

Medicinrådets
lægemiddelrekommandation
og behandlingsvejledning
vedrørende lægemidler til
spinal muskelatrofi

Rek



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 rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets lægemiddelrekommandation

Lægemiddelrekommandationen er Medicinrådets prioriterede liste for brugen af lægemidler, når både de kliniske og økonomiske aspekter er sammenvejlet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation er udgivet sammen med Medicinrådets behandlingsvejledning.

Se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde* for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for behandlingsvejledningens indhold, kan Medicinrådet tage den op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 31. august 2023

Ikrafttrædelsesdato 31. august 2023

Dokumentnummer 178151

Versionsnummer 1.1

©Medicinrådet, 2023
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 1. september 2023



Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til spinal muskelatrofi

Formål

Medicinrådets lægemiddelrekommandation angiver, hvilke specifikke lægemidler det er mest hensigtsmæssigt at anvende til spinal muskelatrofi (SMA). Det sker på baggrund af Medicinrådets behandlingsvejledning og omkostningsanalyse vedrørende lægemidler til SMA. Klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger ved behandling i 10 år.

Børn med SMA type 1 og præsymptomatiske spædbørn

Medicinrådet vurderer, at nusinersen, onasemnogene abeparovvec og risdiplam som udgangspunkt er ligestillede til initial behandling hos minimum 70 % af præsymptomatiske spædbørn med op til 4 SMN2-kopier og børn med nydiagnosticeret SMA type 1 (symptomdebut inden alder 6 måneder og vægt under 13,5 kg). Dog er onasemnogene abeparovvec kun godkendt af EMA til patienter med op til 3 SMN2-kopier.

Nogle familier til præsymptomatiske spædbørn eller små børn med SMA 1 vil foretrække éngangsbehandling med onasemnogene abeparovvec frem for potentiel livslang behandling med nusinersen eller risdiplam. Andre vil lægge vægt på bekymringer ift. risiko for alvorlige og potentielt dødelige bivirkninger eller større uvished om langtidseffekt og langtidsbivirkninger af genterapien, idet man ikke bare kan stoppe behandlingen igen, hvis der senere opstår uventede bivirkninger. Herudover kan mulighed for compliance til behandlingen være af betydning for valget af behandling. Sådanne præferencer er afspejlet i efterlevelseshøjden på 70 %.

**Table 1. Lægemiddelrekommandation for børn med SMA type 1 og præsymptomatiske spædbørn**

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn)	Dosering og dispenseringsform	Forbehold for at vælge lægemidlet
Anvend som 1. valg til 70 % af patienterne*	Evrysdi (risdiplam)	Oral opløsning, der indtages dagligt	-
2. valg	Spinraza (nusinersen)	Injektion i rygmærskanalen 3 gange om året efter opstartsdosis	-
3. valg	Zolgensma (onasemnogene abeparvovec)	Infusion givet som engangsbehandling	Kun børn med vægt under 13,5 kg og højst 3 SMN2-kopier

* %-satsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med 1. valget.

Børn med SMA type 2 og 3 under 6 år

Medicinerådet vurderer, at risdiplam og nusinersen som udgangspunkt er ligestillede til initial behandling hos minimum 80 % af patienterne. For de sidste 20 % kan der være forskellige faktorer, der har betydning for valget. Nusinersen kan fx være uhensigtsmæssigt for patienter, der er respiratorisk dårlige og skal i anæstesi i forbindelse med behandlingen eller patienter med svær skoliose. Risdiplam kan fx være uhensigtsmæssigt, hvis patienter i forvejen har kendte complianceproblemer.

Table 2. Lægemiddelrekommandation for børn med SMA type 2 og 3 < 6 år

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn)	Dosering og dispenseringsform	Forbehold for at vælge lægemidlet
Anvend som 1. valg til 80 % af patienterne*	Evrysdi (risdiplam)	Oral opløsning, der indtages dagligt	Kendte complianceproblemer
2. valg	Spinraza (nusinersen)	Injektion i rygmærskanalen 3 gange om året efter opstartsdosis	Forudsat, at den intratekale injektion er sikker, teknisk mulig og ikke kontraindiceret

* %-satsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med 1. valget.

