

Medicinrådets endelige vurdering af klinisk merværdi af nusinersen til spinal muskelatrofi

Handelsnavn	Spinraza
Generisk navn	Nusinersen
Firma	Biogen
ATC-kode	M09AX07
Virkningsmekanisme	Survival motor-neuron-2 (<i>SMN2</i>)-dirigeret antisense oligonukleotid
Administration/dosis	Intratekal injektion 12 mg/5 ml
EMA-indikation	5q spinal muskelatrofi
Vurderet population ved Medicinrådet	Patienter med 5q spinal muskelatrofi (SMA).
Dato for Rådets godkendelse Sagsbehandling afsluttet Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer	<i>16. august 2017</i> <i>5. september 2017</i> 28. september 5772 1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe (Fagudvalgets sammensætning, se bilag 1. Kontaktoplysninger til sekretariat, se bilag 1)	Dorte Glintborg, SusanneThiesen Gren og Thea Christensen

Medicinrådets konklusion

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

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

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

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

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

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Forkortelser

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

Indhold

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

Baggrund

Spinal muskelatrofi

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

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

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

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

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

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

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

Anvendelse af nusinersen

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

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

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

1 Formål

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

2 Metode

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

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

3 Litteratursøgning

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

- To randomiserede fase 3-studier af hhv. patienter med SMA type I (ENDEAR/CS3B) og patienter med symptomdebut ≥ 6 måneder (CHERISH/CS4)

- Et ukontrolleret studie med præsymptomatiske børn (NURTURE/SM201)
- En subgruppeanalyse af patienter med SMA type III fra et ukontrolleret studie (NCT02052791, CS12) som inkluderede patienter med både SMA II eller III, som tidligere havde indgået i fase 1-studierne CS2 og CS10.

Alle fire studier fremgår af EMAs Europæiske offentlige vurderings rapport (EPAR). Medicinrådets vurdering vil derfor primært basere sig på data fra EPAR'en, og vil medmindre andet er angivet stamme herfra. Clinicaltrials.gov er konsulteret ift. studierne inklusions- og eksklusionskriterier samt præspecificerede effektmål.

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

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

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

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

4 Klinisk merværdi af nusinersen hos patienter med SMA type I

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

4.1 Gennemgang af studier for SMA type I

4.1.1 Karakteristika

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

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

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

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

Sekundære effektmål i studiet var bl.a.:

- Motorisk funktion ved andel patienter der responderede på CHOP-INTEND
- Overlevelsesrate
- Andel patienter uden behov for permanent ventilation
- Bivirkninger, herunder alvorlige bivirkninger.

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

Population

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

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

4.1.2 Resultater og vurdering for SMA type I

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

Mortalitet (kritisk)

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

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

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

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

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

Mortalitet eller permanent ventilationsbehov (kritisk)

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

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

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

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

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

Ventilationsbehov (kritisk)

Ansøger har ikke leveret publiceret data for, hvor mange børn som fik behov for permanent ventilationshjælp (≥ 16 timer/døgn i > 21 dage eller tracheostomi). Medicinrådet har derfor beregnet dette ved at trække de opgivne tal for antal patienter, som døde, fra antal patienter som nåede det primære effektmål, (død eller behov for permanent ventilation). Tallet fremgår i øvrigt også af EPAR'en. Dog stemmer oplysningerne om antal patienter i kontrolgruppen (13 børn) i EPAR'en (s. 80) ikke overens med de oplysninger, Medicinrådet har regnet sig frem til (12 børn), og Medicinrådet anvender derfor ikke oplysningerne, som er publiceret i EPAR'en for dette effektmål.

Medicinrådet har beregnet, at 18 (23 %) af de fortsat levende børn i nusinersengruppen og 12 (29 %) af de fortsat levende børn i kontrolgruppen havde behov for permanent ventilation efter 13 måneder. Dette medfører en ARR på 6 % samt en RR på 0,77 [0,41; 1,44], hvilket ikke er statistisk signifikant.

Ansøger bemærker, at effekten på permanent ventilation kan være underestimeret, da patienter som påbegyndte permanent ventilation, men efterfølgende døde, ikke blev talt med i opgørelsen.

	Forhåndsdefineret grundlag		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	25 procentpoint		6 % (NS)*
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75 og risiko > 5 %	-
	Vigtig merværdi	< 0,90	-
	Lille merværdi	< 1,00	NS*
Evidensens kvalitet	Lav		

*NS = ikke statistisk signifikant

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

Motorisk funktion (kritisk)

HINE-2-test

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

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

CHOP-INTEND-test

Ansøger har angivet, at andelen af patienter, som opnåede en forbedring i motorisk funktion, var 71 % i nusinersengruppen mod 3 % i kontrolgruppen med en ARR på 68 % [51,3; 82,0 %]. Igen er disse tal baseret på "the Efficacy Set" og ikke ITT-populationen. Dvs. at data er baseret på 73 patienter af de 80 patienter i nusinersengruppen og 37 patienter af de 41 patienter i kontrolgruppen. Medicinrådet har derfor beregnet en ARR baseret på ITT-populationen og fundet en ARR på 64 %.

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

Samlet vurdering af motorisk funktion

	Forhåndsdefineret grundlag		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	50 procentpoint		46 % (HINE-2) 64 % (CHOP-INTEND)
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75 og risiko > 5 %	-
	Vigtig merværdi	< 0,90	-
	Lille merværdi	< 1,00	-
Evidensens kvalitet	Lav		

Den absolutte forskel på motorisk funktion, "målt som HINE-2 responders", var 51 % for "efficacy set" populationen (73 patienter) og 46 % for ITT-populationen (80 patienter). Dette var studiets primære effektmål. For CHOP-INTEND, der indgik som et sekundært effektmål, var den absolutte forskel hhv. 68 % for den evaluerede population og 64 % for ITT-populationen.

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

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

Behandlingsophør pga. bivirkninger (vigtig)

Fatale hændelser var stort set den eneste årsag til behandlingsophør i begge grupper. Ud fra ansøgningen fremgår det, at der var 16 patienter (20 %) som ophørte behandlingen i nusinersengruppen efter 13 måneder mod 16 patienter (39 %) i kontrolgruppen. Medicinrådet har på baggrund af disse data beregnet ARR til 19 % og RR til 0,48 [0,27; 0,86].

	Forhåndsdefineret grundlag	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	50 procentpoint	19 %

Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	< 0,90	0,48 [0,27; 0,86]
	Lille merværdi	< 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

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

Livskvalitet

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

4.1.3 Evidensens kvalitet

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

Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet

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

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

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

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

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

Kvalitet af evidensen vurderes derfor som værende lav.

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

4.2 Konklusion for SMA type I

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

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

Kvaliteten af evidensen vurderes som værende lav.

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

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

5 Klinisk merværdi af nusinersen hos patienter med SMA II

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

5.1 Gennemgang af studier for SMA type II

5.1.1 Karakteristika

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

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

- Ændring fra baseline på HFMSE efter 15 måneder

Et sekundært endepunkt er bl.a.:

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

Dataanalyserne blev udført for ITT-populationen (EPAR).

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

Population

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

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

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

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

5.1.2 Resultater og vurdering af SMA type II

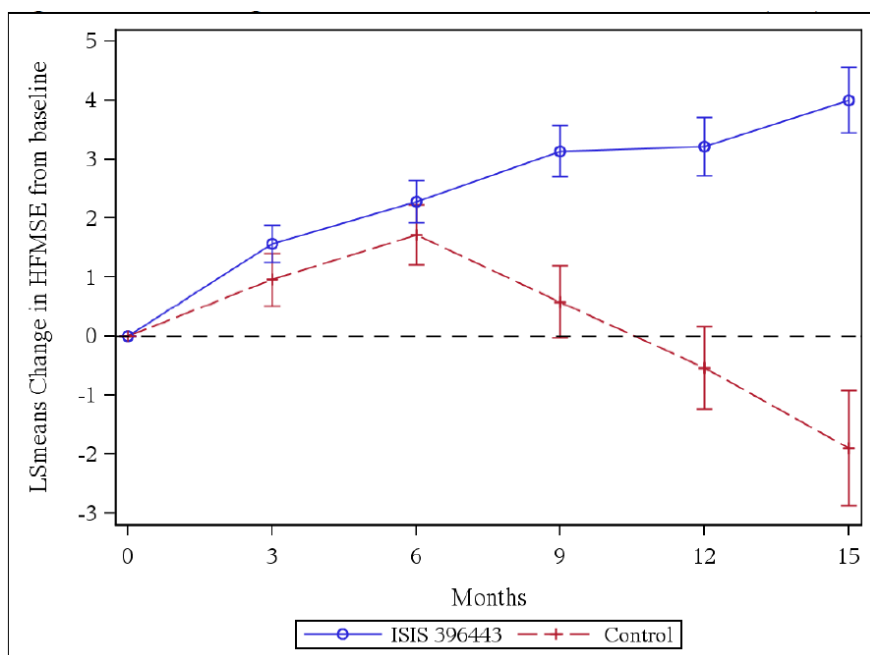
Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret, følger nedenfor.

Ventilationsbehov (kritisk)

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

Motorisk funktion (kritisk)

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



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

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

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

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

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

Behandlingsophør pga. bivirkninger (vigtig)

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

Livskvalitet (vigtig)

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

5.1.3 Evidensens kvalitet

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

Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet

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

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

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

initieringsdosis mindre og herefter kun hver 6. måned i stedet for hver 4. måned, som er den anbefalede og godkendte dosis af EMA.

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

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

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

5.2 Konklusion for SMA type II

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

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

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

Kvaliteten af evidensen vurderes som værende meget lav.

6 Klinisk merværdi af nusinersen hos patienter med SMA type III

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

6.1 Gennemgang af studier for SMA type III

6.1.1 Karakteristika

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

Population:

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

6.1.2 Resultater og vurdering af SMA type III

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

Ventilationsbehov

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

Motorisk funktion (kritisk)

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

Behandlingsophør pga. bivirkninger (kritisk)

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

Livskvalitet (vigtig)

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

6.1.3 Evidensens kvalitet

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

6.2 Konklusion for SMA type III

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

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

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

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

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

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

7.1.1 Karakteristika

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

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

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

Mortalitet eller permanent ventilationsbehov

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

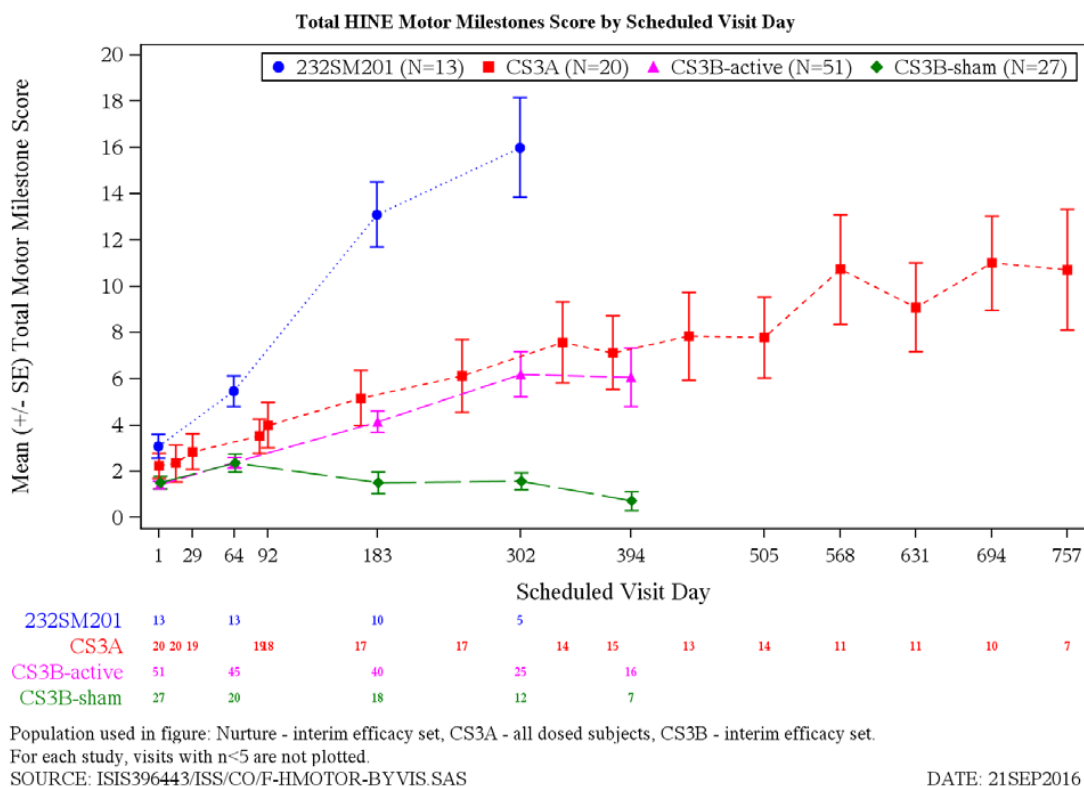
Motorisk funktion

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

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

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

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



Kilde: EPAR'en s. 79

Behandlingsophør pga. bivirkninger

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

7.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

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

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

8 Klinisk merværdi hos patienter med SMA type IV

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

9 Klinisk merværdi hos patienter med SMA type O

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

10 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

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

11 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der er ingen tidligere behandlingsvejledninger på området.

12 Referencer

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

13 Bilag 1 Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende spinal muskelatrofi

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

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

Medicinrådets sekretariat

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

14 Bilag 2 GRADE evidensprofiler

14.1 Cochrane Risk of Bias

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

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

Studie: ENDEAR/CS3B

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

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

Cochrane Risk of Bias tool

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

Studie: CHERISH/CS4

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

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

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

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	nusinersen	sham	Relative ^c (95% CI)	Absolute ^c (95% CI)		
Mortalitet												
1 (ENDEAR/CS3B)	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	13/80 (16.3%)	16/41 (39.0%)	RR 0.4164 (0.2223 to 0.7800)	23 fewer per 100 (6 to 40)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Mortalitet eller permanent ventilationsbehov												
1 (ENDEAR/CS3B)	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	31/80 (38.8%)	28/41 (68.3%)	RR 0.5674 (0.4016 to 0.8016)	30 fewer per 100 (12 to 47)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Ventilation												
1 (ENDEAR/CS3B)	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	18/80 (22.5%)	12/41 (29.2%)	RR 0.7699 (0.4011 to 1.4376)	6 fewer per 100 (-11 to 23)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Motorisk funktion ("HINE-2 responder")												
1 (ENDEAR/CS3B)	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	37/80 (46.3%)	0/41	not estimable	46 more per 100 (35 to 58)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Motorisk funktion ("CHOP-INTEND responder")												
1 (ENDEAR/CS3B)	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	52/80 (65%)	1/41(2.4%)	-	62.6 more per 100 (51 to 74)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Behandlingsopør pga. Bivirkinger												
1 (ENDEAR/CS3B)	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	16/80 (20.0%)	16/41 (39.1%)	RR 0.48 (0.27 to 0.86)	19 fewer per 100 (2 to 36)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

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

Forklaringer

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

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

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

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

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Forklaringer

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

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

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