophør pga. bivirkninger' mellem risdiplam og nusinersen eller mellem risdiplam og placebo på 10 %-point efter ca. 1 år er klinisk relevant. I sammenligningen med nusinersen skal der justeres for forskelle i studierne opfølgningstid.

Fagudvalget beder herudover ansøger liste frekvensen af alle bivirkninger (AE) opdelt efter arten af hændelsen (f.eks. pneumoni, obstipation, hovedpine etc.) med henblik på en narrativ vurdering af bivirkningsprofilerne

## 4. Litteratursøgning

Medicinerådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (f.eks. NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Anvendelse af upublicerede data sker ift. Medicinerådets principppapir<sup>1</sup>. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinerådets kriteriepapir.

#### Klinisk spørgsmål 1 og 2

Medicinerådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der ikke findes studier, hvor risdiplam er sammenlignet direkte med nusinersen. Ansøger har oplyst, at der for klinisk spørgsmål 1 findes ét ukontrolleret studie med risdiplam (FIREFISH). For

<sup>1</sup> For yderligere detaljer se [Medicinerådets principper for anvendelse af upublicerede data](#)



klinisk spørgsmål 2 findes der ét randomiseret placebokontrolleret studie af risdiplam (SUNFISH del 2).

Da der kun findes to randomiserede placebokontrollerede studier af nusinersen (ENDEAR og CHERISH) [7][5], som kan belyse effekten af komparator, forventer Medicinrådet, at ansøger anvender disse to studier i den indirekte sammenligning med risdiplam. Derfor skal ansøger ikke søge efter yderligere studier til at belyse klinisk spørgsmål 1 og 2.

#### Klinisk spørgsmål 3

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes et randomiseret studie (SUNFISH del 2), hvor risdiplam er sammenlignet med placebo i den for spørgsmålet relevante population. Derfor skal ansøger ikke søge efter yderligere studier til at belyse klinisk spørgsmål 3.

#### Klinisk spørgsmål 4

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at SUNFISH-studiet del 1 også inkluderer en mindre gruppe patienter med SMA type 3, som har bevaret gangfunktion, hvorfor vi formoder, at der er, formentlig sparsomme, data for denne patientgruppe, som kan belyse klinisk spørgsmål 4. Da studiet ikke indeholder en prospektiv kontrolgruppe, skal ansøger søge efter litteratur for en tilsvarende gruppe af ubehandlede patienter med SMA type 3 og gangfunktion, der kan anvendes som kontrolgruppe i sammenligningen med risdiplam.

Søgestrengene fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

#### **Kriterier for litteratursøgning**

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

#### **Kriterier for udvælgelse af litteratur**

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen



begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram, som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

## 5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

### Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

### Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.



- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

### **Metaanalyser**

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

### **Narrative analyser**

- Begrund valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

### **Særlige forhold i denne protokol**

- Ansøger bedes redegøre for, hvordan vurdering og scoring af de forskellige effektmål (f.eks. MFM-32 eller evne til at sidde uden støtte) blev kvalitetssikret i studiet, herunder træning af personalet.
- **Klinisk spørgsmål 2:** Der foreligger et placebo-kontrolleret studie af nusinersen (CHERISH) i en population, der svarer til klinisk spørgsmål 2. Fagudvalget forventer



derfor umiddelbart, at spørgsmålet helt eller delvist kan besvares ved brug af f.eks. Bucher's metode for justeret indirekte sammenligning. Hvis ansøger ikke vurderer, at det vil være metodisk forsvarligt, beder fagudvalget om en udførlig argumentation herfor.

- Ansøger anmodes om at oplyse baselinekarakteristika og data for de angivne effektmål for både de samlede studiepopulationer og specifikt for de aldersgrupper, som fagudvalget vil belyse i klinisk spørgsmål 2 og 3. Bemærk, at data for aldersgruppen 2-11 år skal angives både samlet og separat for aldersgrupperne 2-5 og 6-11 år. Dvs.:
  - Risdiplam: Baselinekarakteristika og data for effektmål for aldersgrupperne 2-11 år, 2-5 år, 6-11 år og 12-25 år.
  - Nusinersen: Baselinekarakteristika og data for effektmål for aldersgrupperne 2-11 år, 2-5 år og 6-11 år.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

#### **Sundhedsøkonomiske analyser**

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, f.eks. behandlingsslængde eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.



- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

## 6. Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinrådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

## 7. Andre overvejelser

### Fordele ved oral administration

Fagudvalget vil i vurderingen lægge vægt på, at risdiplam kan indtages oralt, da det både er mere sikkert og bekvemt for patienten, der hermed undgår mulige bivirkninger relateret til den intratekale administration af nusinersen.