Børn og unge med SMA type 2 og 3 (6-17 år)

Medicinerådet vurderer, at risdiplam og nusinersen som udgangspunkt er ligestillede til initial behandling hos minimum 80 % af patienterne. For de sidste 20 % kan der være forskellige faktorer, der har betydning for valget. Nusinersen kan fx være uhensigtsmæssigt for patienter, der er respiratorisk dårlige og skal i anæstesi i forbindelse med behandlingen eller patienter med svær skoliose. Risdiplam kan fx være uhensigtsmæssigt, hvis patienter i forvejen har kendte complianceproblemer.



Tabel 3. Lægemiddelrekommandation for børn og unge med SMA type 2 og 3 (6-17 år)

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn)	Dosering og dispenseringsform	Forbehold for at vælge lægemidlet
Anvend som 1. valg til 80 % af patienterne*	Evrysdi (risdiplam)	Oral opløsning, der indtages dagligt	Kendte compliance-problemer
2. valg	Spinraza (nusinersen)	Injektion i rygmarvskanalen 3 gange om året efter opstartsdosis	Forudsat, at den intratekale injektion er sikker, teknisk mulig og ikke kontraindiceret

* %-satsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med 1. valget.

Voksne 18-25 år med SMA type 2 og 3

Medicinerådet anbefaler nusinersen eller risdiplam til voksne op til 25 år, som opfylder Medicinerådets kriterier for opstart af behandling.

Tabel 4. Lægemiddelrekommandation for unge voksne med SMA type 2 og 3 (18-25 år)

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn)	Dosering og dispenseringsform	Forbehold for at vælge lægemidlet
Anvend som 1. valg til 80 % af patienterne*	Evrysdi (risdiplam)	Mikstur, der indtages dagligt	Kendte compliance-problemer
2. valg	Spinraza (nusinersen)	Injektion i rygmarvskanalen 3 gange om året efter opstartsdosis	Forudsat, at den intratekale injektion er sikker, teknisk mulig og ikke kontraindiceret

* %-satsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med 1. valget.

Voksne over 25 år med SMA type 2 og 3

Medicinerådet anbefaler fortsat ikke opstart af behandling med nusinersen eller risdiplam hos voksne over 25 år.



Baggrund

Vurdering af, om målpopulationen skal udvides

Medicinrådets vurdering er uændret for de målpopulationer, som Medicinrådet tidligere har anbefalet de tre lægemidler til (se Medicinrådets tidligere anbefalinger [her](#)).

EMA har den 20. juli 2023 besluttet at udvide indikationen for risdiplam, så også spædbørn under 2 måneder er omfattet. Derfor anbefaler Medicinrådet nu også risdiplam til denne aldersgruppe. Bemærk, at anbefalet dosis er 0,15 mg/kg.

Siden da er der kommet flere studier af voksne og børn over seks år, der tyder på en stabilisering af sygdommen. Der er dog primært tale om studier uden kontrolgruppe og af meget lav kvalitet. Medicinrådet vurderer derfor, at evidensen for effekten fortsat er svag, særligt for de voksne.

Børn og unge med SMA type 2 og 3 (6-17 år)

Denne patientgruppe er ikke omfattet af Medicinrådets tidligere anbefalinger for nusinersen og risdiplam. Medicinrådet vurderer nu, på baggrund af ny evidens og reduceret pris, at lægemidlerne kan anbefales til børn og unge med SMA type 2 og 3.

Voksne 18-25 år med SMA type 2 og 3

Denne patientgruppe er ikke omfattet af Medicinrådets tidligere anbefalinger for nusinersen og risdiplam.

Medicinrådet vurderer, på baggrund af ny evidens og reduceret pris, at lægemidlerne kan anbefales til voksne op til 25 år, som opfylder Medicinrådets kriterier for opstart af behandling.

Voksne over 25 år med SMA type 2 og 3

Medicinrådet anbefaler fortsat ikke opstart af behandling med nusinersen eller risdiplam hos voksne over 25 år, da evidensen for effekt hos voksne er svag, og i lyset heraf er den tilbudte pris fortsat meget høj.

