

Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til spinal muskelatrofi (SMA)



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer for de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil udarbejde behandlingsvejledningen. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin rangering af lægemidlerne på. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, de lægemidler Medicinrådet vurderer og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger 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.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	15. december 2021
-------------------------	-------------------

Dokumentnummer	130419
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 16. december 2021



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	3
2.	Baggrund	4
3.	Introduktion	4
3.1	Spinal muskelatrofi	4
3.2	Behandling af spinal muskelatrofi.....	5
3.2.1	Lægemidler til behandling af SMA.....	6
4.	Kliniske spørgsmål	7
4.1	Kliniske spørgsmål.....	7
4.1.1	Er der ny evidens for at ændre målpopulationen ift. Medicinrådets tidligere anbefalinger for lægemidler til SMA?	7
4.1.2	Er der klinisk betydende forskelle mellem lægemidler til SMA?	8
4.2	Valg af effektmål	8
4.2.1	Effektmål, der anvendes hos SMA type 1 og præsymptomatiske spædbørn	11
4.2.2	Effektmål, der anvendes hos patienter med SMA type 2 eller SMA type 3.....	13
4.2.3	Bivirkningsmål (anvendes for alle patientgrupper)	15
4.3	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	15
4.3.1	Administrationsform	16
4.3.2	Patientværdier og præferencer	16
5.	Øvrige forhold	16
5.1	Monitorering af effekt	16
5.2	Kriterier for opstart, skift og seponering	16
6.	Klinisk sammenligningsgrundlag	16
7.	Litteratursøgning og udvælgelse	17
7.1	Kliniske retningslinjer.....	17
7.2	Systematiske oversigtsartikler og primærstudier	17
7.3	Udvælgelse af litteratur	18
8.	Kvalitetsvurdering af studier	19
9.	Databehandling og analyse	20
10.	Referencer.....	21
11.	Fagudvalg og kontakt.....	23



12. Versionslog..... 25

1. Begreber og forkortelser

6MWT:	Seks minutters gangtest (<i>Six minutes walk test</i>)
CHOP-INTEND:	Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HFMSE:	<i>Hammersmith Functional Motor Scale Expanded</i>
IQWIG	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
MFM-32:	<i>Motor Function Measure Scale</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
RULM:	<i>Revised Upper Limb Module</i>
SD:	Standardafvigelse
SMA:	Spinal muskelatrofi
SMN:	<i>Survival motoneuron</i>



2. Baggrund

Protokollen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende spinal muskelatrofi (SMA), fordi Medicinrådet den 1. september 2021 besluttede at udarbejde en behandlingsvejledning.

Der er nu er tre mulige lægemidler til behandling af SMA. Det primære fokus for behandlingsvejledningen er derfor:

- Hvilke lægemidler skal anvendes til hvilke patienter - hvornår kan to eller alle tre lægemidler ligestilles.

Herudover vil Medicinrådet belyse om:

- Der er ny evidens, herunder data med længere opfølgningstid, som kan give anledning til at ændre målpopulationen ift. Medicinrådets tidligere anbefalinger af de enkelte lægemidler.

3. Introduktion

3.1 Spinal muskelatrofi

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

Sygdommen skyldes en gendefekt i *survival motorneuron 1 (SMN1)*, der betyder, at patienten ikke danner tilstrækkeligt af det SMN-protein, der sikrer fungerende motorneuroner i 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 en vis betydning for symptomdebut og sygdommens sværhedsgrad.

Klinisk er der tale om et kontinuum af sværhedsgrader, der spænder fra få ugers overlevelse til progredierende forværring af motoriske funktioner over mange år. I praksis underinddeles den kliniske diagnose i fem stadier (SMA type 0-IV) ud fra tidspunkt for symptomdebut, motorisk udvikling og antal *SMN2*-kopier (Tabel 1) [1–3]. Patienter med SMA type 3 underinddeles også i type 3a og b, afhængig af om symptomerne på sygdommen viser sig før eller efter 3-årsalderen.



Tabel 3.1. Klinisk klassifikation af spinal muskelatrofi

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

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

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

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

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

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

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

3.2 Behandling af spinal muskelatrofi

Behandlingen af SMA varetages på tre centre i hhv. København, Aarhus og Odense. Målet med lægemiddelbehandlingen 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 motoriske milepæle, der ikke ville være mulige uden behandling.