Fagudvalget vil derfor vurdere, hvorvidt patienter, der allerede er startet i behandling med nusinersen, med fordel kan skifte til risdiplam. Resultater fra et studie heraf (JEWELFISH) forventes dog tidligst ved udgangen af 2021. Den foreløbige vurdering vil derfor alene blive baseret på kendskab til de to lægemidlers kemi, virkningsmekanisme og klinisk effekt.

Den nye administrationsform er samtidig en fordel for sygehusene, som undgår tid og omkostninger forbundet med den intratekale procedure (evt. bedøvelse af patienten mv.). I stedet vil der være lægemiddelrelaterede omkostninger forbundet med at gøre lægemidlet klar til brug og levere det til patienten.

Endelig er det vigtigt at have skærpet opmærksomhed på adhærens, da risdiplam skal indtages dagligt hjemme hos patienten, og sygehuset derfor ikke har samme kontrol over, om lægemidlet reelt bliver indtaget hver dag.

### Kombination med andre behandlinger

Fagudvalget vil forholde sig fordele og ulemper ved at kombinere risdiplam med nusinersen eller onasemnogene abeparvovec, såfremt der er data herfor på vurderingstidspunktet for vurdering. Ansøger bedes fremsende eventuelle data herfor. Alternativt oplyse, hvornår data kan forventes.





### STOP-kriterier

Fagudvalget vil, som for nusinersen, formulere STOP-kriterier for behandlingen med risdiplam. Ansøger bedes redegøre for mulige kriterier. Særligt for større børn, unge og voksne, hvor der primært er tale om en stabiliserende effekt af patientens funktioner.

## 8. Behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.

## 9. Referencer

1. Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA) SMA Europe, TREAT-NMD and European Medicines Agency meeting.
2. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007;22(8):1027–49.
3. Burr P, Reddivari AKR. *Spinal Muscle Atrophy.* I Treasure Island (FL); 2020.
4. Mercuri E, Barisic N, Boespflug-tanguy O, Day JW, Deconinck N, Pruszczyk AK, et al. spinal muscular atrophy ( SMA ) Supplementary page. 2020;16–7.
5. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378(7):625–35.
6. Dangouloff T, Servais L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: Current perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:1153–61.
7. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1723–32.
8. Kirschner J, Darras B, Farrar M, Mercuri E, Chiriboga C, Kuntz N, et al. P.352 Interim report on the safety and efficacy of longer-term treatment with nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy (SMA): results from the SHINE study. *Neuromuscul Disord.* 2019;29:S184.
9. O’Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord.* 2007;17(9–10):693–7.
10. Stolte B, Bois J-M, Bolz S, Kizina K, Totzeck A, Schlag M, et al. Minimal clinically important differences in functional motor scores in adults with spinal muscular atrophy. *Eur J Neurol.* 2020;27(12):2586–94.
11. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioural sciences.* 2nd editio. Bd. 111, The British Journal of Psychiatry. Lawrence Erlbaum Associates; 1988. 1–579 sider.
12. Williams V, Stull D, Houghton K, Williams N, Teynor M. Minimal clinically important differences of the expanded hammersmith functional motor scale in later-onset spinal muscular atrophy: results from the phase 3 cherish trial [internet]. Bd. 25, *Journal of managed care and specialty pharmacy.* 2019. s. S54-. Tilgængelig fra: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN->



- 01999523/full
13. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve*. 2017;55(6):869–74.
  14. Trundell D, Le Scouiller S, Gorni K, Seabrook T, Vuillerot C, Group the SMAMFMS. Validity and Reliability of the 32-Item Motor Function Measure in 2- to 5-Year-Olds with Neuromuscular Disorders and 2- to 25-Year-Olds with Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Ther* [internet]. 2020;9(2):575–84. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1007/s40120-020-00206-3>
  15. Mercuri E, Finkel R, Montes J, Mazzone ES, Sormani MP, Main M, et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord* [internet]. 2016;26(2):126–31. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2015.10.006>
  16. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of Changes in Health-related Quality of Life. *Med Care* [internet]. 2003;41(5):582–92. Tilgængelig fra: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKP TLP:landingpage&an=0005650-200305000-00004>
  17. Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, Marra J, Salazar R, Cruz R, et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* [internet]. 2016;54(5):836–42. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27015431>
  18. Elsheikh B, King W, Peng J, Swoboda KJ, Reyna SP, LaSalle B, et al. Outcome measures in a cohort of ambulatory adults with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2020;61(2):187–91.
  19. Schrover R, Evans K, Giugliani R, Noble I, Bhattacharya K. Minimal clinically important difference for the 6-min walk test: literature review and application to Morquio A syndrome. *Orphanet J Rare Dis* [internet]. 2017;12(1):78. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28441951>
  20. Montes J, McDermott MP, Mirek E, Mazzone ES, Main M, Glanzman AM, et al. Ambulatory function in spinal muscular atrophy: Age-related patterns of progression. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199657.