Øvrige forhold

Opstart af behandling

Kriterier for opstart af behandling er baseret på de godkendte indikationsområder og Medicinrådets vurdering af den bagvedliggende evidens for de enkelte lægemidler. Patienten tilbydes som udgangspunkt dét lægemiddel, der bliver førstevalg i Medicinrådets lægemiddelrekommandation.

Præsymptomatiske spædbørn

- Genetisk verificeret biallel mutation i SMN1-genet og med højst 4 SMN2-kopier
- Ingen tegn på klinisk sygdom ved fødslen



- Alder < 6 uger ved start af behandling (start så tidligt som muligt).

SMA type 1

- Klinisk diagnosticeret og genetisk verificeret SMA type 1 (symptomdebut inden 6 måneder)
- Ikke i permanent ventilationsbehandling (tracheostomi eller NIV > 16 timer/døgn i mere end 21 dage).

SMA type 2 og 3

Børn under 6 år

- Klinisk diagnosticeret og genetisk verificeret SMA type 2 eller 3
- Ikke i permanent ventilationsbehandling (tracheostomi eller NIV > 16 timer/døgn i mere end 21 dage).

Børn og unge 6-17 år

- Klinisk diagnosticeret og genetisk verificeret SMA type 2 eller 3
- Ikke i permanent ventilationsbehandling (tracheostomi eller NIV > 16 timer/døgn i mere end 21 dage).

Voksne 18- 25 år

- Klinisk diagnosticeret og genetisk verificeret SMA type 2 eller 3
- HFMSE-score \leq 63 point
- RULM-score \geq 2 point
- Ikke i permanent ventilationsbehandling (tracheostomi eller NIV > 16 timer/døgn i mere end 21 dage).

HFMSE-skalaen går fra 0-66 point. En [HFMSE-score](#) på 63 point eller mindre betyder således, at patienten har en dokumenteret sygdomsprogression på minimum 3 point (svarende til Medicinrådets definition af mindste klinisk relevante forskel). Et fald på 3 point kan fx betyde, at patienten ikke kan hoppe 5 cm på samlede fødder og kun kan gå 2 trappetrin uden at støtte sig til gelænder eller andet.

RULM-skalaen går fra 0-37 point. En [RULM-score](#) på 2 point (svarende til Medicinrådets definition af mindste klinisk relevante forskel) er et udtryk for, at patienten har et funktionsniveau, som potentielt kan bevares. En score på 2 point kan fx betyde, at patienten kan anvende en blyant eller lægge en hånd op på bordet.

Skift mellem lægemidlerne

I praksis har fagudvalget haft erfaring med skift fra nusinersen til risdiplam for 4 patienter. Der har endnu ikke været patienter, der er skiftet den modsatte vej. Det er ikke afklaret, om patienter, der skifter tilbage til nusinersen, skal starte med en ny loading dose, eller om de kan fortsætte på vedligeholdelsesdosis.



Fagudvalget vurderer, at der i nogle tilfælde kan være klinisk rationale i at skifte. Fx hvis der er praktiske udfordringer eller komplikationer, eller patienten oplever betydelige bivirkninger og derfor med fordel kan forsøge skift til et lægemiddel med en anden bivirkningsprofil.

Hvis patienten planlægger at få børn, kan et evt. skift til nusinersen overvejes som alternativ til at pausere behandlingen med risdiplam.

Fagudvalget har diskuteret, om det er en mulighed, at patienter skifter til billigste lægemiddel efter et udbud, hvis det kan resultere i øget konkurrence og deraf lavere priser. Fagudvalget vurderer, at der ikke er faglige argumenter imod at skifte ift. effekt og sikkerhed. Et skift, som ikke er fagligt begrundet, kan dog være til ulempe og evt. stressende for den enkelte patient, grundet de meget forskellige administrationsmåder, hvilket potentielt også kan få betydning for compliance til behandlingen. Fagudvalget vurderer dog, at det generelt vil være til fordel for patienterne, hvis lavere priser medfører, at flere patienter kan tilbydes behandling. Besparelsen ved skift af behandlingen skal dog som minimum opveje de omkostninger og det besvær, som skiftet er forbundet med for patient og sygehus. Fx omkostninger til ekstra sygehusbesøg og eventuel ny loading dose for patienter, der skifter tilbage til nusinersen.