Ved SMA type 2 og 3 er målet primært at forbedre eller vedligeholde funktionsniveau og livskvalitet samt forebygge komplikationer såsom kontrakturer og skoliose. Funktioner omfatter både de grov- og finmotoriske funktioner. De grovmotoriske funktioner kan f.eks. betyde, at patienter med SMA type 2 (sitters) kan spise selv, kan vende sig selv, eller at patienter med SMA type 3 bevarer deres gangfunktion (walkers). De finmotoriske



funktioner kan betyde, at patienten f.eks. kan anvende en computer eller styre et joystick på en elektrisk kørestol.

I juni 2021 har Sundhedsstyrelsen anbefalet, at screening for SMA bliver indført som en del af det nationale screeningsprogram for sjældne sygdomme. Det betyder, at præsymptomatiske spædbørn med genetisk påvist SMA og op til fire *SMN2*-kopier vil kunne behandles fra fødslen, inden de udvikler symptomer på SMA (klinisk sygdom). Denne mulighed gælder i øjeblikket for praktiske formål kun til søskende til børn med SMA, som diagnosticeres præ- eller neonatalt. Det er aktuelt uvist, hvornår screeningsprogrammet vil træde i kraft.

3.2.1 Lægemidler til behandling af SMA

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af Tabel 3.1.

Tabel 3.2. Lægemidler til behandling af SMA

	Nusinersen	Onasemnogene abeparvovec	Risdiplam
Registreret indikation produkt-resumé	Behandling af patienter med 5q spinal muskelatrofi	Behandling af patienter med 5q spinal muskelatrofi og bi-allelic mutation i <i>SMN1</i> -genet og • klinisk diagnosticeret SMA type 1 eller op til 3 kopier af <i>SMN2</i> -genet	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 <i>SMN2</i> -kopier
Dosering	12 mg som intratekal injektion dag 0, 14, 28 og 63 og derefter hver 4 måned	Intravenøs engangsdosis (vægtjusteret dosis efter skema fra 2,6-21 kg)	Daglig oral behandling: < 2 år: 0,2 mg/kg ≥ 2 år (<20 kg): 0,25 mg/kg ≥ 2 år (≥20 kg): 5 mg
Medicinrådets anbefaling	SMA type 1* SMA type 2 med max 4 års sygdomsvarighed Præsymptomatiske spædbørn 2-4 kopier Link til anbefaling <i>Oktober 2020 (nyeste)</i>	SMA type 1 < 6 mdr.* - Præsymptomatiske spædbørn Link til anbefaling <i>Maj 2021</i>	SMA type 1* SMA type 2 og 3 < 6 år - Link til anbefaling <i>Oktober 2021</i>

*Patienterne må ikke være i permanent ventilationsbehandling (> 16/timer døgn) ved start af behandling.



4. Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer) og af effektmålene.

4.1 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål tager udgangspunkt i Medicinrådets tidligere vurderinger af onasemnogene abeparovec, nusinersen og risdiplam og de godkendte indikationsområder for de enkelte lægemidler.

4.1.1 Er der ny evidens for at ændre målpopulationen ift. Medicinrådets tidligere anbefalinger for lægemidler til SMA?

Fokus for spørgsmålet er ny evidens for lægemidlernes effekt og bivirkninger. Herunder data med længere opfølgningstid. Spørgsmålet vil blive belyst med en kort opsummering fra Medicinrådets tidligere vurderingsrapporter efterfulgt med en gennemgang af nye studiedata.

Populationer

- Præsymptomatiske spædbørn med op til fire SMN2-kopier
- SMA type 1
- SMA type 2
- SMA type 3.

Præsymptomatiske spædbørn er børn med genetisk SMA påvist ved prænatal diagnostik eller screening ved fødselstidspunktet, som endnu ikke har symptomer på klinisk sygdom. Kriterierne for at opdele de kliniske diagnoser i SMA type 1, 2 og 3 fremgår af tabel 3.1. Ved vurdering af de enkelte populationer vil Medicinrådet inddrage overvejelser omkring alder ved symptomdebut, samt alder og sygdomsvarighed på tidspunktet, hvor patienten påbegynder behandling med lægemidlet.

Interventioner

- Onasemnogene abeparovec
- Nusinersen
- Risdiplam.

Oplysninger om lægemidlernes indikationsområde mv. fremgår Tabel 3.2.

Komparator

Placebo eller ingen behandling.



Effektmål

Se afsnit 4.2.

4.1.2 Er der klinisk betydende forskelle mellem lægemidler til SMA?

Fokus for spørgsmålet er at sammenligne lægemidlerne, med henblik på om to eller alle tre lægemidler kan ligestilles til de forskellige patientpopulationer. Spørgsmålet vil blive belyst med kort opsummering fra Medicinrådets tidligere vurderingsrapporter, efterfulgt af en gennemgang af nye studiedata.

Populationer

- Præsymptomatiske spædbørn med op til fire SMN2-kopier
- SMA type 1
- SMA type 2
- SMA type 3.

Interventioner

- Onasemnogene abeparvovec
- Nusinersen
- Risdiplam.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 4.2.

4.2 Valg af effektmål

Medicinrådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt i 4.2 og 4.3. De enkelte effektmål er kort beskrevet i de efterfølgende afsnit (4.2.1-4.2.3).

For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. I behandlingsvejledningen inddrager Medicinrådet MKRF, hvor der ses signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler, for at belyse størrelsesordenen af effekten, og hvorvidt denne er klinisk relevant. I tilfælde hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.

Størrelsen af MKRF er fastsat i overensstemmelse med Medicinrådets vurderinger af risdiplam og onasemnogene abeparvovec fra 2021 (protokollen for nusinersen er fra 2017). MKRF tager udgangspunkt i sygdommens spontanforløb hos en ubehandlet



kontrolgruppe. For uddybning henvises til de respektive protokoller for Medicinrådets vurderinger af [risdiplam](#) og [onasemnogene abeparvovec](#).

Den kvantitative gennemgang af effektmålene i tabel 4.1-4.3 suppleres med en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne, herunder mulige langtidsbivirkninger.

Tabel 4.1. Effektmål, der anvendes til at vurdere lægemidlerne hos præsymptomatiske spædbørn

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel*
Overlevelse	Kritisk	Andel pt. i live	5 %-point
Kombineret mortalitet eller permanent ventilationsbehandling	Kritisk	Andel pt., som er døde eller anvender respirator > 16 timer/døgn	15 %-point
Permanent ventilationsbehandling	Vigtigt	Andel pt., som ikke anvender respirator > 16 timer/døgn	10 %-point
Motoriske milepæle	Vigtigt	Andel pt., der sidder uden støtte	10 %-point
	Vigtigt	Andel pt., der går uden støtte	10 %-point
Alvorlige uønskede hændelser	Vigtigt	Andel pt., som oplever mindst én hændelse	10 %-point
Ophør pga. bivirkninger	Vigtigt	Andel pt., som ophører behandlingen pga. bivirkninger	10 %-point

*Der forventes data med min 2 års opfølgningstid fra de kliniske studier NUTURE og SPR1NT.

Tabel 4.2. Effektmål, der anvendes til at vurdere lægemidlerne hos patienter med SMA type 1

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel*
Overlevelse	Kritisk	Andel pt. i live	5 %-point
Kombineret mortalitet eller permanent ventilationsbehandling	Kritisk	Andel pt., som er døde eller anvender respirator > 16 timer/døgn	15 %-point



Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel*
Permanent ventilationsbehandling	Vigtigt	Andel pt., som ikke anvender respirator > 16 timer/døgn	10 %-point
Motoriske milepæle	Kritisk	Andel respondere på CHOP-INTEND	20 %-point
	Vigtigt	Andel pt., der sidder uden støtte	10 %-point
	Vigtigt	Andel pt., der står eller går med og uden støtte	Deskriptivt
Alvorlige uønskede hændelser	Vigtigt	Andel pt., som oplever mindst én hændelse	10 %-point
Ophør pga. bivirkninger	Vigtigt	Andel pt., som ophører behandlingen pga. bivirkninger	10 %-point

CHOP-INTEND: The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disorders.

* Der forventes data med min 1 års opfølgningstid fra de kliniske studier FIREFISH (12 mdr.), ENDEAR (13 mdr.) STRIVE-US og STRIVE-EU (ca. 14-15 mdr.).

Stabiliserende effekt ved SMA type 2 og 3

I Medicinrådets tidligere vurderinger af nusinersen og risdiplam til SMA type 2 og 3 er der typisk data for 12-15 måneders behandling. Hos større børn og voksne progredierer sygdommen langsommere. Der er derfor behov for data med længere opfølgningstid for at kunne registrere en mulig stabiliserende effekt af lægemidlerne. I behandlingsvejledningen vil Medicinrådet derfor vurdere effekten på baggrund af data med længst mulig opfølgningstid.

Table 4.3 Effektmål, der anvendes til at vurdere lægemidlerne hos patienter med SMA type 2 eller SMA type 3

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel*
HFMSE	Kritisk	Forskel i point	3 point
MFM-32	Kritisk	Forskel i point	3 point
RULM	Kritisk	Forskel i point	2 point
6MWT#	Vigtigt	Ændring i antal meter ift. baseline	30 meter



Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel*
Alvorlige uønskede hændelser	Vigtigt	Andel pt., som oplever mindst én hændelse	10 %-point
Ophør pga. bivirkninger	Vigtigt	Andel pt., som ophører behandlingen pga. bivirkninger	10 %-point
Livskvalitet	Kritisk	Point	5 point eller 0,5 SD

* Baseret på data med længst mulig opfølgningstid. HMFSE: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded. MFM-32: Motor Function Measure scale. RULM: Revised Upper Limb Module. 6MWT: Seks minutters gangtest. Kun aktuelt hos de patienter med SMA type 3, som har bevaret gangfunktion.

4.2.1 Effektmål, der anvendes hos SMA type 1 og præsymptomatiske spædbørn

Overlevelse (kritisk)

SMA type 1-patienter har ubehandlet en gennemsnitlig forventet levetid under to år. I ENDEAR-studiet af nusinersen var 61 % af børnene i den ubehandlede kontrolgruppe i live efter 13 måneder [4]. Overlevelse er derfor et kritisk effektmål.

Permanent ventilationsbehandling (vigtigt)

Permanent ventilationsbehandling betyder, at patienten er afhængig af respirationsstøtte med non-invasiv ventilation (maskerespirator) 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 var 32 % af børnene i den ubehandlede kontrolgruppe i permanent ventilationsbehandling efter 13 måneder [4].

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. Medicinrådet vurderer, at effektmålet er kritisk, da begge hændelser er alvorlige. I ENDEAR-studiet var 68 % af børnene i den ubehandlede kontrolgruppe enten døde eller i permanent ventilationsbehandling efter 13 måneder [4].

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.



Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disorders (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-studiet opnåede kun 3 % af børnene i den ubehandlede kontrolgruppe en stigning på min 4 point [4].

Evne til at sidde uden støtte (vigtigt)

I studierne måles barnets evne til at sidde kortvarigt uden støtte, i fx 5, 10 eller 30 sekunder, som et mål for bedre muskelstyrke, stabilitet og balance.

Ved sammenligning af lægemidlerne er det relevant at være opmærksom på, at studierne anvender forskellige definitioner af effektmålene. Herudover har børnenes alder, og dermed forskelle i studierne opfølgningstid, afgørende betydning for sammenligningen imellem lægemidlerne. Eksempler er andel patienter, der opnåede 'stable sit' eller 'pivots' målt med HINE-2 sitting scale (se fig. 1) [4] eller *Bayley scales of Infants and Toddler Development version 3* [1]. I ENDEAR-studiet opnåede ingen børn i den ubehandlede kontrolgruppe evnen til at sidde uden støtte [4]. Ved behandling vil en del børn med SMA type 1 og en stor del af de præsymptomatiske børn til gengæld kunne opnå evnen til at sidde selv, men udviklingen er ofte forsinket sammenlignet med raske børn. Ved sammenligning mellem lægemidlerne har det derfor betydning, at børnene har nogenlunde samme alder ved opgørelsestidspunktet.

Fig 1. HINE-2 sitting scale

Sitting	Cannot sit	With support at hips  normal at 4m	Props  normal at 6m	Stable sit  normal at 7-8m	Pivots (rotates)  normal at 9m
----------------	------------	---	--	---	---

Evne til at stå eller gå uden støtte (vigtigt)

Ved tidlig behandling vil en stor del af de præsymptomatiske børn opnå evnen til at gå uden støtte. Raske børn går normalt omkring 12-15-månedersalderen, men der kan være stor variation selv i den raske population. Børnenes alder, og dermed forskelle i studierne opfølgningstid, kan derfor have afgørende betydning for sammenligningen imellem lægemidlerne.

Evnen til at gå eller stå uden støtte er usandsynlig for en ubehandlet SMA type 1 patient.



4.2.2 Effektmål, der anvendes hos patienter med SMA type 2 eller SMA type 3

Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) (kritisk)

Den udvidede *Hammersmith Functional Motor Scale* kan bruges til både SMA type 2 og 3, da den dækker spektret 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 [5]. Hos patienter, der har mistet evnen til at sidde selvstændigt, har skalaen en betydelig *floor*-effekt, og den er mindre følsom for ændringer end RULM og MFM-32, da den ikke måler ændringer i arm- og håndfunktion. Den gennemsnitlige ændring i HFSME over tid hos ubehandlede patienter med SMA type 2 og 3 afhænger bl.a. af alder ved symptomdebut, alder og/eller sygdomsvarighed ved start af behandling. I CHERISH-studiet, hvor der indgik børn med SMA type 2 i alderen 2-9 år med gennemsnitlig 2,5 års sygdomsvarighed, sås et gennemsnitligt fald i HFMSE på ét point i placebogruppen efter 15 måneder [6]. I SUNFISH-studiet, hvor der indgik patienter med SMA type 2 og nonambulant SMA type 3 i alderen 2-25 år med gennemsnitlig 7-8 års sygdomsvarighed, sås en gennemsnitlig stigning på ca. 0,4 point (NS) i HFSME efter 1 år i placebogruppen [7].

Studier af ubehandlede patienter tyder på, at funktionstab i forskellige aldersgrupper med hhv. SMA type 2 og 3 er forskelligt. I et studie med 200 ubehandlede børn med SMA type 2 steg HFMSE i gennemsnit 0,04 point per år ved alder under 5 år. I de ældre aldersgrupper sås et fald, som var mest udtalt i alderen 5-15 år (-0,96 point per år), mens der hos unge over 15 år blev observeret et fald på gennemsnitlig -0,35 point per år [8]. I et studie med 199 ubehandlede patienter med SMA type 3 faldt HFSME i gennemsnit ca. 1,2 point på et år. Hos børn under 5 år og 5-7 år sås en stigning (hhv. ca. 1,6 og 0,3 point), mens børn og unge i alderen 8-14 år, 15-19 år og voksne 20-30 år i gennemsnit havde et fald i HFMSE (hhv. ca. -2,5, -1,7 og -1,7 point på et år). Udover alder var undertype (type 3a eller 3b) og ambulans status (gangfunktion eller ej) signifikant korreleret med den gennemsnitlige ændring i HFMSE. Derimod fandt de ingen korrelation med køn eller antallet af SMN2-kopier [9,10].

Alt i alt giver det en udfordring, når ukontrollerede data for lægemiddelbehandlingen skal sammenlignes med en historisk kontrolgruppe. Samtidig er der individuel variation i sygdomsforløbet såvel mellem patienterne som hos den enkelte patient over tid.

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. Derfor er effektmålet vægtet som kritisk. Skalaen omfatter 19 underkategorier, hvor patienten maksimalt kan opnå 37 point. Høj score udtrykker højt funktionsniveau [11]. De udfordringer, der er ved at sammenholde data for lægemiddelbehandlingen med en sammenlignelig ubehandlet kontrolgruppe, er i princippet de samme som ved HFMSE. I CHERISH-studiet (SMA type 2, alder 2-9 år) sås en gennemsnitlig stigning i RULM på 0,5 (SD 0,56) point i placebogruppen efter 15



måneder [6]. I SUNFISH-studiet var RULM uændret i placebogruppen (SMA type 2 og 3, alder 2-25 år) [7]. Et studie af 114 ubehandlede børn og voksne fandt et gennemsnitlig fald i RULM på -0,41 (SD 2,93) efter 12 måneder. Der var stort set ikke forskel mellem SMA type 2 og 3 [12].

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 ≥ 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 [13].

Skalaen adskiller sig fra HFMSE ved at være mere sensitiv for ændringer i finmotorikken, da den også måler håndfunktion og dermed er mere følsom for ændringer hos patienter uden gangfunktion. Resultater for de to skalaer kan derfor ikke sammenlignes, da de reelt udtrykker forskellige ting. I SUNFISH-studiet, hvor der indgik patienter med SMA type 2 og 3, var MFM-32 uændret i placebogruppen efter 1 år i aldersgruppen 2-25 år. Det fremgår yderligere, at 54 % i placebogruppen var stabile (≥ 0 point), hvilket dækker over ca. 70 % i aldersgruppen 2-5 år og omkring 40 % i de ældre aldersgrupper fra 6-25 år [7]. Der er ikke fundet studier med data for MFM-32 for ubehandlede patienter, hvilket hænger sammen med, at skalaen er forholdsvis ny.

Seks minutters gangtest (6MWT)

6MWT er en simpel test, der kan anvendes til patienter med SMA type 3, som har bevaret 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) [14,15]. For patienter med SMA-type 3 er det vist, at 6MWT er korreleret med andre motoriske funktionstest, herunder HFMSE. Der foreligger ikke data fra randomiserede placebokontrollerede studier for 6MWT. Et studie af 73 ubehandlede patienter med SMA type 3 fandt et gennemsnitligt fald per år på -7,8 meter, der dækker over en stigning hos børn under 5 år (+10 meter) og et fald i de ældre aldersgrupper, som var størst i aldersgruppen 11-19 år (-21 meter) og mindre i aldersgruppen 6-10 år (-8 meter) og patienter ældre end 20 år (-10 meter). Alder ved symptomdebut (før eller efter 3 år) og antal SMN2-kopier (3 eller 4) ser dog også ud til at have stor betydning for, hvor hurtigt patienten mister sin gangfunktion. I et registerstudie af 393 patienter med SMA type 3 havde halvdelen af patienter med symptomdebut inden 3-årsalderen og 3 SMN2-kopier mistet deres gangfunktion inden 12-årsalderen, mens patienter med senere debut og/eller 4 SMN2-kopier typisk mistede deres gangfunktion efter 30-40 år eller mere [16].



Livskvalitet (kritisk)

Livskvalitet kan måles som generisk eller sygdomsspecifik livskvalitet.

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.

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™) er et redskab til måling af generisk livskvalitet hos børn. Den samlede score er mellem 0 og 100 point, hvor en score på 5 point er mindste klinisk relevante forskel [6].

Scoren på de forskellige skalaer 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 adskillige sygdomme [17].

4.2.3 Bivirkningsmål (anvendes for alle patientgrupper)

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.

Den kvantitative vurdering vil blive uddybet med en deskriptiv gennemgang af typen af hændelser (f.eks. pneumoni, obstipation, hovedpine etc.).

Ophør med behandlingen pga. bivirkninger (vigtigt)

Patienterne 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. Bivirkninger, som medfører ophør med behandlingen, kan derfor ses som et samlet kvantitativt udtryk for den oplevede 'bivirkningsbyrde' for patienten.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Den kvantitative gennemgang af bivirkninger suppleres med en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne, herunder mulige langtidsbivirkninger.

4.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Dette afsnit beskriver forhold, som Medicinrådet vurderer, har betydning for valget mellem lægemidlerne, og som Medicinrådet derfor vil tage i betragtning i behandlingsvejledningens kliniske rangering.



4.3.1 Administrationsform

Medicinrådet vil medtage fordele og ulemper ved lægemidlernes administrationsform i vurderingen.

4.3.2 Patientværdier og præferencer

Medicinrådet vil tage højde for patienternes værdier og præferencer for behandling i behandlingsvejledningens kliniske rangering.

Medicinrådet søger ikke efter litteratur, der beskriver patienters værdier og præferencer i forhold til lægemiddelbehandling inden for terapiområdet. Medicinrådet vurderer, at evidensen for patientværdier og præferencer indenfor dette behandlingsområde er sparsom. Medicinrådet inddrager i stedet viden fra patient(er) og klinikere i fagudvalget.

5. Øvrige forhold

5.1 Monitorering af effekt

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

5.2 Kriterier for opstart, skift og seponering

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive kriterier for opstart, skift og seponering for de udvalgte lægemidler. Medicinrådet vil inddrage data fra den identificerede litteratur og fagudvalgets kliniske erfaring.

6. Klinisk sammenligningsgrundlag

Medicinrådet vil udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for de lægemidler, der evt. bliver ligestillede i behandlingsvejledningen. Medicinrådet kan vurdere, at et lægemiddel, som er indplaceret i behandlingsvejledningen, ikke skal anbefales i en lægemiddelrekommandation, hvis der ikke er et rimeligt forhold mellem effekt og omkostninger.



7. Litteratursøgning og udvælgelse

Medicinerådet vil søge efter litteratur i henhold til *Metodehåndbog for Medicinerådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som du kan finde på Medicinerådets hjemmeside under siden Metoder. Det er de(t) kliniske spørgsmål i denne protokol og de tilhørende beskrivelser af patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICOs), der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen.

7.1 Kliniske retningslinjer

Medicinerådet søger ikke efter kliniske retningslinjer, da der ikke forventes at foreligge opdaterede kliniske retningslinjer, idet der er tale om nye lægemidler, hvor data fra alle relevante kliniske studier knap nok er publiceret endnu.

7.2 Systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Medicinerådet vil søge efter oversigts- og primærartikler i nedenstående databaser og i de senest tilgængelige udgaver heraf.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	X	X	X	
Primærartikler		X	X	X

Litteratursøgningen for de enkelte lægemidler udføres som udgangspunkt fra den dato (nedre grænse), hvor Medicinerådet sidst vurderede lægemidlet.

Medicinerådet inkluderer stoffernes generiske navne og handelsnavne i søgningen. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH), inkluderer Medicinerådet disse i søgningen, ligesom Medicinerådet tager højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

Hvis Medicinerådet finder en eller flere metaanalyser, som ud fra Medicinerådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt (se afsnit 8), indeholder brugbare, opdaterede effektestimater eller de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, benytter Medicinerådet denne/disse.

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data jf. Medicinerådets



principppapir for anvendelse af upublicerede data¹. Hvis upublicerede data skal kunne indgå i Medicinrådets vurdering, skal virksomheden acceptere, at eventuelle fortrolige data på indsendelsestidspunktet senere vil blive offentliggjort, samtidig med at Medicinrådet offentliggør behandlingsvejledningen. Hvis der er tale om opfølgingsdata for patienter, der indgik i et tidligere studie, skal det tydeligt fremgå, hvilket publiceret fagfællebedømt hovedstudie patienterne oprindeligt indgik i.

Herudover vil relevante data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (fx NICE og IQWiG) kunne indgå i vurderingen. Medicinrådet vil i den forbindelse søge at afklare, hvilke data der ligger til grund for eventuelle forskelle i de faglige vurderinger mellem NICE, IQWiG og Medicinrådet.

7.3 Udvalgelse af litteratur

Medicinrådet vil screene artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r).

Medicinrådet vil inkludere følgende publikationstyper, der afrapporterer data i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål.

Klinisk spørgsmål 1 (er der evidens for at ændre tidligere anbefalinger?)

Det kliniske spørgsmål belyses ud fra følgende hierarki for evidens:

- Systematisk udførte meta-analyser af randomiserede placebokontrollerede studier
- Randomiserede placebokontrollerede studier
- Kontrollerede studier, hvor effekten af lægemidlet sammenlignes med en ubehandlet historisk kontrolgruppe, som er matchet på relevante baselinekarakteristika
- Observationelle studier uden kontrolgruppe sammenlignet med data fra observationelle studier af ubehandlede patienter.

Klinisk spørgsmål 2 (forskelle mellem lægemidlerne)

Det kliniske spørgsmål belyses ud fra følgende hierarki for evidens:

- Systematisk udførte netværksmetaanalyser af randomiserede placebokontrollerede studier med indirekte sammenligning imellem lægemidlerne
- Indirekte sammenligning af lægemidler via to eller flere randomiserede placebokontrollerede studier
- Data fra observationelle studier uden kontrolgruppe og/eller den aktive arm i det randomiserede studie.

¹ For yderligere detaljer [Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data](#).



Såfremt der ikke er randomiserede studier, der kan belyse de kliniske spørgsmål, inddrages data fra kontrollerede studier. Er der heller ikke kontrollerede studier, der kan belyse spørgsmålet, kan der inddrages data fra observationelle studier uden kontrolgruppe.

Kriterier for at inkludere observationelle studier

Observationelle studier uden kontrolgrupper har som udgangspunkt meget lav evidens, og der er betydelige udfordringer ved at sammenligne patientgrupper med forskellig alder ved symptomdebut, sygdomsvarighed mv. Derfor stiller Medicinrådet følgende krav til inklusion af studier:

- Der er redegjort udførligt for in- og eksklusionskriterier.
- Relevante baselinekarakteristika ved start af behandling er angivet (alder og sygdomsvarighed ved 1. dosis, SMA type, antal SMN2-kopier, funktionsniveau).
- Der er redegjort udførligt for antal patienter, der falder udenfor studiet (drop-out), årsager hertil og diskuteret, hvordan det evt. påvirker resultaterne.
- Opfølgningstiden i studiet er minimum ét år.

Medicinrådet vil ekskludere følgende publikationstyper ved litteraturgennemgangen:

- Sundhedsøkonomiske analyser
- Ikke-systematiske (narrative) reviews
- Editorials, expert opinions mv.

To personer vil uafhængigt af hinanden screene de fundne kliniske retningslinjer og vurdere, om de er relevante for besvarelsen af de(t) kliniske spørgsmål.

To personer vil uafhængigt af hinanden og på titel- og abstractniveau screene de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Uenighed om inklusion vil blive afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl vil artiklen blive læst i sin helhed. To personer vil uafhængigt af hinanden gennemlæse de udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurdere, hvorvidt de skal inkluderes. Er der uoverensstemmelser, vil disse blive drøftet med en tredje part.

Medicinrådet vil redegøre for udvælgelsen af litteratur med PRISMA-flowdiagrammer og angive en årsag for hver artikel, som bliver ekskluderet på fuldtekstniveau.

8. Kvalitetsvurdering af studier

To personer vil uafhængigt af hinanden vurdere kvaliteten af de systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR og udarbejde en vurdering af risk of bias for alle inkluderede studier ved hjælp af Cochrane Risk of bias tool 2.0. Herefter vil de sammen lave en endelig vurdering af risk of bias ved konsensus.



Medicinerådet vil anvende GRADE til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført parvise metaanalyser, og CINeMA til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført netværksmetaanalyser.

Hvis Medicinerådet anvender effektestimater fra eksisterende meta-analyser eller kliniske retningslinjer i resultatgennemgangen, vil vurderingen af evidensens kvalitet blive baseret på den eksisterende vurdering under forudsætning af, at denne er tilstrækkelig.

9. Databehandling og analyse

To personer vil ekstrahere data uafhængigt af hinanden. Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, vil Medicinerådet udarbejde en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan Medicinerådet syntetisere data indirekte (eventuelt i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), vil data blive syntetiseret narrativt. Databehandling og analyse i Medicinerådets behandlingsvejledninger er beskrevet mere detaljeret på Medicinerådets hjemmeside under [Metoder](#).



10. 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. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Mercuri E, Barisic N, Boespflug-tanguy O, Day JW, Deconinck N, Pruszczyk AK, et al. spinal muscular atrophy (SMA) Supplementary page. 2020;16–7.
8. 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>
9. Coratti G, Messina S, Lucibello S, Pera MC, Montes J, Pasternak A, et al. Clinical Variability in Spinal Muscular Atrophy Type III. *Ann Neurol.* 2020;88(6):1109–17.
10. Pera MC, Coratti G, Bovis F, Pane M, Pasternak A, Montes J, et al. Nusinersen in pediatric and adult patients with type III spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(8):1622–34.
11. 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.
12. Pera MC, Coratti G, Mazzone ES, Montes J, Scoto M, De Sanctis R, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: 12 month changes. *Muscle Nerve.* 2019;59(4):426–30.
13. 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>
14. 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>

15. 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.
16. Lusakowska A, Jedrzejowska M, Kaminska A, Janiszewska K, Grochowski P, Zimowski J, et al. Observation of the natural course of type 3 spinal muscular atrophy: data from the polish registry of spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):150.
17. 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=WKPTLP:landingpage&an=0005650-200305000-00004>



11. Fagudvalg og kontakt

Medicinrådets fagudvalg vedrørende spinal muskelatrofi

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

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Kirsten Svenstrup <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Lise Lotte Bjerregaard <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Charlotte Olesen <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Niels Ove Illum <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Syddanmark
Hans Ulrik Jørgensen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Christina Engel Høi-Hansen <i>Overlæge, professor, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Søren Bisgård Johansen <i>Farmaceut</i>	Dansk selskab for sygehusledelse
Jón Trærup Andersen <i>Overlæge, lektor, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Ulla Werlauff <i>Fysioterapeut, ph.d., leder af UC</i>	RehabiliteringsCenter for Muskelsvind
Lisbeth Koed Doktor <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Thomas Koed Doktor <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
<i>Under udpegning</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



12. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	15. december 2021	Godkendt af Medicinrådet