# 10. Sammensætning af fagudvalg

## Medicinerådets fagudvalg vedrørende spinal muskelatrofi

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

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

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

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

# 11. Versionslog

**Versionslog**

| Version | Dato           | Ændring                  |
|---------|----------------|--------------------------|
| 1.0     | 26. marts 2021 | Godkendt af Medicinrådet |



# 12. Bilag

## Bilag 1: Søgestreng

### Klinisk spørgsmål 4

Søgestreg til PubMed:

PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>

| Search | Query  | Results  |
|--------|--|--|
| 1      | Spinal Muscular Atrophies of Childhood[mh] OR Muscular Atrophy, Spinal[mh:noexp]   | Søgetermer for population (ambulante eller type 3) |
| 2      | spinal muscular atroph*[ti]  |  |
| 3      | SMA[ti]  |  |
| 4      | #1 OR #2 OR #3   |  |
| 5      | type*[tiab] AND (3[tiab] OR 3A[tiab] OR 3A[tiab] OR III[tiab] OR IIIA[tiab] OR IIIB[tiab] OR IIIs[tiab])                     |  |
| 6      | ambula*[tiab]  |  |
| 7      | #4 AND (#5 OR #6)  |  |
| 8      | Kugelberg-Welander*[tiab]  |  |
| 9      | #7 OR #8   |  |
| 10     | Walking[mh] OR Walk Test[mh] OR Walking Speed[mh] OR Gait[mh] OR Gait Analysis[mh] OR walk*[tiab] OR gait[tiab]              | Søgetermer for gangfunktion/test-instrumenter      |
| 11     | 6MWT[tiab] OR 6-MWT[tiab] OR 6MWD[tiab] OR 6-MWD[tiab]   |  |
| 12     | Hammersmith Functional Motor Scale Expanded[tiab] OR Expanded Hammersmith Functional Motor Scale[tiab] OR HFMSE[tiab]        |  |
| 13     | Motor Function Measure scale[tiab] OR MFM-32[tiab] OR MFM32[tiab]  |  |
| 14     | #9 AND (#10 OR #11 OR #12 OR #13)  |  |
| 15     | Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR case report[ti] | Eksklusion af irrelevante pub.typer                |



|    |   |  |
|----|---|--|
| 16 | #14 NOT #15   |  |
| 17 | english[la] AND hasabstract                                     | Afgrænsning på sprog og publikationsår |
| 18 | ("2010/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) |  |
| 19 | #16 AND #17 AND #18   | Endelig søgning                        |

89 hits



Søgestreng til CENTRAL:

CENTRAL <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

| Search | Query   | Results  |
|--------|---|--|
| #1     | spinal muscular atrophy:kw  | Søgetermer for population (ambulante eller type 3)     |
| #2     | (spinal next muscular next atroph*):ti                                  |  |
| #3     | SMA:ti  |  |
| #4     | #1 or #2 or #3  |  |
| #5     | (type* near/3 (3* or III*)):ti,ab                                       |  |
| #6     | ambula*:ti,ab   |  |
| #7     | #4 and (#5 or #6)   |  |
| #8     | Kugelberg Welander:ti,ab,kw   |  |
| #9     | #7 or #8  |  |
| #10    | (walk* or gait):ti,ab,kw  | Søgetermer for gangfunktion/test-instrumenter          |
| #11    | (6MW* or 6 next MW*):ti,ab  |  |
| #12    | ("Hammersmith Functional Motor Scale" next Expanded or HFMSE):ti,ab     |  |
| #13    | ("Motor Function Measure scale" or MFM next 32 or MFM32):ti,ab          |  |
| #14    | #10 or #11 or #12 or #13  |  |
| #15    | #9 and #14  |  |
| #16    | (clinicaltrials.gov or trialsearch):so                                  | Eksklusion af irrelevante pub.typer                    |
| #17    | nct*:au   |  |
| #18    | #15 not (#16 or #17) with Publication Year from 2010 to 2021, in Trials | Endelig søgning, afgrænset til Trials fra 2010 og frem |

21 hits