Tabel 5. Muligheder for skift

Skift fra:	Skift til:	OA	Nusinersen	Risdiplam
OA		-	Kombinationsbehandling er ikke indiceret.	Kombinationsbehandling er ikke indiceret.
Nusinersen		Ikke klinisk aktuelt	-	Ved unacceptable bivirkninger eller komplikationer til lumbalpunktur eller anæstesi
Risdiplam		Ikke klinisk aktuelt	Ved unacceptable bivirkninger. Problemer med at følge hjemmebehandling, anvende eller opbevare lægemidlet korrekt (køleskab 2-8 grader C). Evt. planer om børn i nær fremtid.	-

Kombinationsbehandling

Ved kombinationsbehandling forstås samtidig behandling med nusinersen og risdiplam eller opstart af nusinersen eller risdiplam efter éngangsbehandling med OA.



Der er ikke umiddelbart rationale for at kombinere lægemidlerne, da de har samme virkningsmekanisme. Der er heller ikke fundet nye studier, der dokumenterer en øget effekt af at kombinere lægemidlerne. Til gengæld kan patienten potentielt opleve flere bivirkninger, da lægemidlerne har forskellige bivirkningsprofiler.

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

Monitorering af effekt og bivirkninger

Tabel 6 viser, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

Tabel 6. Monitorering af effekt og bivirkninger for patienter i sygdomsmodificerende behandling for spinal muskelatrofi (SMA)

Monitorering af effekt	Monitorering bivirkninger/opfølgning
<p>Motorisk funktion</p> <p>Test inden behandling og hver 6. mdr. herefter. Voksne en gang om året.</p> <p>Testredskab er afhængigt af alder. Da fænotypen varierer, skal der foretages individuel vurdering af, hvilket måleredskab der passer bedst til patientens funktionsniveau.</p> <p><i>Præsymptomatiske børn:</i></p> <p>Alder 0-6 år: PDMS</p> <p>Alder 6 år og op: BOT2</p> <p><i>SMA type 1, 2 og 3:</i></p> <p>Alder 2 mdr.-2 år: CHOP INTEND og HINE</p> <p>Alder 2 år og op: HMFSE/RHS og RULM</p> <p>Der kan være patienter, hvor der er behov at inddrage andre relevante målemetoder til vurdering af funktion.</p>	<p>Klinisk vurdering</p> <p>Kontrol med kontaktlæge hver 6. mdr. (voksne en gang om året) med angivelse af:</p> <ul style="list-style-type: none">◦ almen status◦ respirationsstøtte◦ ernæringsstatus og evt. sonde◦ compliance til behandling ved nusinersen el. risdiplam◦ ved nusinersen hovedomfang hver 6. mdr. indtil barnet er 2 år◦ blodprøvekontrol (almene bp, lever/nyretal). <p>Tilknytning ortopædkirurg</p> <p>Årlig kontrol.</p> <p>Tilknytning øvrige specialer</p> <p>Efter behov kan tilknyttes lungespecialist, diætist, ryggkirurg, kardiolog, mm.</p> <p>Respirationsstatus</p> <p>Tilknytning til respirationscenter, der vurderer behov for polysomnografi.</p> <p>Effekt mål: Brug af NIV.</p> <p>Konferering i netværk</p> <p>Kontaktlæge bør sikre, at patientens effekt og bivirkninger konfereres årligt i nationalt SMA-netværk.</p>



Seponering

Alvorlige bivirkninger eller væsentlige gener af behandlingen bør altid medføre overvejelser, om patienten kan skifte til anden behandling, eller behandlingen helt skal ophøre.

Tabel 7 nedenfor viser fagudvalgets forslag til STOP-kriterier ved tegn på manglende effekt af behandlingen.

Tabel 7. STOP-kriterier ved tegn på manglede effekt af behandlingen

Population	STOP-kriterier
SMA type 1	Forværring af symptomer uden tegn på stabilisering vurderet efter 6 måneder og efterfølgende hver 6. måned. Fx fald i CHOP-INTEND > 4 point.
SMA type 2 og 3 2-5 år og 6-17 år (ved start af behandling)	Forværring af respirationsstatus eller grovmotorisk funktion vurderet efter 12 måneder og efterfølgende hver 6. måned, hvor forværringen ikke vurderes at være reversibel, som ved infektion eller efter skolioseoperation. Forværring i respirationsstatus er baseret på tid med ventilator/døgn eller forværring i SaO ₂ målt uden ekstra tilførsel af ilt, vurderet over 3 uger. Forværring i grovmotorisk funktion er vurderet på videodokumenteret score på HFMSE (fald på 3 point eller mere) eller RULM-skalaen (fald på 2 point eller mere) i to på hinanden følgende målinger*, i forhold til da patienten påbegyndte behandlingen.
Voksne (> 18 år ved start af behandling)	Forværring af respirationsstatus eller grovmotorisk funktion vurderet efter 12 måneder og efterfølgende hver 12. måned. Forværring vurderes efter samme kriterier, som for børn og unge.

*Dette for at konfirmere, at der er tale om en reel forværring og ikke en enkelt 'dårlig' dag/måling.

Patienter over 6 år

Den mere langsomme sygdomsprogression i den ældre aldersgruppe gør det vanskeligt at basere STOP-kriterierne på skalaer som HFMSE, MFM-32 og RULM, hvor effekten i de relativt kortvarige randomiserede studier (12-15 måneder) ikke adskiller sig tydeligt fra placebo. I de ukontrollerede studier ses typisk en gennemsnitlig uændret score, og i nogle subgrupper få points forbedring ift. baseline. Der er dog meget stor individuel variation, også indenfor for de forskellige subgrupper. Dette er demonstreret i tabel 8, der viser det ubehandlede forløb i forskellige alders- og funktionsgrupper. Endelig er der også patienter, der falder i HFMSE-score på trods af behandling.

Hos den enkelte patient kan det derfor være vanskeligt at afgøre, om et fald i funktionsniveau skyldes, at medicinen ikke længere virker, eller om funktionstab ville have været endnu større uden behandling.

Som udgangspunkt foreslår fagudvalget at anvende de samme STOP-kriterier, som det engelske NICE har defineret. Fald på > 4 point på CHOP-INTEND eller 3 point på RHS (der for praktiske formål svarer til HFMSE). Hvis der er anvendt to eller flere skalaer, og



patienten opretholder stabil effekt på den ene, men falder på den anden, skal fortsat behandling diskuteres i det kliniske ekspertpanel.

Tabel 8. Årlig ændring i HFMSE i forskellige aldersgrupper og SMA typer (ubehandlede)

	Non-ambulant (Coratti 2021)	Non-ambulant (sidder) (Coratti 2020)		Ambulant (går) (Coratti 2020)	
	2	3a	3b	3a	3b
< 5 år	0,40 (-0,20; 1,00)	-0,40 (-3,38; 2,58)	NA	1,86 (0,70; 3,02)*	NA
5-7 år	-1,39 (-1,71; -1,07)*	-1,67 (-7,44; 4,10)	NA	0,50 (-0,46; 1,46)	0,00 (NA)#
8-14 år (5-13 år)		-3,77 (-5,21; -2,33)*	NA	-2,58 (-3,60; -1,56)*	-0,40 (-1,31; 0,51)
15-19 år	-0,26 (-0,51; -0,01)*	-0,30 (-2,27; 1,67)	NA	-0,71 (-2,69; 1,27)	-2,50 (-4,43; -0,57)*
> 20 år	NA	-1,74 (-3,11; -0,37)	-1,67 (-4,02; 0,68)	-3,25 (-7,34; 0,84)	-0,20 (-2,01; 1,61)

NA. Ikke angivet, da der ingen patienter var i denne kategori. #Kun 1 patient i denne kategori. Fed*. Ændring er statistisk signifikant ift. baseline. 95 % er beregnet af Medicinrådets biostatistikere ud fra oplysningerne om patientantal og SD i artiklerne.



Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Se Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til spinal muskelatrofi.



Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	31. august 2023	Risdiplam anbefales nu også til børn under 2 måneder, da EMA den 20. juli 2023 besluttede at udvide indikationen til denne aldersgruppe. EU-kommissionen har godkendt den 16. august 2023
1.0	21. juni 2023	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk