

Medicinrådets  
behandlingsvejledning  
vedrørende lægemidler  
til spinal muskelatrofi

# Beh



## 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 behandlingsvejledninger

I *Medicinrådets behandlingsvejledninger* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

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** 14. december 2022

**Dokumentnummer** 159000

**Versionsnummer** 1.0

© Medicinrådet, 2022  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 15. december 2022



# Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til behandling af spinal muskelatrofi

## Baggrund

Denne behandlingsvejledning er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende spinal muskelatrofi (SMA), da der nu findes tre lægemidler til behandling af SMA. De tre lægemidler er nusinersen, onasemnogene abeparvovec (OA) og risdiplam. Behandlingsvejledningen belyser følgende kliniske spørgsmål:

1. Er der ny evidens for at ændre målpopulationen ift. Medicinrådets tidligere anbefalinger for de tre lægemidler til SMA? Herunder om nye studier eller data med længere opfølgningstid kan understøtte eller give anledning til at justere Medicinrådets tidligere vurderinger.
2. Hvilke lægemidler skal anvendes til hvilke patienter? Herunder hvornår kan to eller alle tre lægemidler ligestilles.

I det følgende opsummeres fagudvalgets konklusioner på de to kliniske spørgsmål efterfulgt af kriterier for opstart, skift, kombinationsbehandling, monitorering og seponering.

## Ny evidens for de tre lægemidler

### Opsummering af ny evidens for nusinersen

For **præsymptomatiske børn** bekræfter det endeligt publicerede data fra NURTURE-studiet de markante resultater for nusinersen, som er set i tidligere interimanalyser.

For **børn med SMA type 1** bekræfter 7 nye ukontrollerede studier de tidligere resultater fra det randomiserede ENDEAR-studie. Herunder værdien af tidlig indsættende behandling. Opfølgningsstudier med op til 4,2 års behandling viser, at længere behandlingstid medfører, at flere børn med SMA type 1 opnår evne til at sidde selv, men meget få kommer til at gå selv.

For **børn under 6 år med SMA type 2 og 3** er der fundet 7 nye studier (2 med kontrolgruppe og 5 uden kontrolgruppe) med en opfølgningstid på 12-24 måneder, der selvstændigt opgør effekten for nusinersen for denne aldersgruppe. Disse bekræfter samlet set en signifikant og klinisk relevant forbedring i funktionsscore (HFMSE eller RULM) ift. baseline. I det ene af de 2 studier med kontrolgruppe (Coratti 2021) var forskellen i HFMSE og RULM efter 12 måneder også klinisk relevant sammenholdt med en aldersmatchet ubehandlet kontrolgruppe, hvilket ikke var tilfældet i det andet studie (Pera 2021). I de 5 ukontrollerede studier sås der generelt en klinisk relevant stigning ift. baseline.

For **større børn og unge (6-17 år) med SMA type 2 og 3** er der fundet 7 nye studier (2 med kontrolgruppe og 5 uden kontrolgruppe) med en opfølgningstid på 12-24 måneder, der selvstændigt opgør effekten for nusinersen for denne aldersgruppe. I de to studier



med kontrolgruppe, ses for nogle alderssubgrupper en klinisk relevant forskel for nusinersen på effektmålene RULM eller HFMSE sammenholdt med en aldersmatchet ubehandlet kontrolgruppe. Det gælder for børn med SMA type 2 i aldersgruppen 5-13 år (Coratti 2021) og unge med SMA type 3 i aldersgruppen 8-14 år (Pera 2021).

I de 5 ukontrollerede studier af nusinersen ses som udgangspunkt ikke statistisk signifikante ændringer ift. baseline. Dette skal sammenholdes med, at der hos ubehandlede patienter vil ske et funktionstab. For ubehandlede børn og unge med SMA type 2 er funktionstabet især udtalt for patienter med SMA type 2 indenfor aldersgruppen 5-13 år, mens det for SMA type 3a (tidlig debut) er mest udtalt indenfor aldersgruppen 8-14 år og ved SMA type 3b (sen debut) mest udtalt indenfor aldersgruppen 15-19 år.

For **voksne (> 18 år)** med SMA type 2 og 3 er der fundet 11 nye studier af nusinersen (heraf 2 med kontrolgruppe) med en opfølgningstid på 12-24 måneder, der selvstændigt har opgjort resultater for voksne. I det ene studie med kontrolgruppe var forskellen i HFMSE efter 12 måneder hos voksne med SMA type 3 signifikant sammenlignet med en ubehandlet kontrolgruppe (Pera 2021), men forskellen oversteg ikke Medicinrådets grænse for kliniske relevans. I det andet studie med kontrolgruppe, hvor der indgik voksne med både SMA type 2 og 3, var forskellen i HFMSE og RULM efter 16 måneder ligeledes signifikant ift. en ubehandlet kontrolgruppe (Vazquez Costa 2021 og 2022), men forskellen oversteg heller ikke her Medicinrådets grænser for klinisk relevans.

I de 9 ukontrollerede studier af voksne var der ikke statistisk signifikante ændringer ift. baseline i den samlede studiepopulation efter 12-24 måneders behandling med nusinersen. I enkelte studier ses dog signifikante og kliniske relevante forbedringer hos patienter med SMA type 3 (Hagenacker 2020) med eller uden gangfunktion (Maggi 2020, Thimm 2022). I de sidste 5 studier er data for patienter over 6 år ikke selvstændigt opgjort.

#### **Opsummering af ny evidens for onasemnogene abeparvovec**

De endelige data for et studie af præsymptomatiske børn viser, at alle børn fortsat er i live og flere opnår motoriske milepæle, herunder gangfunktion. Det styrker således resultaterne fra den tidligere interimanalyse. Data fra det europæiske fase 3-studie af børn med SMA type 1 med alder under 6 måneder stemmer overens med resultaterne fra det tidligere amerikanske fase 3-studie.

Et publiceret studie af real world data, hvor der indgår større børn med SMA type 1 og 2 (alder op til 5 år og vægt op til 15 kg), viser signifikant og klinisk relevant effekt hos børn med SMA type 1 med alder op til 24 måneder. De fleste har forinden været behandlet med nusinersen. Studiet kunne ikke selvstændigt vise effekt hos børn ældre end 24 måneder eller børn med SMA type 2, hvor kun få patienter indgik i studiet. Resultaterne understøttes af resultater fra et lille studie, der viste fortsat effekt ved skift fra nusinersen til OA hos patienter med SMA type 1 og 2 i alder op til 19 måneder og vægt under 13 kg.

Der er ikke tilkommet oplysninger om nye tilfælde af den alvorlige bivirkning TMA, men i august 2022 er der blevet rapporteret to dødsfald i Asien pga. leversvigt.



### **Opsummering af ny evidens for risdiplam**

Der foreligger på nuværende tidspunkt data for præsymptomatiske børn med 1 års opfølgning for 7 patienter. Alle er fortsat i live uden permanent ventilationsbehov, og alle kan sidde uden støtte. 4 børn kan på dette tidspunkt gå uden støtte, men der er endnu mulighed for, at flere vil opnå denne milepæl indenfor normalområdet.

For børn med SMA type 1 foreligger der nu data med 2-3 års opfølgning. Efter 3 år er 90 % af børnene fortsat i live, og 84 % var i live uden behov for permanent ventilationsstøtte. Og minimum 66 % kunne sidde uden støtte (min. 30 sek.)

For børn og voksne med SMA type 2 og 3 foreligger der nu data med 3 års opfølgning for de patienter, der indgik i det randomiserede studie. Resultaterne viser et stabilt forløb i den samlede population (2-25 år) efter 3 års behandling med risdiplam. Der er ikke opfølgingsdata for forskellige aldersgrupper.

### **Fagudvalgets kliniske vurdering**

De nye resultater for nusinersen bekræfter effekten af behandling hos præsymptomatiske børn og børn op til 6 år med SMA.

For børn og unge i alderen 6-17 år og voksne er der tale om ukontrollerede studier eller studier, hvor data for nusinersen sammenlignes med en ubehandlet historisk kontrolgruppe, og man kan ikke forvente, at der vil komme nye randomiserede studier. Populationerne og behandlingseffekten er ujævnt beskrevet, men resultaterne peger overordnet i samme retning; nemlig at der er klinisk signifikant effekt, når data for nusinersen sammenholdes med det dokumenterede fald i en tilsvarende ubehandlet kontrolgruppe. Sygdomsstabilisering ses over en længere årrække og har afgørende betydning for denne patientgruppe med lang forventet restlevetid.

Fagudvalget vurderer, at de nye resultater viser en sygdomsstabiliserende effekt for en større gruppe end de, der er omfattet af Medicinrådets tidligere anbefalinger.

Fagudvalget vurderer derfor, at der er belæg for at udvide målpopulationen for Medicinrådets anbefaling, således at nusinersen kan tilbydes børn, unge og voksne patienter med SMA type 2 og 3.

For OA vurderer fagudvalget, at den kliniske vurdering er uændret ift. den tidligere vurdering fra maj 2021.

For risdiplam vurderer fagudvalget, at de nye data med længere opfølgningstid viser en sygdomsstabiliserende effekt hos børn og unge i alderen 6-17 år og hos voksne, der ligesom for nusinersen skal sammenholdes med det dokumenterede fald i en tilsvarende ubehandlet kontrolgruppe. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at risdiplam fortsat kan sidestilles med nusinersen. Der er derfor belæg for at udvide Medicinrådets anbefaling for risdiplam til den samme målpopulation, som foreslås for nusinersen.

Der er betydelig gavn af at kunne vælge mellem nusinersen og risdiplam i et samråd med patienten/familien for at finde den rigtige behandling til hver enkelt patient afhængig af eventuelle kontraindikationer og mulighed for compliance.



## Ligestillede lægemidler til forskellige patientpopulationer

### Børn med SMA type 1 og præsymptomatiske spædbørn

Denne patientgruppe er som udgangspunkt omfattet af Medicinrådets tidligere anbefalinger for nusinersen, OA og risdiplam.

Fagudvalget vurderer, at nusinersen, OA og risdiplam som udgangspunkt er at betragte som ligestillede til initial behandling 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 OA kun godkendt af EMA til patienter med op til 3 SMN2-kopier, og risdiplam er i øjeblikket ikke godkendt til behandling af børn under 2 måneder.

Fagudvalget vurderer, at nogle familier til præsymptomatiske spædbørn eller små børn med SMA 1 vil foretrække éngangsbehandling med OA 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 adhærens til behandlingen være af betydning for valget af behandling. Fagudvalget vurderer dog, at minimum 70 % vil kunne starte med det af de tre lægemidler, der bliver 1. valg i en lægemiddelrekommandation.

**Tabel 1.1. Ligestillede lægemidler til børn med SMA type 1 og præsymptomatiske spædbørn**

Anbefaling	Lægemidler
Anvend som ligestillede 1. valg til min.70 % af nye patienter.	Nusinersen Onasemnogene abeparvovec* Risdiplam#

\*Forudsat, at patienten ikke vejer over 13,5 kg og har højst 3 SMN2-kopier.

#For børn under 2 måneder er anbefalingen af risdiplam med forbehold for, at risdiplam har fået positiv opinion fra EMA til denne aldersgruppe.

%-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

### Børn med SMA type 2 og 3 under 6 år

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

For børn med SMA type 2 og 3 under 6 år vurderer fagudvalget, at minimum 80 % af patienterne kan opstartes i behandling med enten risdiplam eller nusinersen afhængig af, hvilket af dem der bliver 1. valg i en lægemiddelrekommandation. 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 1.2. Ligestillede lægemidler til børn med SMA type 2 og 3 < 6 år**

Anbefaling	Lægemidler
Anvend som ligestillede 1. valg til min 80 % af nye (tidligere ubehandlede) patienter.	Nusinersen* Risdiplam

\*Forudsat, at den intratekale injektion er sikker, teknisk mulig og ikke kontraindiceret.  
%-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

### **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 vil, på baggrund af den nye evidensgennemgang og nyt pristilbud, vurdere, om de to lægemidler skal anbefales til denne patientgruppe i en lægemiddelrekommandation.

For børn og voksne med SMA type 2 og 3 vurderer fagudvalget, at minimum 80 % af patienterne, forudsat at de bliver tilbudt behandling, kan opstartes i behandling med enten risdiplam eller nusinersen, afhængig af hvilket af dem der bliver 1. valg i en lægemiddelrekommandation. 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 1.3. Ligestillede lægemidler til børn og unge med SMA type 2 og 3 (6-17 år)**

Anbefaling	Lægemidler
Anvend som ligestillede 1. valg til min 80 % af tidligere ubehandlede patienter, forudsat at lægemidlerne anbefales til denne patientgruppe i en lægemiddelrekommandation .	Nusinersen* Risdiplam

\*Forudsat, at den intratekale injektion er sikker, teknisk mulig og ikke kontraindiceret.  
%-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

### **Voksne ( $\geq 18$ år) med SMA type 2 og 3**

Denne patientgruppe er ikke omfattet af Medicinrådets tidligere anbefalinger for nusinersen og risdiplam. Medicinrådet vil, på baggrund af den nye evidensgennemgang og nyt pristilbud, vurdere, om de to lægemidler skal anbefales til denne patientgruppe i en lægemiddelrekommandation.

For børn og voksne med SMA type 2 og 3 vurderer fagudvalget, at minimum 80 % af patienterne, forudsat at de bliver tilbudt behandling, kan opstartes i behandling med enten risdiplam eller nusinersen, afhængig af hvilket af dem der bliver 1. valg i en lægemiddelrekommandation. 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. Risdiplom kan fx være uhensigtsmæssigt, hvis patienter i forvejen har kendte complianceproblemer.

**Tabel 1.4. Ligestillede lægemidler til SMA type 2 og 3: voksne ( $\geq 18$  år)**

Anbefaling	Lægemidler
Anvend som ligestillede 1. valg til min 80 % af tidligere ubehandlede patienter, forudsat at lægemidlerne anbefales til denne patientgruppe i en lægemiddelrekommandation.	Nusinersen* Risdiplom

\*Forudsat, at den intratekale injektion er sikker, teknisk mulig og ikke kontraindiceret. %-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

### 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

Forudsat, at lægemidlerne bliver tilbudt til denne patientgruppe.

- 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 år)

Forudsat, at lægemidlerne bliver tilbudt til denne patientgruppe.

- 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 1.5. Muligheder for skift**

Skift fra:	Skift til:	OA	Nusinersen	Risdiplam
OA		-	Kombinationsbehandling er ikke indiceret (se afsnit 6.3)	Kombinationsbehandling er ikke indiceret (se afsnit 6.3)
Nusinersen		Ikke klinisk aktuelt	-	Ved unacceptable bivirkninger (se afsnit 5.2.2) 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 1.6 viser, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.



**Tabel 1.6. Monitorering af effekt og bivirkninger for patienter i sygdomsmodificerende behandling for spinal muskelatrofi (SMA)**

Monitorering af effekt	Monitorering bivirkninger/opfølgning
<p><b>Motorisk funktion</b></p> <p>Test inden behandling og hver 6. mdr. herefter. Voksne en gang om året.</p> <p>Testredskab er afhængig 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><b>Klinisk vurdering</b></p> <p>Kontrol med kontaktlæge hver 6. mdr. (voksne en gang om året) med angivelse af:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◦ almen status</li><li>◦ respirationsstøtte</li><li>◦ ernæringsstatus og evt. sonde</li><li>◦ compliance til behandling ved nusinersen el. risdiplam</li><li>◦ ved nusinersen hovedomfang hver 6. mdr. indtil barnet er 2 år</li><li>◦ blodprøvekontrol (almene bp, lever/nyretal).</li></ul> <p><b>Tilknytning ortopædkirurg</b></p> <p>Årlig kontrol.</p> <p><b>Tilknytning øvrige specialer</b></p> <p>Efter behov kan tilknyttes lungespecialist, diætist, rykirurg, kardiolog, mm.</p> <p><b>Respirationsstatus</b></p> <p>Tilknytning til respirationscenter, der vurderer behov for polysomnografi.</p> <p>Effekt mål: brug af NIV.</p> <p><b>Konferering i netværk</b></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 6.3 1.7 nedenfor viser fagudvalgets forslag til STOP-kriterier ved tegn på manglende effekt af behandlingen.



**Tabel 1.7. STOP-kriterier ved tegn på manglede effekt af behandlingen**

Population	STOP-kriterier
<b>SMA type 1</b>	Forværring af symptomer uden tegn på stabilisering vurderet efter 6 måneder og efterfølgende hver 6. måned. Fx fald i CHOP-INTEND > 4 point.
<b>SMA type 2 og 3</b>	
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 SaO2 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 6.3, der viser det ubehandlede forløb i forskellige alders- og funktionsgrupper. Endelig er der også patienter, der falder i HFMSE-score på trods af behandling (Mueller-Felber 2020).

Hos den enkelte patient kan det derfor være vanskeligt at afgøre, om et fald i funktionsniveau skyldes, at medicinen ikke længere virker, eller om funktionstabet 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 opholder stabil effekt på den ene, men falder på den anden, skal fortsat behandling diskuteres i det kliniske ekspertpanel.



**Tabel 1.8. 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	<b>1,86 (0,70; 3,02)*</b>	NA
5-7 år	<b>-1,39 (-1,71; -1,07)*</b>	-1,67 (-7,44; 4,10)	NA	0,50 (-0,46; 1,46)	0,00 (NA)#
8-14 år (5-13 år)		<b>-3,77 (-5,21; -2,33)*</b>	NA	<b>-2,58 (-3,60; -1,56)*</b>	-0,40 (-1,31; 0,51)
15-19 år	<b>-0,26 (-0,51; -0,01)*</b>	-0,30 (-2,27; 1,67)	NA	-0,71 (-2,69; 1,27)	<b>-2,50 (-4,43; -0,57)*</b>
> 20 år	NA	<b>-1,74 (-3,11; -0,37)</b>	-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.



# Medicinrådets evidensgennemgang



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser .....</b>	<b>15</b>
<b>2.</b>	<b>Baggrund .....</b>	<b>16</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>16</b>
3.1	Spinal muskelatrofi .....	16
3.2	Behandling af spinal muskelatrofi.....	17
3.3	Lægemidlerne .....	18
3.4	Vurdering i andre lande .....	19
<b>4.</b>	<b>Metoder .....</b>	<b>22</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>23</b>
5.1	Evidens for lægemidlernes effekt og sikkerhed .....	23
5.1.1	Nusinersen .....	23
5.1.2	Onasemnogene abeparvovec (OA) .....	72
5.1.3	Risdiplam.....	81
5.1.4	Samlet konklusion på det klinisk spørgsmål .....	85
5.2	Forskelle mellem lægemidlerne.....	88
5.2.1	Forskelle i effekt og bivirkninger.....	88
5.2.2	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidlerne .....	92
5.2.3	Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler .....	94
<b>6.</b>	<b>Øvrige forhold .....</b>	<b>96</b>
6.1	Opstart af behandling .....	96
6.2	Skift mellem lægemidlerne .....	98
6.3	Kombinationsbehandling .....	100
6.4	Monitorering af effekt og bivirkninger .....	100
6.5	Seponering.....	101
<b>7.</b>	<b>Klinisk sammenligningsgrundlag .....</b>	<b>103</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer.....</b>	<b>107</b>
<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>115</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog.....</b>	<b>116</b>
<b>11.</b>	<b>Bilag .....</b>	<b>117</b>
	Bilag 1: NICE og IQWiG's vurderinger .....	117
	Bilag 2: Søgestreng .....	122
	Bilag 3: Prismadiagrammer .....	126
	Bilag 4: Risiko for bias.....	127
	Bilag 5: Ubehandlede patienter .....	128



# 1. Begreber og forkortelser

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





## 2. Baggrund

Denne behandlingsvejledning er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende spinal muskelatrofi (SMA), fordi Medicinrådet den 1. september 2021 besluttede at udarbejde en behandlingsvejledning, da der nu er tre mulige lægemidler til behandling af SMA. Behandlingsvejledningen vil belyse:

1. Er der ny evidens for at ændre målpopulationen ift. Medicinrådets tidligere anbefalinger for lægemidler til SMA?
2. Hvilke lægemidler skal anvendes til hvilke patienter - hvornår kan to eller alle tre lægemidler ligestilles.

Herunder om nye studier eller data med længere opfølgningstid kan understøtte eller give anledning til at justere Medicinrådets tidligere vurderinger.

## 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 3.1) [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 muskeltrofi**

Type	Antal pt.	Nye pt. per år	Debut alder	Udviklingstrin (ubehandlet)	Overlevelse (ubehandlet)	SMN2-kopier <sup>5</sup>
0	-	-	Medfødt	Ingen	< 6 måneder	1
1	14 <sup>1</sup>	1-2 <sup>1,2</sup>	0-6 mdr.	Sidder aldrig	< 2 år	2-3
2	Ca. 90 <sup>2</sup>	Ca. 2 <sup>2</sup>	6-18 mdr.	Går aldrig	Fra 2 år til normal levetid <sup>3</sup>	3-4
3	Ca. 70 <sup>2</sup>	1-2 <sup>3</sup>	> 18 mdr.	Står og går, men bliver permanente kørestolsbrugere inden eller i voksenalder	Normal levetid	4
4	-	-	Voksenalder <sup>4</sup>	Går i voksenalrene	Normal levetid	4-5

1. Ifølge fagudvalget er der per 6. september 2022 14 børn med SMA type 1, der har været behandlet. I alt 30 børn med SMA 1, 2 og enkelte med type 3 har været initialt behandlet med enten nusinersen (24 børn), risdiplam (et barn) eller OA (5 børn, heraf nogle udenfor DK). Blandt disse er 5 børn efterfølgende skiftet fra nusinersen til risdiplam.

2. Baseret på oplysninger fra RehabiliteringsCenter for Muskelsvind, september 2022.

3. Ubehandlet er ca. 70 % i live ved 25-årsalderen [2].

4. Litteraturen oplyser forskellige aldersgrænser. 21 år ifølge Burr et al. 2020 [2]. 30-35 år ifølge EMA 2016 [1].

5. Kopiantallet kan variere indenfor de kliniske typer, men det angivne er det typiske billede.

De kliniske karakteristika i tabel 3.1 gælder for ubehandlede patienter. Indførsel af sygdomsmodificerende behandling har gjort, at der nu er patienter, der opnår motoriske milepæle, der ikke tidligere var mulige. F.eks. har nogle patienter med SMA type 1 opnået evnen til at sidde selv, og nogle patienter med SMA type 2 kan nu gå. Internationalt er man begyndt at klassificere patienter som 'non-sitters', 'sitters' og 'walkers'.

## 3.2 Behandling af spinal muskeltrofi

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 [2]. 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.

Fra årsskiftet til 2023 vil screening for SMA blive 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). Tidligere var præsymptomatisk behandling kun muligt hos søskende til børn med SMA, som er diagnosticeret præ- eller neonatalt.

### 3.3 Lægemidlerne

Tabel 3.2. viser en oversigt over de registrerede EMA-indikationer og dosering iht. de respektive produktresuméer for de lægemidler, som indgår i denne behandlingsvejledning, samt en kort opsummering af Medicinrådets tidligere vurdering og seneste anbefaling.

**Tabel 3.2. Lægemidler til behandling af SMA**

	Nusinersen	Onasemnogene abeparvovec (OA)	Risdiplam
<b>Registreret indikation EMA iht. produkt-resumé</b>	Behandling af patienter med 5q spinal muskelatrofi	Behandling af patienter med 5q spinal muskelatrofi og bi-allelic mutation i SMN1-genet og klinisk diagnosticeret SMA type 1 eller op til 3 kopier af SMN2-genet	Behandling af 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos patienter med alder over 2 måneder <sup>#</sup> , som har den kliniske diagnose SMA type 1, type 2 eller type 3 eller 1-4 SMN2-kopier
<b>Dosering iht. produkt-resumé</b>	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
<b>Medicinrådets tidligere vurdering</b>	Præsymptomatiske spædbørn: <i>Vigtig klinisk merværdi.</i>  SMA type 1: <i>Vigtig klinisk merværdi.</i>  SMA type 2: <i>Lille klinisk merværdi. Indikation om større klinisk merværdi jo tidligere start af behandling-</i>  SMA type 3: <i>Ikke-dokumenterbar klinisk merværdi.</i>	Præsymptomatiske spædbørn: <i>Ligeværdigt med nusinersen.</i>  SMA type 1: <i>Ligeværdigt med nusinersen.</i>  SMA type 2 og 3: <i>Ingen data.</i>	Præsymptomatiske spædbørn: <i>Ingen data.</i>  SMA type 1: <i>Ligeværdigt med nusinersen.</i>  SMA type 2 og 3: <i>Ligeværdigt med nusinersen.</i>  <i>Effekt ved alder &lt; 6 år, men ingen forskel fra placebo i aldersgruppen 6-25 år.</i>



	Nusinersen	Onasemnogene abeparvovec (OA)	Risdiplam
<b>Medicinrådets anbefalinger</b>	Præsymptomatiske spædbørn	Præsymptomatiske spædbørn	-
	SMA type 1*	SMA type 1 (alder < 6 mdr.)*	SMA type 1*
	SMA type 2 (debutalder max 24 mdr. og max 4 års sygdomsvarighed)	-	SMA type 2 og 3 (alder < 6 år)
	<a href="#">Link til anbefaling</a>	<a href="#">Link til anbefaling</a>	<a href="#">Link til anbefaling</a>
	<i>Oktober 2020 (nyeste)</i>	<i>Maj 2021</i>	<i>Oktober 2021</i>

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

# EMA behandler i øjeblikket en indikationsudvidelse for risdiplam til børn under 2 måneder.

### 3.4 Vurdering i andre lande

I de øvrige europæiske lande, herunder Norge og Sverige, anbefales nusinersen og risdiplam til børn og unge under 18 år. I flertallet af lande, herunder England (NICE) og Tyskland (IQWiG), anbefales de to lægemidler også til voksne. Onasemnogene abeparvovec (OA) er i praksis kun godkendt af EMA til de yngste børn, og der er derfor mindre variation imellem de forskellige landes vurderinger. Nogle lande anbefaler dog kun OA til børn, der er under 6 måneder gamle, mens andre lande anbefaler det til børn op til 12 måneder eller vægt på 13 eller 21 kg.

Medicinrådet har, på opfordring fra Danske Patienter, undersøgt, hvilke data der ligger til grund for eventuelle forskelle i de faglige vurderinger af lægemidlerne mellem NICE, IQWiG og Medicinrådet. Spørgsmål er opstået, fordi Medicinrådet ikke anbefaler nusinersen og risdiplam til større børn og voksne med SMA type 2 og 3 (se Tabel 3.3.), da Medicinrådet har vurderet, at effekten ikke er tilstrækkeligt dokumenteret hos større børn og voksne, og i lyset heraf er prisen urimelig høj.

Tabel 3.3 viser en kort opsummering af de to institutters vurderinger. En uddybende gennemgang kan ses i bilag 1.

**Tabel 3.3. Oversigt over vurderinger i NICE og IQWiG**

	Metode og evidensvurdering	Nusinersen	Onasemnogene abeparvovec	Risdiplam
<b>NICE</b>	<p>Omkostninger per QALY vurderes ift. en tærskelværdi (interval), der definerer, hvad NHS accepterer at betale for lægemidler.</p> <p>De tre lægemidler til SMA er hver især vurderet ift. placebo/<i>best supportive care</i>. Lægemidlerne er ikke sammenlignet indbyrdes.</p> <p>NICE har ikke specifikt forholdt sig til de publicerede subgruppedata for alder og sygdomsvarighed fra de randomiserede studier af nusinersen (CHERISH) og risdiplam (SUNFISH).</p>	<p>Særlig aftale (<i>Managed access agreement</i>), der omfatter start og stop-kriterier og gælder i en 5-årig periode, hvor der samtidig indsamles mere evidens for effekt. Nusinersen tilbydes til patienter med SMA type 1, 2 og 3, som ikke er i permanent ventilationsbehandling.</p> <p>For SMA type 3 lagde NICE bl.a. vægt på data for patienter med gangfunktion (6MWT) fra et ukontrolleret opfølgingsstudie af Darras et al 2019 [4].</p> <p>I 2021 blev anbefalingen udvidet til at omfatte patienter med SMA type 3 med mistet gangfunktion. NICE lagde bl.a. vægt på data fra et nyt real-world studie af Maggi et al. fra 2020 [5].</p>	<p>Anbefalet til børn under 6 måneder med SMA type 1, som ikke er i permanent ventilationsbehandling mere end 16 timer/døgn eller har tracheostomi.</p> <p>Børn med SMA type 1 mellem 7-12 måneder, hvor et multidisciplinært team har besluttet, at barnet skal tilbydes behandling efter nærmere bestemte kriterier. Der skal være mindst 70 % chance for at opnå evne til at sidde uden støtte med behandling.</p>	<p>Særlig aftale (<i>Managed access agreement</i>), hvor risdiplam tilbydes til patienter ældre end 2 måneder med SMA type 1, 2 og 3 samt præsymptomatiske med 1-4 SMN2-kopier.</p> <p>Patienterne må ikke være i permanent ventilationsbehandling.</p> <p>Aftalen omfatter start- og stop-kriterier (samme som for nusinersen).</p> <p>Virksomheden skal fremsende yderligere data inden marts 2024, der kan adressere usikkerheder i evidensgrundlaget og den sundhedsøkonomiske model. Herunder usikkerheder om langtidseffekt.</p> <p>NICE vil genoptage vurderingen af risdiplam, når data fra SUNFISH er publiceret.</p>
<b>IQWiG</b>	<p>Den kliniske effekt vurderes så vidt muligt ift. anden relevant lægemiddelbehandling (fx risdiplam vs. nusinersen). Alternativt placebo/<i>best supportive care</i>.</p> <p>Den kliniske merværdi kategoriseres i kategorier (stor, betydelig, lille,</p>	<p>SMA type 1: Holdepunkter for en stor merværdi.</p> <p>SMA type 2: Forskelligt angivet (ikke påvist/betragtelig merværdi). Ikke opdelt vurderingen efter sygdomsvarighed, da de vurderer, at begrundelsen for at inddele</p>	<p>OA blev i 2020 optaget direkte på listen over Orphan-drugs. IQWiG har efterfølgende vurderet OA i 2021, fordi salget de første 6 måneder oversteg grænsen for Orphan-drugs. Refusion er betinget af, at patienterne indgår i et studie, hvor OA sammenlignes med</p>	<p>SMA type 1 og præsymptomatiske med op til 4 SMN2-kopier: Tegn på en ikke-kvantificerbar merværdi i sammenligning med nusinersen.</p> <p>SMA type 2: Ikke påvist merværdi ift. nusinersen.</p>

Metode og evidensvurdering	Nusinersen	Onasemnogene abeparvovec	Risdiplam
ikke kvantificerbar, ikke påvist eller negativ).	patienterne i de anvendte tertiler er uklar.	nusinersen. Studiet forventes at inkludere op til 500 børn.	SMA type 3 og præsymptomatiske spædbørn med 4 SMN2-kopier. Ikke påvist merværdi i sammenligning med nusinersen eller BSC efter klinikerens valg.
Orphan-drugs refunderes som udgangspunkt uden forudgående vurdering i IQWiG, medmindre salget overstiger en vis grænse.	SMA type 3 og 4: Ikke påvist en merværdi.  Præsymptomatiske: Tegn på en ikke-kvantificerbar merværdi	SMA type 1: Ingen påvist merværdi ( <i>ein Zusatznutzen nicht belegt</i> ) af OA sammenlignet med nusinersen.  SMA type 2 og 3: Ikke vurderet (ingen data).  Præsymptomatiske spædbørn: Ingen påvist merværdi ( <i>ein Zusatznutzen nicht belegt</i> ) ift. nusinersen.	For SMA type 3 lægger IQWiG bl.a. vægt på, at data for RULM oversteg grænsen for klinisk relevans (Hedge's $g > 0,2$ ).  Opdelingen i type 2 og 3 resulterede i så små aldersgrupper, at en analyse heraf ikke var egnet.

## 4. Metoder

Behandlingsvejledningen belyser de kliniske spørgsmål, der indgår i den [protokol](#), som Medicinrådet har godkendt den 15. december 2021, og følger Medicinrådets [Metodehåndbog for vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde, version 1.1.](#)

De kliniske spørgsmål tager udgangspunkt i Medicinrådets tidligere vurderinger af onasemnogene abeparvovec, nusinersen og risdiplam og de godkendte indikationsområder for de enkelte lægemidler. På denne baggrund er der foretaget en systematisk litteratursøgning efter nye kliniske studier, der kan belyse de kliniske spørgsmål. Litteratursøgningen er gennemført for perioden 1. januar 2020 til 27. april 2022 (se bilag 2). Heruover har Medicinrådet indhentet bidrag fra de virksomheder, der markedsfører lægemidlerne.

De kliniske spørgsmål belyses ud fra følgende hierarki for evidens, som er defineret i protokollen:

- Systematisk udførte meta-analyser af randomiserede placebokontrollerede studier
  - Randomiserede placebokontrollerede studier
    - Kontrollerede studier (fx statistisk sammenligning med en ubehandlet historisk kontrolgruppe, som er matchet på relevante baselinekarakteristika
      - Observationelle studier (uden kontrolgruppe) sammenlignet med data fra observationelle studier af ubehandlede patienter (naiv sammenligning).

### 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.

Alle referencer blev screenet på titel/abstractniveauer af to personer fra Medicinrådets sekretariat uafhængigt af hinanden. Konlikter blev løst ved konsensus mellem de to. Mindst en tredjedel af artiklerne var conferenceabstracts, hvor der var begrænset information om data. I disse tilfælde undersøgte sekretariatet, om der forelå yderligere data i en offentliggjort poster eller kongrespræsentation. I nogle tilfælde har

virksomheden også fremsendt dette. Fuldtekstartikler og evt. poster/kongrespræsentationer blev diskuteret med medlemmerne i fagudvalget, hvorpå der blev taget stilling til, hvilke der opfyldte inklusionskriterierne og dermed indgår i behandlingsvejledningen.

Data fra artiklerne blev hhv. ekstraheret og dobbelttjekket af to personer fra Medicinrådets sekretariat.

## 5. Resultater

I de følgende afsnit indledes med en kort opsummering af Medicinrådets tidligere vurdering. Herefter følger en gennemgang af de studiedata, der er fundet i den nye litteratursøgning.

### 5.1 Evidens for lægemidlernes effekt og sikkerhed

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

#### 5.1.1 Nusinersen

##### **Opsummering af Medicinrådets tidligere vurderinger af nusinersen**

**2017:** Medicinrådets 1. vurdering i 2017 blev baseret på interimdata fra to, foreløbigt upublicerede, RCT. Data fremgik af EMA's assessment report og oplysninger fra ansøger. Det var ENDEAR-studiet af børn med SMA type 1 (alder < 7 måneder) [6] og CHERISH-studiet af med børn med SMA type 2 (alder 2-9 år) [7]. Begge studier er blevet publiceret efterfølgende. Herudover indgik interimdata fra NURTURE-studiet af præsymptomatiske spædbørn [8] og fase 1/2 data for patienter med SMA type 3 fra EMA's assessment report.

Nusinersen blev dog ikke anbefalet til patienter med SMA type 2 og 3, da Medicinrådet vurderede, at nusinersen havde en lille klinisk merværdi hos patienter med SMA type 2 og en ikke-dokumenterbar merværdi ved SMA type 3. Samtidig var prisen urimelig høj.

**2018:** På baggrund af subgruppedata for alder og sygdomsvarighed fra den fuldt publiceret artikel af CHERISH i februar 2018 vurderede Medicinrådet, at disse data indikerede en større klinisk merværdi ved tidlig vs. senere indsættende behandling. Det førte til en anbefaling af nusinersen til børn med SMA type 2 med symptomdebut senest ved alder 24 måneder og maks. 48 måneder (4 års) sygdomsvarighed (i praksis ikke ældre end 6 år).

**2020:** I marts 2020 foretog fagudvalget en søgning efter nye real-world studier med det formål at undersøge effekten af nusinersen hos større børn og voksne med SMA type 2 og 3 (alder > 6 år). Denne søgning resulterede kun i få nye studier, hvoraf de fleste var upublicerede studier med få patienter, uden kontrolgruppe og med kort opfølgningstid



(10-14 måneder). Et flertal i fagudvalget vurderede, at de indsamlede data var tilstrækkelig baggrund for en indstilling til Medicinrådet om at revurdere den tidligere anbefaling for nusinersen til også at gælde større børn og voksne med SMA type 2 og 3. Fagudvalget lagde herunder vægt på, at der i studierne var større børn og voksne, der opnåede en betydelig forbedring eller stabilisering, samt at resultaterne fra real-world studier i forskellige lande pegede i samme retning. Medicinrådet konkluderede dog, at der ikke var evidens for at udvide anbefalingen til en større patientgruppe, da det ikke var muligt at identificere en afgrænset patientpopulation med effekt af behandlingen.

#### **Ny litteratur for nusinersen**

I den systematiske litteratursøgning blev der identificeret tre systematiske reviews af nusinersen (se tabel 5.1) og 33 nye primære studier af nusinersen (se tabel 5.2-5.7). Heraf 5 artikler, hvor data for nusinersen sammenlignes med en ubehandlet historisk kontrolgruppe (se tabel 5.4). I et studie fungerer patienterne som deres egen kontrol. De øvrige studier måler ændringer ift. baseline.

De fundne systematiske reviews og primære studier fremgår af oversigten nedenfor.

**Tabel 5.1. Oversigt over nye systematiske reviews af nusinersen**

Reference	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Opfølgningstid	Vigtigste fund	Kommentar
Albrechtsen 2020 [9] <i>Sidste søgning: Nov 2019</i>	Børn med SMA type 1, 2 og 3 og præsymptomatiske spædbørn	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	OS uden permanent ventilationsbehov (<16 t/døgn), Motoriske milepæle, CHOP-INTEND, HFMSE, RULM, 6MWT	Ikke specificeret	Identificerer ét nyt studie (de endelige resultater fra NURTURE af præsymptomatiske børn [8])	Studiet er i forvejen kendt. Bidrager ikke med yderligere.
Coratti 2021 [10] <i>Sidste søgning: Jan 2021</i>	Børn og voksne med SMA type 2 og 3	Nusinersen	Historisk ubehandlet kontrolgruppe (opdelt i børn og voksne)	HFMSE, RULM, 6MWT	ikke specificeret	Identificerer 8 nye studier af nusinersen, (samt 2 studier af ubehandlede patienter der kan anvendes som historisk kontrol)	Data for børn og unge ikke opdelt i alderssubgrupper.
Gavriilaki 2022 [11] <i>Sidste søgning: April 2021</i>	Unge og voksne > 12 år med SMA	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	HFMSE, RULM, 6MWT, SAE	Min. 6 mdr.	Identificerer 2 nye studier af nusinersen (indgår også i Coratti 2021 [10])	Estimerer baseret på få studier, og ikke opgjort som defineret i Medicinrådets protokol.

**Tabel 5.2** Oversigt over nye ukontrollerede studier af nusinersen for præsymptomatiske børn

Reference	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Opfølgningstid	Vigtigste fund	Kommentar
De Vivo 2019 [8] <i>publiceret</i>	25 Præsymptomatiske børn) med 2-3 SMN2-kopier	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	Overlevelse, motoriske milepæle	34 mdr.	Alle i live uden permanent ventilationsbehov. Alle kan sidde uden støtte. 88 % kan gå uden støtte.	Bekræfter en markant klinisk effekt hos præsymptomatiske børn med data op til 34 måneder.

⌘ Identificeret via det systematiske review af Albrechtsen 2020.

**Tabel 5.3** Oversigt over nye ukontrollerede studier af nusinersen for børn med SMA type 1

Reference	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Opfølgningstid	Vigtigste fund	Kommentar
Castro 2020 [12] ENDEAR/SHINE <i>abstract</i>	82 børn med SMA type 1	Nusinersen	Sham-kontrol efterfulgt af nusinersen	CHOP-INTEND, motoriske milepæle	4,2 år (1538 dage)	37/60 kan sidde uden støtte, et barn kan gå uden støtte.	Flere børn med SMA type 1 opnår motoriske milepæle efter længere tids behandling.
Finkel 2020 [13] <i>abstract</i>	58 børn med SMA type 1	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	CHOP-INTEND	2,9 år	Ændring CHOP-INTEND: Alder < 5,5 mdr. 19,8 point Alder 5,5-8 mdr. 13,1 point Alder 14-23 mdr. 5,1 point	Bekræfter værdien af tidlig indsættende behandling.

Reference	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Opfølgningstid	Vigtigste fund	Kommentar
De Holanda Mendonça 2021 [14] <i>publiceret</i>	21 børn med SMA type 1	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	CHOP-INTEND, motoriske milepæle	2 år	Statistisk signifikant sammenhæng mellem effekt og hhv. sygdomsvarighed og behov for ventilationsstøtte ved baseline. Ingen sammenhæng med alder ved symptomdebut eller antal SMN2-kopier	Bekræfter værdien af tidlig indsættende behandling. Antal SMN2-kopier ikke betydning for effekt.
De Lucia 2020 [15] <i>abstract</i>	23 børn med SMA type 1	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	Død, permanent ventilationsbehov, motoriske milepæle	18 mdr.	Alle i live uden permanent ventilationsstøtte. 48 % fik behov for ikke permanent ventilationsstøtte. 43 % kan sidde uden støtte. Ingen kan gå.	Bekræfter som udgangspunkt resultater fra RCT.
Lavie 2021 og 2022 [16,17] <i>publiceret</i>	20 patienter med SMA type 1	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	Overlevelse, ventilationsbehov	2-3 år	10 ud af 12 patienter i permanent ventilationsbehandling var i live efter 2 år.	Ikke sammenholdt med naturhistoriske data.
Modrzejewska 2021 [18] <i>publiceret</i>	26 børn med SMA type 1	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	CHOP-INTEND	18-26 mdr.	Bedre respons ved kort sygdomsvarighed og høj CHOP-INTEND ved baseline.	Bekræfter værdien af tidlig indsættende behandling og sammenhæng med høj funktionsscore ved baseline.

Reference	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Opfølgningstid	Vigtigste fund	Kommentar
Pane 2021 [19] <i>publiceret</i>	68 børn med SMA type 1	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	CHOP-INTEND, motoriske milepæle	24 mdr.	Ændring i CHOP-INTEND: alder < 210 dage og < 2 år: > 4 point og signifikant  alder 2-4 år: < 4 point og signifikant  alder 5-11 år: NS	Bekræfter værdien af tidlig indsættende behandling.

**Table 5.4. Oversigt over nye studier af nusinersen for børn, unge og voksne med (primært) SMA type 2 og 3 i sammenligning med en ubehandlet historisk kontrolgruppe**

Reference	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Opfølgningstid	Resultater			Kommentar
						< 6 år	6-17 år	≥ 18 år	
AlRuthia 2021 [20] <i>publiceret</i>	36 børn og voksne med SMA 1, 2 og 3	Nusinersen	Ubehandlede	EQ-5D-3L	Min. 1 år	PedsQL Ingen signifikant ændring ift. ubehandlede i den samlede population.			Ikke opdelt på SMA typer eller aldersgrupper, men ingen effekt på livskvalitet i den samlede gruppe.

Reference	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Opfølgningstid	Resultater			Kommentar
						< 6 år	6-17 år	≥ 18 år	
Coratti 2021 [21]* <i>publiceret</i>	77 børn og unge med SMA type 2	Nusinersen	Ubehandlede	HFMSE, RULM	12 mdr.	HFMSE 3,6 point ift. ubehandlede.  RULM 2,7 point ift. ubehandlede.	5-13 år: HFMSE 2,4 point ift. ubehandlede.  RULM 2,1 point ift. ubehandlede.  ≥ 14 år: HFMSE 0,76 point RULM 1,8 point ift. ubehandlede.	Ikke inkluderet i studiet.	Signifikant og klinisk relevant forskel fra kontrolgruppen ved alder op til 6 år for både HFMSE og RULM.  For de 5-13-årige ses stigning i RULM på 2,1 point, hvilket overstiger Medicinrådets grænse for MKRF.  Ikke signifikant forskel for aldersgruppen 14-17 år, som kun bestod af 4 patienter.

Reference	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Opfølgningstid	Resultater			Kommentar
						< 6 år	6-17 år	≥ 18 år	
Mendonça 2021 [22]* <i>publiceret</i>	67 børn og unge med SMA type 2 og 3.  Gennemsnitsalder i behandlingsarm 10,6 år ( <b>SD 10,3</b> )  Gennemsnitsalder i kontrolarm 10,2 år ( <b>SD 5,6</b> )	Nusinersen (n=30)	Ubehandlede (n=37)	HFMSE	24 mdr.	Resultater ikke opgjort på alderssubgrupper.  For SMA type 2 ses signifikant stigning i HFMSE på 7,9 point ift. ubehandlet kontrolgruppe.  For SMA type 3 ses signifikant stigning i HFMSE på 3,6 point ift. ubehandlet kontrolgruppe.			Signifikante stigninger i HFMSE for børn og unge med SMA type 2 og 3, som overstiger Medicinrådets grænse for MKRF.  Kontrolgruppen er ikke sammenlignelig mht. antal med svær skoliose eller artrodese. Der er forskel i spredningen i alderen mellem de to grupper.

Reference	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Opfølgningstid	Resultater			Kommentar
						< 6 år	6-17 år	≥ 18 år	
Pera 2021 [23]* <i>publiceret</i>	144 børn (77) og voksne (67) med SMA type 3	Nusinersen	Ubehandlede	HFMSE, (RULM og 6MWT ikke opgjort på alder og kun ift. baseline)	12 måneder	HFMSE 1,9 point (NS) ift. ubehandlede.	5-7 år: HFMSE 0,2 point (NS) 8-14 år HFMSE 3,0 point (signifikant) ift. ubehandlede. 15-19 år: HFMSE 2,5 point (signifikant ift. ubehandlede).	>20 år: HFMSE 2,7 point (signifikant) ift. ubehandlede (NS ift. baseline). RULM og 6MWT NS ift. baseline.	Ikke signifikant forskel for aldersgrupperne < 6 år og 5-7 år.  Signifikant stigning i HFMSE i aldersgruppen 8-14 år, som tangerer Medicinrådets grænse for MKRF.  Signifikant stigning i HFMSE for hhv. aldersgruppen 15-19 år og >20 år, som ikke overstiger Medicinrådets grænse for MKRF på 3 point.
Vázquez-Costa 2021 <i>abstrakt</i> [24] Vázquez-Costa 2022 [25] <i>publiceret</i>	79 voksne med SMA type 2 og 3	nusinersen	Ubehandlede	HFMSE, RULM	16 mdr.	Ikke inkluderet i studiet.	Ikke inkluderet i studiet.	HFMSE 1 point (signifikant) RULM 1,5 point (signifikant) ift. ubehandlede.	Forskel signifikant, men ikke klinisk relevant ift. Medicinrådets grænse (HFMSE 3 point, RULM 2 point).

\*Indgår i det systematiske review af Coratti 2021.



**Tabel 5.5. Oversigt over nye ukontrollerede studier af nusinersen for børn og unge med (primært) SMA type 2 og 3**

Reference	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Opfølgningstid	Vigtigste fund		Kommentar
Aldersgruppe						< 6 år	6-17 år	
Audic 2020 [26] <i>publiceret</i>	123 børn og unge med SMA type 1 og 2 opgjort på alder	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	MFM20 / 32	Min. 1 år	MFM20 7 point ift. baseline.	MFM32 3 point ift. baseline (NS). Signifikant stigning i MFM D3 på 6 point ift. baseline.	Ikke signifikant stigning på 3 point i MFM32 total score. Signifikant stigning på 6 point i MFM D3 ift. baseline blandt 6-17-årige med SMA type 2.
Carrera 2021 [27] <i>abstract</i>	22 børn og unge med SMA 1, 2 og 3	Nusinersen	Patienten er sin egen kontrol	HFMSE, RULM	16 mdr. før og efter	HFMSE 3,7 point RULM 2,3 point ift. før-periode.	HFMSE 3,5 point ift. før-periode RULM: NA.	Stigning på 3,5 point i HFMSE blandt 6-17-årige med SMA type 2 og 3. Upublicerede abstractdata uden statistisk analyse.
Chiriboga 2020 [28] (Niguidula 2021) [29] CHERISH/SHINE <i>abstracts</i>	123 børn med SMA type 2	Nusinersen	Sham-kontrol efterfulgt af nusinersen	HFMSE, RULM	4,5 år (1650 dage)	Ikke opdelt på aldersgrupper.	Ikke opdelt på aldersgrupper.	Abstractdata. Ikke opdelt på alderssubgrupper.

Reference	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Opfølgningstid	Vigtigste fund		Kommentar
Aldersgruppe						< 6 år	6-17 år	
Gómez-Garcia 2021 [30] <i>publiceret</i>	16 børn med SMA type 2	Nusinersen	Ingen (ubehandlede kun respiratoriske parametre)	MFM-32	14 mdr.	MFM20 5 point ift. baseline (NS).	MFM32 9 point ift. baseline (NS) (median 4 point).	Stigning i MFM32 på 9 point ift. baseline, men resultater er ikke signifikante pga. få patienter.
Johnson 2020 [31] <i>abstract (CHERISH)</i>	142 børn med SMA type 2	Nusinersen	Sham-kontrol	PedsQL	15 mdr.	Ikke opdelt på aldersgrupper.	Ikke opdelt på aldersgrupper.	Abstract med livskvalitetsdata ikke opgjort på aldersgrupper.
Mueller-Felber 2020 [32] <i>CHERISH/SHINE abstract</i>	110 børn med SMA type 2	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	HFMSE, RULM	1,9 år (Dag 690) og 2,5 år (dag 930)	2-3,5 år: dag 690 HFMSE 8,9 point RULM 8,0 point. Dag 930 8,2 point.  3,5-5 år dag 690 HFMSE 3,1 point RULM 3,6 point.  HFMSE dag 930 3,2 point ift. baseline.	5-9,5 år: HFMSE dag 690: -2,1 point, RULM 0,5 point .  HFMSE dag 930: -2,5 point ift. baseline.	Fald i HFMSE på -2,5 ift. baseline i nusinersenbehandlet gruppe, hvor 1. dosis nusinersen blev givet i alder 5-9,5 år.

Reference	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Opfølgningstid	Vigtigste fund		Kommentar
Aldersgruppe						< 6 år	6-17 år	
Pane 2022 [33] <i>publiceret</i>	111 børn og voksne med SMA type 2 og 3 (her kun angivet data for børn)	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	HFMSE, RULM	24 mdr.	HFMSE signifikant stigning ift. baseline hos både type 2 5,1 point og type 3, 7,0 point.  RULM ikke anvendt.	HFMSE og RULM (NS) ift. baseline.	Ingen statistisk signifikante ændringer i HFSME og RULM ift. baseline hos børn over 5 år efter 24 mdrs. opfølgning.
Tulinius 2021 [34] <i>CS2/CS12/SHINE abstract</i>	28 børn og unge med SMA type 2 og 3	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	HFMSE (6MWT)	5,5 år (2010 dage)	Alder 2-16 år: Data ikke opdelt på aldersgrupper.  SMA type 2: stigning 9,6 point i HFMSE dag 2010 ift. baseline  SMA type 3: fald på -0,2 point i HFMSE dag 2010 ift. baseline		Gennemsnitlig årlig stigning i SMA type 2 på 1,7 point og fald i SMA type 3 på -0,2 point. Ikke selvstændige data for børn over 6 år.

**Table 5.6. Oversigt over nye ukontrollerede studier af nusinersen for voksne med SMA type 2 og 3**

Reference	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Opfølgningstid	Vigtigste fund	Kommentar
Bonanno 2022 [35] <i>publiceret</i>	78 voksne	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	INQol	14 mdr.	Signifikant stigning i INQol på 5,2 point	Retrospektivt studie med ufuldstændig rapportering. Kun 30 af 78 adspurgt efter 14 mdr.
De Wel 2020 [36]* <i>publiceret</i>	48 voksne med SMA type 2, 3 og 4	Nusinersen (n=16)	Ingen (Ændring fra baseline da ubehandlet gruppe ikke sammenlignelig)	HFMSE, RULM, 6MWT, SF-36	14 mdr.	HFMSE 2,1 point (NS) RULM 1,1 point (NS) 6MWT 7 meter (NS) ift. baseline (NS)	Ikke signifikante stigninger i HFMSE og RULM og på 6MWT hos voksne patienter.
Duong 2021 [37]* <i>publiceret</i>	42 voksne med SMA type 2 og 3	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	HFMSE, RULM, 6MWT	12,5 mdr. i gennemsnit omregnet til 1 års rate	HFMSE 0,86 point (NS) RULM 0,11point (NS) 6MWT 3,3 meter (NS) ift. Baseline Ingen forskel mellem typer eller funktion.	Ikke signifikante stigninger i HFMSE og RULM hos voksne patienter.
Elsheikh 2021a [38] <i>publiceret</i>	13 voksne med SMA type 3 og gangfunktion	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	HFMSE, 6MWT	14 mdr.	HFMSE 2,6 point (signifikant) 6MWT 15,9 meter (NS) ift. Baseline	Signifikant stigning i HFMSE på 2,6 point ift. baseline hos voksne patienter med SMA type 3 og gangfunktion. Ændringen overstiger ikke Medicinrådets grænse for MKRF.

Reference	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Opfølgningstid	Vigtigste fund	Kommentar
Elsheikh 2021b [39] <i>publiceret</i>	19 voksne med SMA type 2 og 3 med mistet gangfunktion	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	HFMSE, RULM	14 mdr.	HFMSE 0 point  RULM 0,27 point ift. baseline	Ingen signifikante ændringer i HFMSE og RULM hos voksne patienter med SMA type 2 og 3 med mistet gangfunktion.
Hagenacker 2020 [40] *# <i>publiceret</i>	139 voksne med SMA type 2 og 3	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	HFMSE, RULM, 6MWT	14 mdr. (n=58)	SMA type 2: HFMSE 1,1 point (signifikant) RULM 1,6 point (signifikant) ift. baseline.  SMA type 3: HFMSE 4,2 point (signifikant) RULM 0,7 point (signifikant) 6MWT 46 meter (signifikant) ift. baseline.	For SMA type 2 ses signifikante stigninger i HFMSE og RULM, men disse overstiger ikke Medicinrådets grænse for MKRF.  Der er signifikante stigninger i HFSME (4,2 point) og 6MWT (46m) hos voksne med SMA type 3 ift. baseline. Ændringerne overstiger Medicinrådets grænse for MKRF.
Maggi 2020 [5]*# <i>publiceret</i>	116 voksne med SMA type 2 og 3	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	HFMSE, RULM	14 mdr.	SMA type 2: Ingen ændring.  SMA type 3 uden gangfunktion: HFMSE 3,5 point (signifikant) RULM 1,5 point (signifikant).  SMA type 3 med gangfunktion: HFMSE 2,4 point (signifikant). RULM ingen ændring. 6MWT 23 meter (signifikant) ift. baseline.	Ingen ændringer for SMA type 2.  For SMA type 3 uden gangfunktion ses signifikante stigninger i HFMSE (3,5 point) og RULM (1,5 point) ift. baseline. For HFMSE overstiger ændringen Medicinrådets grænse for MKRF.  For SMA type 3 med gangfunktion ses statistisk signifikante stigninger i HFMSE og 6MWT, men ændringerne overstiger ikke Medicinrådets grænse for MKRF.

Reference	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Opfølgningstid	Vigtigste fund	Kommentar
Pane 2022 [33] <i>publiceret</i>	111 børn og voksne med SMA type 2 og 3 (her kun data for 32 voksne med SMA type 3)	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	HFMSE, RULM	24 mdr.	HFMSE (NS) ift. baseline.	Ingen signifikante ændringer i HFMSE hos voksne med SMA type 3 ift. baseline efter 24 mdrs. opfølgning. RULM ikke opgjort selvstændigt for voksne.
Thimm 2022 [41] <i>publiceret</i>	17 voksne med SMA type 2 og 3	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	HFMSE, RULM, livskvalitet (Neuro-QoL)	14 mdr.	HFMSE 2,9 point (signifikant). RULM 0,33 point (NS) Neuro-QoL Upper E -1,00, Lower E 0,20 (NS) ift. baseline.  Gående: Neuro-QoL (NS), subgruppeanalyse viste signifikant stigning i HFMSE på 4,2 point.	Signifikant stigning i HFMSE på 2,9 point ift. baseline hos voksne med SMA type 2 og 3. Ændringen overstiger ikke Medicinrådets grænse for MKRF.  Hos patienter med bevaret gangfunktion var den signifikante stigning i HFMSE på 4,2 point, der overstiger Medicinrådets grænse for MKRF.
Yeo 2020 [42]*# <i>publiceret</i>	6 voksne med SMA type 3	Nusinersen	Ingen (Ændring fra baseline)	HFMSE, RULM, 6MWT	14 mdr.	HFMSE 2 point, RULM 1,8 point, 6MWT ingen ændring ift. baseline.	Studie med få patienter, som viser stigning i HFMSE og RULM ift. baseline, der ikke overstiger Medicinrådets grænse for MKRF.

\*Indgår i det systematiske review af Coratti 2021

# Indgår i det systematiske review af Gavriilaki 2022

**Tabel 5.7. Oversigt over nye primære studier af nusinersen for blandet population med SMA type 2 og 3 fundet i litteratursøgningen**

Reference	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Opfølgningstid	Vigtigste fund	Kommentar
Szabó 2020 [43]* <i>publiceret</i>	54 patienter med SMA type 1, 2 og 3	Nusinersen	Ingen	CHOP-INTEND, HFMSE, RULM	1,5 år (551 dage)	SMA type 1: Alle patienter opnåede > 4 point forbedring i CHOP-INTEND.  SMA type 2 og 3: Ikke opdelt på aldersgrupper.	Resultater for SMA type 2 og 3 er ikke opgjort i alderssubgrupper, og studiet er præget af ufuldstændig datarapportering.
Veerapandiyan 2020 [44]*# <i>publiceret</i>	10 børn og voksne i alderen 12-52 år med SMA type 2 og 3	Nusinersen	Ingen	RULM	4-26 mdr.	Ikke opdelt på aldersgrupper	Retrospektiv gennemgang med ufuldstændig rapportering viser stigning i RULM, men ændringerne er ikke opgjort i alderssubgrupper.

\*Indgår i det systematiske review af Coratti 2021.

#Indgår i det systematiske review af Gavriilaki 2022.

## Systematiske reviews

### *Albrechtsen 2020*

Det systematiske review af Albrechtsen et al. [9] inkluderede RCT's og prospektive kohortestudier publiceret frem til den 13. november 2019. Fase 1-studier og konferenceabstracts blev ekskluderet. Data er gennemgået narrativt og er kun sparsomt rapporteret i artiklen. Risiko for bias er vurderet, men ikke systematisk rapporteret i artiklen. Artiklen vil derfor alene blive anvendt som supplerende kilde til identifikation af eventuelt nye studier.

Artiklen inkluderede i alt 13 studier (2 af præsymptomatiske børn, 8 af børn med SMA type 1, 3 af børn med SMA type 2 eller 3). Heriblandt det publiceret NURTURE-studie med data for præsymptomatiske børn med længere opfølgningstid, der kan supplere Medicinrådets tidligere vurdering. De øvrige studier indgik i forvejen i Medicinrådets vurderingen eller lever ikke op til inklusionskriterierne. Forfatterne identificerede ingen studier med voksne i deres litteratursøgning.

### *Coratti 2021*

Det systematiske review og metaanalyse af Coratti et al. [10] inkluderede 30 real-world studier af nusinersen (19 studier eller ingen behandling (11 studier) hos både børn og voksne med SMA type 2 og 3, publiceret frem til januar 2021. Studierne af ubehandlede patienter blev anvendt som historiske kontrolgrupper i metaanalyserne af nusinersen.

De 19 studier af nusinersen omfatter fra 3 og 77 patienter. De 11 studier af ubehandlede kontrolgrupper omfatter fra 17 og 589 patienter.

Fagudvalget vurderer, at metaanalysen er af høj kvalitet. Litteratursøgningen er således dækkende som kilde til at identificere nye studier af nusinersen frem til januar 2020. Forfatterne har endvidere vurderet risiko for bias i studierne af nusinersen ved brug af *Risk of Bias Assessment tool for Non-randomized studies* (RoBANS tool) (se bilag 4). Ifølge forfatternes vurdering var der risiko for bias forbundet med selektion af patienter (Høj risiko i 10 af 19 studier. Uklar risiko i 2 studier). I de fleste studier var der høj (7 studier) eller uklar (10 studier) risiko for confounding, og det var uklart, om vurderingen af effekten foregik blindet (13 studier). Yderligere blev 8 studier vurderet med høj risiko for bias pga. inkomplette data for et eller flere effektmål.

Det systematiske review vil derfor blive anvendt som litteraturkilde og evt. kilde til vurdering af studierne kvalitet.

Effektestimater for HFMSE, RULM og 6MWT er opgjort separat for børn (< 18 år) og voksne og er endvidere analyseret for hver SMA type og patienter med ambulansstatus (SMA type 3 med bevaret gangfunktion). Data for børn og unge er ikke opgjort for alder eller sygdomsvarighed og kan derfor ikke specifikt belyse effekten hos aldersgruppen 6-17 år. Data for voksne kan umiddelbart anvendes og suppleres med data fra yderligere fundne studier.



### Resultater

Tabellen nedenfor viser resultaterne fra metaanalysen af Coratti et al. opgjort for hhv. alle patienter, børn, voksne, SMA type og ambulans status. I fravær af randomiserede eller kontrollerede studier er data for alle patienter endvidere sammenholdt med resultaterne fra en metaanalyse af studier med ubehandlede patienter (kolonne 1).

**Table 5.8. Resultater fra metaanalysen af Coratti et al. 2021**

	Ubehandlede (blandet population af børn og voksne)	Alle	Børn	Voksne	SMA type 2	SMA type 3	Ambulant	Non-ambulant
HFMSE 3 point	-1,00 (-1,33; -0,67)	2,27 (1,41; 3,13)	2,98 (0,97; 4,99)	1,87 (1,05; 2,68)	2,54 (1,00; 4,09)	2,26 (1,06; 3,47)	1,99 (0,24; 3,74)	2,39 (0,99; 3,79)
		I2 90 %.	I2 97 %	I2 68 %				
RULM 2 point	0,47 (-0,79; 1,74)	1,11 (0,53; 1,69)	2,31 (0,49; 4,14)	0,64 (0,27; 1,01)	2,05 (0,88; 3,22)	0,55 (0,12; 0,98)	1,16 (0,32; 2,01)	0,55 (0,12; 0,98)
		I2 81 %	I2 92 %	I2 43 %				
6MWT 30 meter	-8,29 (-19,10; 2,52) I2 89 %	19,80 (6,70; 32,89)	19,20 (- 3,20; 41,59)	20,28 (1,17; 39,40)	-	-	-	
		I2 68 %	I2 67%	I2 71 %				

I<sup>2</sup>: Test for heterogenitet mellem studierne.

Multivariat metaregressions analyse: justeret for aldersgruppe (barn/voksen), SMA type (2/3), behandling viste at forskellene i HFMSE var signifikant associeret med nusinersenbehandling SE 3,30 (0,51), og resultaterne var konsistente mellem 10 og 24 måneders opfølgning.

Forskellen i **HFMSE** er klinisk relevant for den samlede gruppe (nusinersen 2,27 vs. ubehandlet -1,00 = forskel 3,27 point) ift. Medicinrådets grænse på 3 point. Der er en tendens til en større forbedring ift. baseline hos børn end voksne (ca. 1 point). Ændringen for den ubehandlede kontrolgruppe er dog ikke opgjort på subgruppeniveau, og forskellene kan derfor ikke beregnes for disse.

Forskellen i **RULM** mellem behandlede og ubehandlede patienter var ikke statistisk signifikant og overstiger heller ikke grænsen for mindste klinisk relevante forskel på 2 point.

Forskellen i **6MWT** omhandler reelt kun den ambulante subgruppe. Forskellen var signifikant mellem nusinersen og den ubehandlede gruppe, men oversteg ikke Medicinrådets grænse på 30 meter. Forbedringen ift. baseline (ca. 20 meter) var den samme hos både børn og voksne, men i forskellen ift. ubehandlede patienter (ca. 8 meter) tager ikke højde for, at der ubehandlet ses et større tab i 6MWT hos unge end hos voksne, hvilket er vist i et studie af Montes et al. 2018 [45].

Der var generelt stor heterogenitet imellem resultaterne fra de enkelte studier. Særligt for resultaterne fra de pædiatriske studier af HFMSE og RULM, der ikke umiddelbart kan forklares ud fra oplysningerne i metaanalysen. Forfatterne peger selv på små studiestørrelser med deraf stor variation indenfor studierne og manglende detaljerede oplysninger om baselinekarakteristika såsom alder, antal SMN2-kopier eller funktionsniveau ved baseline.

Resultaterne for HFMSE og 6MWT (og evt. også RULM) indikerer umiddelbart en klinisk relevant forskel hos den samlede gruppe af børn og unge med SMA type 2 og 3 ift. ingen behandling, men det er ikke undersøgt, om det specifikt gælder større børn og unge med fx alder over 6 år eller mere end 4 års sygdomsvarighed, eller om der er forskel imellem de to SMA typer.

#### *Gavriilaki 2022*

Det systematiske review af Gavriilaki et al. [11] inkluderede 11 studier med 428 unge og voksne over 12 år med primært SMA type 2 og 3 publiceret frem til den 1. april 2021. Kun 3 af de 11 studier [5,36,40] havde minimum 1 års opfølgningstid (14 måneder). For subgrupperne er disse dog kun opgjort ved 10 måneder. Inklusionskriterier for studier omfattede RCT, kohortestudier (prospektive/retrospektive) og casekontrolstudier. Tværsnitsstudier, *case reports* og studier med mindre end 6 måneders opfølgningstid blev ekskluderet. Kun tre studier rapporterede data for HFMSE, RULM og 6MWT med mere end 1 års opfølgning og indgik også i det systematiske review af Coratti.

Forfatterne har vurderet kvaliteten af evidensen iht. GRADE. Kohortestudier blev vurderet med Newcastle-Ottawa Scale for risiko for selektion, comparability og outcome. Alle kohorte studier blev vurderet at have lav risiko for bias. De 7 Case-serier har mindre end 1 års opfølgningstid.

De primære effektmål blev opgjort som ændring fra baseline omregnet til en *standard mean difference* (SMD). Sekundære effektmål omfattede andel patienter, som opnåede en mindste klinisk vigtig forskel (MCID) i de primære effektmål. MCID blev i artiklen defineret som ændring fra baseline for: HFMSE: minimum 3 point. RULM: minimum 2 point. 6MWT minimum 30 meter. Responder blev defineret som patienter, der opnåede MCID for mindst et af de tre effektmål. Medicinrådet har defineret effektmålene som en gennemsnitlig ændring i point. Effektestimaterne fra denne metaanalyse vil blive anvendt som supplerende information, da der også er data for bivirkninger og behandlingsophør.

I Medicinrådets protokol svarer de definerede mindste klinisk relevante forskelle omregnet til omkring 0,3 SMD. For patienter med SMA type 3 ses en lidt større effekt, men den er også under 0,5. For den samlede patientgruppe er SMD < 0,3 for alle effektmål, og for SMA type 3 er SMD for HFMSE og RULM mellem 0,3 og 0,4 og dermed over Medicinrådets grænse for MKRF. Resultater for 6MWT er ikke signifikant.

	SMA type 2 og 3 efter 14 mdr. (SMD)	SMA 3 efter 10 mdr. (SMD)
HFMSE	0,26 (0,08; 0,44)	0,39 (0,02; 0,76)
RULM	0,21 (0,04; 0,39)	0,32 (0,13; 0,50)
6MWT	-	0,23 (-0,03; 0,50)

SMD: *Standard mean difference*

Metaanalysen har endvidere opgjort SAE til 5,8 % (0,9; 13,2) samt behandlingsophør pga. bivirkninger. Der var i alt 14 ud af 384 patienter, der ophørte med behandlingen. Heraf skyldtes de 9 (2 %) ophør pga. bivirkninger. 4 ophørte pga. patientønske. 1 pga. manglede forbedring. Begge tal er således under den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point, som er defineret i protokollen.

### Gennemgang af studier

#### Præsymptomatiske spædbørn

Medicinrådets oprindelige anbefaling af nusinersen til præsymptomatiske spædbørn var baseret på data for få patienter med meget kort opfølgningstid.

I det systematiske review af Albrechtsen et al. indgår en publikation af De Vivo et al. af NURTURE-studiet med data for alle inkluderede patienter og længere opfølgningstid (data cut-off den 29. marts 2019, se tabel 5.1). Disse data indgik også som sammenligningsgrundlag i Medicinrådets vurdering for onasemnogene abeparovvec.

#### *De Vivo 2019*

Medianalderen for de 25 børn var på dette tidspunkt 34,8 (range 25,7-45,4) måneder. Alle 25 børn var fortsat i live og ingen havde permanent ventilationsbehov. Alle kunne sidde uden støtte, og 22 kunne gå uden støtte. Ubehandlet ville man forvente, at de fleste børn ville være døde, resten ville være i permanent ventilationsbehandling, og ingen ville kunne sidde selv.

#### *Opsummering for præsymptomatiske børn*

Nye data med længere opfølgningstid understøtter Medicinrådets tidligere vurdering af, at nusinersen har en stor effekt (vigtig klinisk merværdi) ved tidlig behandling af præsymptomatiske spædbørn.

#### SMA type 1

Medicinrådets vurdering fra 2017 var baseret på interimdata fra det randomiserede ENDEAR-studie med i alt ca. 13 måneders opfølgningstid. Studiet blev dog stoppet tidligere pga. markant effekt på overlevelse og/eller permanent ventilationsbehov. For nogle patienter er motoriske milepæle og CHOP-INTEND derfor kun opgjort ved 6 måneder. Det giver en skævhed, når data sammenlignes med onasemnogene abeparovvec og risdiplam, hvor der er data med minimum 12. måneders opfølgningstid. Fx fordi en del patienter endnu ikke har opnået en alder, hvor børn normalt kan sidde

selv (WHO's 99 % percentil er 9,2 måneder). I ENDEAR kunne kun 6 af 73 patienter (8 %) i nusinersengruppen sidde ved seneste måling (udført ved 6, 10 eller 13 måneder), og ingen kunne gå. Derfor er det relevant at inddrage studier med længere opfølgningstid med henblik på at undersøge, hvor mange børn der opnår evnen til at sidde eller gå efter længere tids behandling.

En præspecificeret subgruppeanalyse, der fremgik af den publicerede artikel, viste desuden, at effekten var større hos patienter, der havde mindre end 12 ugers sygdomsvarighed på screeningstidspunktet sammenlignet med patienter, der havde længere sygdomsvarighed [6]

I den systematiske litteratursøgning blev der fundet 7 studier, der inkluderer børn med SMA type 1 (se tabel 5.2.).

#### *Castro 2020*

Denne kongrespræsentation rapporterer opfølgingsdata for patienter, der oprindeligt indgik i det randomiserede ENDEAR-studie og herefter overgik til SHINE-studiet. For 60 patienter, der indgik i nusinersengruppen, er der rapporteret data op til 1538 dages behandling (ca. 4,2 år). De 60 patienter var median 0,4 (interval 0,1-1,2) år, da de oprindeligt startede behandling med nusinersen i ENDEAR-studiet. Alder ved overgang til SHINE-studiet var 2,57 år. Den gennemsnitligt opnåede CHOP-INTEND-score i ENDEAR var stabil i den efterfølgende periode i SHINE. Ved dag 1538 kunne 37 patienter sidde uden støtte (WHO motor milestones), 4 kunne gå med støtte, og 1 kunne gå uden støtte.

Til sammenligning var der i den tidligere sham-kontrolgruppe (22 patienter, som overgik til nusinersen i SHINE) én patient, der opnåede evnen til at kunne sidde uden støtte.

#### *Finkel 2020*

Abstract: Studiet har analyseret 58 patienter med SMA type 1, der startede tidlig vs. sen behandling med nusinersen i ENDEAR-studiet, og efterfølgende blev fulgt i SHINE-studiet i i alt 1058 dage (2,9 år). Patienter, der startede nusinersen ved alder < 5,5 måneder, opnåede en gennemsnitlig forbedring i CHOP-INTEND på 19,8 point. Patienter, som var 5,5-8 måneder ved behandlingsstart, nåede en ændring på 13,1 point. Patienter fra ENDEAR-kontrolgruppen, der startede behandling med nusinersen i alderen 14-23 måneder, viste en ændring ved dag 1058 på 5,1 point.

#### *De Holanda Mendonça 2021*

Dette observationelle studie fra Brasilien inkluderer 21 børn med SMA type 1. Effekten af nusinersen på funktionsniveau (CHOP-INTEND) og motoriske milepæle (HINE-2) er målt efter en opfølgningstid på 6-24 måneder (15 fulgt i 12 mdr., 10 fulgt i 18 mdr. og 3 fulgt i 24 mdr.). Gennemsnitlig alder ved symptomdebut var 2,7 måneder (SD 1,5, interval 1-5 mdr.). Sygdomsvarighed ved 1. dosis var 31,1 måneder (SD 36, interval 3-117 mdr.). Studiet tilføjer ikke som sådan nye data ift. ENDEAR/SHINE (opfølgning af patienter fra det randomiserede studie). Der er dog lavet statistiske analyser af, hvordan forskellige faktorer influerer effekten. Her fandt man en statistisk signifikant sammenhæng mellem effekt og hhv. sygdomsvarighed og behov for ventilationsstøtte ved baseline. Der var ingen sammenhæng med alder ved symptomdebut eller antal SMN2-kopier. To af de 21 patienter kunne sidde uden støtte. Begge debuterede med symptomer i 4-5 måneders

alderen, og var 10 måneder gamle ved 1. nusinersendosis svarende til en sygdomsvarighed på 4-5 måneder.

#### *De Lucia 2020*

Dette er et abstract, som omtaler 18 måneders data fra et italiensk registerstudie med 23 børn med SMA type 1 behandlet med nusinersen. 8 børn startede behandling inden alder 7 måneder, og 15 startede i en senere alder. Efter 18 måneder var alle patienter fortsat i live, og ingen havde behov for permanent ventilationsstøtte (I ENDEAR var 39 % enten døde (16 %) eller i permanent ventilationsbehandling (23 %) efter 13 måneder). Ved baseline havde 26 % behov for ikke-permanent ventilationsstøtte (< 16 timer/døgn). Efter 18 måneder var tallet steget til 74 %. 43 % opnåede evnen til at sidde uden støtte (HINE-2 Stable sitting), men ingen blev i stand til at stå eller gå.

#### *Lavie 2020 og 2021*

Der er tale om to publikationer af et israelsk studie, hvori der indgår patienter med SMA type 1, som bl.a. kan være af interesse, fordi der er 3 års opfølgningstid, og en betragtelig del af patienterne var i permanent ventilationsbehandling, hvilket var eksklusionsårsag i ENDEAR-studiet. I den første publikation fra 2020 rapporteres data for 20 patienter efter 2 års behandling med nusinersen. Patienterne var median 13,5 (interval 1-184) måneder ved 1. dosis. Ved baseline havde 16 patienter behov for respirationsstøtte. Heraf var 12 i permanent ventilationsbehandling (> 16 timer/døgn).

Efter 2 år var to patienter døde pga. respirationssvigt. Begge var i permanent ventilationsbehandling ved baseline (2/12 af dem, der var i permanent ventilationsbehandling ved baseline). De 4 patienter, som ikke fik ventilationsstøtte ved baseline, fik alle behov for ikke-permanent ventilationsstøtte efter 2 år. Behovet for respirationsstøtte blandt de øvrige patienter var uændret.

Publikationen fra 2021 rapporterer primært data for effektmål, som ikke indgår i Medicinrådets protokol (fx havde 19 ud af 20 behov for sondeernæring). Det fremgår dog, at det efter 3 år var 17 af de 20 patienter, der fortsat var i live, samt at alle havde behov for respirationsstøtte, men ikke om der var flere, der fik behov for permanent ventilationsbehandling, eller om den yderligere patient, der døde mellem 2-3 års opfølgning, var i permanent ventilationsbehandling ved baseline.

#### *Modrzejewska 2021*

Dette polske studie har fulgt 26 børn med SMA type 1 behandlet med nusinersen i 18-26 måneder. Gennemsnitsalder ved 1. dosis var 36,57 måneder (interval 3-165). Den gennemsnitlige CHOP-INTEND score var 19,11 point ved baseline og 26,50 point ved sidste opfølgning, hvilket var en statistisk signifikant stigning på 7,38 (4,69; 10,07) point. Kortere sygdomsvarighed og høj CHOP-INTEND ved baseline var associeret med bedre respons. Halvdelen havde tracheostomi ved baseline, og 5 havde behov for NIV mindre end 16 timer/døgn. Ved sidste opfølgning havde yderligere 3 patienter fået tracheostomi efter akut lungeinfektion. To patienter, der tidligere havde behov for 24 timers respirationshjælp i døgnnet, havde reduceret dette til natligt forbrug eller under akut opstået infektion.

### *Pane 2021*

Dette italienske studie rapporterer data for 68 patienter med 24 måneders opfølgningstid. Herunder data for forskellige aldersgrupper. Oprindeligt indgik 122 patienter i studiet, hvoraf nogle er døde, nogle er flyttet, og andre er ophørt med behandlingen.

CHOP-INTEND i de 68 patienter ved baseline var 18,09 (14,22), som steg til 26,75 (19,45) efter 24 måneder, hvilket var statistisk signifikant. Stigningen i aldersgrupperne: børn < 210 dage og børn under 2 år var både signifikant og klinisk relevant (< 4 point). Stigningen i aldersgruppen 2-4 år var statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant (< 4 point). Ændring i aldersgruppen 5-11 år var ikke statistisk signifikant, og ændringen i aldersgruppen 12-19 år er ikke testet grundet få deltagere (n=2).

Ved 24 måneders opfølgning kunne 21 af de 68 patienter sidde selv. Heraf alle patienter, der startede behandling i alder under 210 dage. Blandt patienter, der startede behandling efter 210 dage men inden 2-årsalderen, havde 55 % opnået siddefunktion. Ved start af behandling i alder 2-4 år opnåede 17,6 % siddefunktion. Disse data kan dog ikke sammenholdes med fx ENDEAR-SHINE-studiet, da patienterne med 24-måneders opfølgning kun udgør en delmængde af den oprindelige patientpopulation.

### *Opsummering SMA type 1*

Real world studier og opfølgingsstudier med op til 4,2 års behandling af patienter, der tidligere indgik i de kliniske studier, viser, at mange flere børn opnår evnen til at sidde uden støtte (op til 62 %), men kun få opnår evnen til at gå uden støtte (2 %).

Statistiske analyser understøtter, at effekten af behandlingen er associeret med kort sygdomsvarighed og høj funktionsscore (CHOP-INTEND) ved baseline.

Alt i alt er der nu data med længere opfølgningstid, og de viser, at effekten holder sig.

Data for patienter i permanent ventilationsbehandling er fortsat sparsomt.

### **SMA type 2 og 3**

Tabellen nedenfor viser effekten af nusinersen på det primære effektmål HFMSE rubriceret efter sygdomsvarighed (over og under 4 år, jf. kriteriet for Medicinrådets anbefaling) for børn med SMA type 2 i alderen 2-9 år. Data stammer fra den artikel af CHERISH-studiet [7], der blev publiceret i februar 2018, og som lå til grund for at Medicinrådet udvidede anbefalingen til patienter med maks. 4 års sygdomsvarighed.

**Tabel 5.9. Resultater for det primære effektmål fra CHERISH-studiet opdelt efter sygdomsvarighed**

Sygdoms- varighed	0,7-7,8 år		≤ 4 år		> 4 år	
	Nusinersen (n=66)	Kontrol (n=34)	Nusinersen (n=48)	Kontrol (n=28)	Nusinersen (n=18)	Kontrol (n=6)
HFMSE	3,9	-0,8	5,5	-0,6	-0,3	-1,4
Forskel	4,7		6,2		1,1	

\*Opgjort på baggrund af grafisk aflæsning af værdier på figur i Supplementary appendix (Mercuri, Darras, Chiriboga, Day, Campbell, Connolly, Iannaccone, Kirschner, Kuntz, Saito, Shieh, Tulinius, Mazzone, Montes, Bishop, Yang, Foster, Gheuens, Bennett, Farwell, Schneider, de Vivo, m.fl., 2018).

De tidligere studier af SMA type 3, der indgik i Medicinrådets vurdering fra 2017 og fagudvalgets afrapportering i 2020, var baseret på data for få patienter med 10-14 måneders opfølgningstid, og der er ikke taget højde for undertyper, ambulans status alder eller sygdomsvarighed. Studierne viser derfor varierende resultater.

#### Nye studier med sammenligning af nusinersen med en ubehandlet kontrolgruppe

I litteratursøgningen blev der fundet fem studier, der sammenligner data for nusinersen med en ubehandlet kontrolgruppe (se oversigt i tabel 5.4).

*AlRuthia (Almuaythir) et al. 2021.*

Dette er et tværsektorsstudie fra Saudi-Arabien baseret på telefoninterviews af 36 patienter med SMA. Formålet var at sammenligne patientkarakteristika og livskvalitet (EQ-%D-3L) for patienter behandlet med nusinersen minimum 1 år sammenlignet med ubehandlede patienter. Patienterne blev kontaktet via et socialt netværk for SMA og inkluderede de, der takkede ja til at deltage. 11 af de 36 patienter blev behandlet med nusinersen. Heraf 6 med SMA type 1 og 5 med SMA type 2. De fleste i alderen 1-10 år. De 25 ubehandlede havde fortrinsvis SMA type 2 eller 3. Heraf ca. halvdelen i alder 1-10 år og resten ældre end 15 år.

**Tabel 5.10. Baseline karakteristika AlRuthia 2021 (total antal patienter = 36)**

Karakteristika	Antal patienter behandlet med Nusinersen (%)	Antal patienter behandlet med <i>standard of care</i> (%)	p-værdi	Total antal patienter (%)
<b>SMA type</b>				
I	6 (54,54)	3 (12,00)	0,012	9 (25,00)
II	5 (45,45)	14 (56,00)		19 (52,78)
III	0 (0,00)	8 (32,00)		8 (22,22)

Karakteristika	Antal patienter behandlet med Nusinersen (%)	Antal patienter behandlet med <i>standard of care</i> (%)	p-værdi	Total antal patienter (%)
<b>Alder ved diagnose</b>				
0-2 år	8 (72,72)	13 (52,00)	0,684	21 (58,33)
2-4 år	2 (18,18)	7 (28,00)		9 (25,00)
> 4 år	1 (9,09)	5 (20,00)		6 (16,67)
<b>Køn</b>				
Mand	6 (54,54)	10 (40,00)	0,483	16 (44,44)
Kvinde	5 (45,45)	15 (60,00)		20 (55,56)
<b>Hvor blev patienten behandlet</b>				
Offentligt hospital i Saudi Arabien	8 (72,72)	18 (72,00)	0,988	26 (72,22)
Privat hospital i Saudi Arabien	1 (9,09)	2 (8,00)		3 (8,33)
Privat hospital udenfor Saudi Arabien	2 (18,18)	5 (20,00)		7 (19,44)
<b>Har patienten andre kroniske sygdomme</b>				
Ja	1 (9,09)	2 (8,00)	0,914	3 (8,33)
Nej	10 (90,91)	23 (92,00)		33 (91,67)
<b>Patientens alder</b>				
1-5 år	3 (27,27)	4 (16,00)	0,339	7 (19,44)
5-10 år	5 (45,45)	8 (32,00)		13 (36,11)
10-15 år	1 (9,09)	0 (0,00)		1 (2,78)
15-20 år	1 (9,09)	3 (12,00)		4 (11,11)
25-25 år	0 (0,0)	1 (4,00)		1 (2,78)
> 25 år	1 (9,09)	9 (36,00)		10 (27,78)
<b>Kan patienten gå med assistance?</b>				
Ja	0 (0,00)	4 (16,0)	0,290	4 (11,11)
Nej	11 (100,00)	21 (84,0)		32 (88,89)



Karakteristika	Antal patienter behandlet med Nusinersen (%)	Antal patienter behandlet med <i>standard of care</i> (%)	p-værdi	Total antal patienter (%)
<b>Kan patienten trække vejret selvstændigt?</b>				
Ja	5 (45,45)	18 (72,00)	0,152	23 (63,89)
Nej	6 (54,54)	7 (28,00)		13 (36,11)
<b>Anbefalede den behandlende læge nusinersen?</b>				
Ja	10 (90,91)	18 (72,00)	0,577	28 (77,78)
Nej	1 (9,09)	7 (28,00)		8 (22,22)

SMA = Spinal Muscularatrophy.

Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i gennemsnitlig EQ-VAS-score mellem nusinersenbehandlede og ubehandlede patienter. Heller ikke når der blev justeret for SMA type og evne til selv at kunne trække vejret.

Der var ikke forskelle mellem aldersgrupper, køn, evne til at gå med støtte eller komorbiditet. EQ-VAS-score var lavest hos patienter med SMA type 1, efter fulgt af SMA type 3, mens patienter med SMA type 2 havde den højeste score. Evnen til at kunne trække vejret selv havde stor indflydelse på livskvaliteten.

#### Coratti 2021

Studiet indgår også i Metaanalysen af samme forfatter.

Studiet inkluderede alle børn og unge i alderen 30 måneder til og med 17 år med genetisk og klinisk konfirmeret SMA type 2, som var registreret i det internationale SMA register med patienter fra Italien, Storbritannien og USA. HFMSE og RULM blev evalueret af klinisk personale, der var trænet heri. Data for 589 ubehandlede patienter fra samme register blev anvendt som historisk kontrolgruppe. Data for kontrolgruppen blev indsamlet med de samme redskaber og evalueret af de samme personer, som vurderede patienterne i nusinersengruppen. Bemærk dog, at det kun er en brøkdel af disse patienter, der er blevet vurderet med RULM (se Pera 2019 i bilag 5).

Patienterne blev grupperet i aldersgrupperne < 5 år, 5-13 år og > 13 år, jf. den opdeling, der også tidligere var foretaget for den ubehandlede kontrolgruppe.

Tabellen nedenfor sammenholder baselinekarakteristika for nusinersen og kontrolgruppen, der er vurderet med hhv. HFMSE og RULM.

**Table 5.11. Baseline characteristics, Coratti 2021**

	Nusinersen HFMSE-test	Kontrol HFMSE-test	Nusinersen RULM-test	Kontrol RULM-test
Antal patienter	77	589	73	51
Alder (år), middelværdi (SD)	7,47 (3,79)	7,83 (3,94)	7,68 (3,77)	9,47 (4,27)
Baselineværdi, middelværdi (SD)	10,26 (7,83)	12,55 (9,14)	13,50 (7,38)	15,35 (6,60)
Antal med 2 SMN2-kopier (%)	10 (12,99)	48 (8,15)	9 (12,33)	4 (9,80)
Antal med 3 SMN2-kopier (%)	49 (63,64)	448 (76,06)	47 (64,38)	27 (52,94)
Antal med 4+ SMN2-kopier (%)	2 (2,60)	10 (1,70)	2 (2,74)	0 (0)
Antal med ukendt antal SMN2-kopier (%)	16 (20,77)	100 (16,98)	15 (20,55)	19 (37,25)
Antal patienter < 5 år (%)	23 (29,87)	183 (31,07)	20 (29,58)	10 (19,61)
Antal patienter 5-13 år (%)	50 (64,93)	352 (59,76)	49 (66,20)	33 (64,70)
Antal patienter 14-17 år (%)	4 (5,19)	54 (9,17)	3 (4,22)	8 (15,69)

HFMSE = *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, RULM = *Revised Upper Limb Module*, SMA = *Spinal Muscular atrophy*, n = antal patienter.

Der blev inkluderet 77 patienter i nusinersenbehandling. De var fleste i aldersgruppen 5-13 år. Kun 4 patienter var mellem 14-17 år. Patienterne i den samlede population er nogenlunde sammenlignelige med hensyn til alder og baselineværdi for HFMSE og RULM. Der er ingen oplysninger om sygdomsvarighed, men da det drejer sig om SMA type 2, hvor sygdommen debuterer i alderen 6-18 måneder, og der dermed er tæt sammenhæng mellem alder og sygdomsvarighed, synes det rimeligt at antage, at denne er sammenlignelig.

Metaanalysen af samme første forfatter har vurderet, at studiet er forbundet med høj risiko for bias pga. selektion af patienter, confounding og ufuldstændig datarapportering samt uklar risiko for manglende blinding ved vurdering af outcome.

### Resultater

I den samlede population af 77 børn behandlet med nusinersen var der en statistisk signifikant stigning efter 12 måneder i både HFMSE og RULM ift. baseline på hhv. 1,9 og 1,6 point. Tabellen nedenfor viser ændringer ift. baseline i forskellige aldersgrupper. Stigningen var størst i aldersgruppen under 5 år.

**Tabel 5.12. Ændring i HFMSE og RULM ift. baseline i forskellige aldersgrupper med SMA type 2**

	Baseline, middelværdi (SD)	12 mdr., middelværdi (SD)	Ændring, middelværdi (95%CI) (SD) / interval
<b>HFMSE</b>			
Alle (n=77)	10,32 (7,80)	12,05 (9,26)	<b>1,90 (1,03; 2,77)*</b> (3,85) / -6-15
< 5 år (n=23)	13,74 (9,13)	17,74 (10,58)	<b>4,00 (2,10; 5,90)*</b> (4,39) / -4-15
5-13 år (n=50)	9,3 (6,81)	10,08 (7,61)	<b>1,03 (0,08; 1,98)*</b> (3,36) / -6-11
14-17 år (n=4)	3,5 (2,08)	4 (2,16)	0,50 (-1,55; 2,55) (1,29) / -1-2
<b>RULM</b>			
Alle (n=73)	13,5 (7,38)	15,54 (8,15)	<b>1,59 (1,03; 2,77)*</b> (3,6) / -7-11
< 5 år (n=20)	12,85 (6,85)	17,3 (9,29)	<b>3,65 (1,67; 5,53)*</b> (4,23) / -2-11
5-13 år (n=49)	13,76 (7,72)	14,9 (7,9)	0,73 (-0,15; 1,61) (3,07) / -7-7
14-17 år (n=4)	13,5 (7,19)	14,75 (4,57)	1,75 (-2,23; 5,73) (2,5) / -1-5

\*Statistisk signifikant (t-test  $p < 0,001$ ) (lys turkis). Overstiger Medicinrådets grænse for klinisk relevant (mørk turkis). 95 % konfidensintervaller er beregnet af Medicinrådet ud fra oplysninger i artiklerne.

Multivariate lineære regressionsanalyser viste, at alder var negativt korreleret med effekten af nusinersen. Høje baselineværdier for HFMSE og RULM var positivt korreleret til effekten af nusinersen. Antallet af SMN2-kopier havde ingen indvirkning.

Ved sammenligning med en historisk kontrolgruppe med 589 patienter oplyser forfatterne, at der var en signifikant forskel i både HFMSE og RULM. De gennemsnitlige ændringer er opgjort for de tre aldersgrupper i tabellen nedenfor. Her ses den største forskel i aldersgruppen < 5 år, der også overstiger Medicinrådets grænse for klinisk relevans i både HFMSE (> 3 point) og RULM (> 2 point). For aldersgruppen 5-13 år overstiger forskellen i RULM (2,09 point) tillige grænsen for mindste klinisk relevante forskel. Det er ikke testet, om disse forskelle i subgrupperne også er statistisk signifikante.

**Tabel 5.13. Forskel i HFMSE og RULM ift. en ubehandlet kontrolgruppe i forskellige aldersgrupper med SMA type 2**

	Nusinersen - ændring fra baseline	Ubehandlet - ændring fra baseline	Forskel ved 12 måneder
<b>HFMSE</b>	N=77	N=589	
< 5 år	4,00 (n=23)	0,40 (n=183)	3,60
5-13 år	1,04 (n=50)	-1,39 (n=352)	2,43
14-17 år	0,50 (n=4)	-0,26 (n=54)	0,76
<b>RULM</b>	N=73	N=51	
< 5 år	3,65 (n=20)	0,9 (n=10)	2,65
5-13 år	0,73 (n=49)	-1,36 (n=33)	2,09
14-17 år	1,75 (n=4)	0,00 (n=8)	1,75

#### *Konklusion*

Studiet viser en signifikant effekt af nusinersen på HFMSE og RULM efter 12 måneder hos børn og unge (2-17 år) med SMA type 2 sammenlignet med en ubehandlet kontrolgruppe. Forskellene i HFMSE og RULM var størst hos børn under 5 år. Forskellen i RULM i aldersgruppen 5-13 år oversteg også Medicinrådets grænse for klinisk relevans ift. den ubehandlede kontrolgruppe. Der er dog ikke testet for, om forskellen i disse subgrupper var statistisk signifikante, og det er kun en brøkdel af (< 10 %) af patienterne i kontrolgruppen, hvor RULM er blevet anvendt.

#### *Mendonça 2021*

Dette retrospektive studie fra Brasilien indgår også i metaanalysen af Coratti et al. Originalartiklen bidrager yderligere med data for 24 måneders opfølgningstid for subgrupperne med type 2 og 3. Herudover er der analyseret prædiktorer for ændring af funktionsniveau (defineret som minimumændring i HFMSE på 2 point efter 12 måneder).

Inklusionskriterier var patienter med genetisk konfirmeret SMA type 2 eller 3, som havde adgang til behandling med nusinersen via en privat eller offentlig helbredsforsikring. Ubehandlede patienter blev anvendt som kontrolgruppe. Journaler for i alt 94 patienter med SMA type 2 og 3 blev gennemgået. Heraf var 41 patienter behandlet med nusinersen som følge af adgang til behandling via en sundhedsforsikring. Heraf havde 30 patienter en måling af HFMSE ved både baseline, 12 og 24 måneders opfølgning. De sidste 11 patienter var evalueret med CHOP-INTEND.

Blandt de 53 ubehandlede patienter, som ikke havde adgang til nusinersenbehandlingen via en sundhedsforsikring, havde 37 patienter HFMSE-målinger ved baseline, 12 og 24 måneders opfølgning. Baselinekarakteristika er vist i tabellen nedenfor.

**Tabel 5.14. Baseline karakteristika, Mendonça 2021**

	Gruppe 1 (n=30)	Kontrol (n=37)	p-værdi
Alder (år), middelværdi (SD)	10,6 (10,3)	10,2 (5,6)	0,255
Alder ved symptomdebut (år), middelværdi (SD)	1,7 (2,5)	1,3 (0,6)	0,500
Varighed af sygdom (år), middelværdi (SD)	8,9 (10,0)	8,9 (5,4)	0,112
Antal mænd (%)	15 (50,0)	19 (51,4)	0,912
Antal med SMA type 2 (%)	14 (46,7)	20 (54,1)	0,548
Antal med 2 SMN2-kopier (%)	3 (10)	0	
Antal med 3 SMN2-kopier (%)	25 (83,3)	32 (86,5)	0,080
Antal med 4 SMN2-kopier (%)	2 (6,7)	5 (13,5)	
Antal som kan gå (%)	7 (23,3)	6 (16,2)	0,464
Antal med svær skoliose eller artrodese ved baseline (%)	3 (10)	18 (48,6)	0,001
HFMSE score baseline, middel (SD)	25,4 (17,2)	24,9 (18,0)	0,900

SD = Standardafvigelse, *p* = Signifikant værdi for Pearson chi i anden test, HFMSE = *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*.

Gennemsnitsalderen i behandlingsgruppen var 10,6 år med SD på 10,3 år mod en gennemsnitsalder på 10,2 år med SD på 5,6 år i kontrolgruppen. Forskellen i alderen er anført som værende ikke statistisk signifikant med en *p*-værdi på 0,255. *P*-værdien er under tabellen i artiklen anført som beregnet pba. *Pearson's chi-square test*, som Medicinrådets biostatistikere vurderer er en forkert valgt statistisk test i denne sammenhæng, da den kræver kategoriske variable. Medicinrådets sekretariat har den 19. september 2022 kontaktet artiklens korresponderende forfatter mhp. yderligere oplysninger vedr. aldersdistributionerne, men har i skrivende stund ikke modtaget svar på vores henvendelse.

Sygdomsvarigheden var for begge grupper på 8,9 år, men med en større spredning i den nusinersenbehandlede gruppe (SD 10 vs. 5,4). Nusinersengruppen inkluderede således flere yngre patienter med kortere sygdomsvarighed, men også flere ældre patienter med længere sygdomsvarighed sammenlignet med kontrolgruppen. 9 af de i alt 41 patienter, der blev behandlet med nusinersen, var voksne (19-42 år), men det fremgår ikke, hvor

mange der indgår i sammenligningen. Der er ingen yderligere oplysninger om aldersfordelingen. Herunder nedre aldersgrænse, eller hvor mange patienter der er under 6 år.

Herudover var der en signifikant forskel i andel patienter med svær skoliose eller artrodese (10 vs. 48,6 %), hvilket kan give en bias til fordel for nusinersen.

Forfatterne anfører selv, at ændringerne i de gennemsnitlige HFMSE-scores observeret over tid kan skyldes forskelle i *standard support of care*, da en del af den nusinersenbehandlede gruppe havde adgang til lægemidlet gennem sundhedsforsikring og dermed kan have haft mere gunstige socioøkonomiske forhold.

Metaanalysen af Coratti et al. har vurderet, at studiet er forbundet med høj risiko for bias pga. selektion af patienter, confounding og ufuldstændig datarapportering samt uklar risiko for manglende blinding ved vurdering af outcome.

### Resultater

Efter 24 måneder blev der observeret en signifikant stigning i HFMSE sammenlignet med patienterne i den ubehandlede kontrolgruppe, der også oversteg Medicinrådets grænse for klinisk relevans (3 point). Forskelle sås også for subgrupperne SMA type 2 og 3. Endvidere ses en større forskel fra 12-24 måneder end for 0-12 måneder, som primært er drevet af faldet i kontrolgruppen. Forfatterne nævner selv, at faldet i kontrolgruppen er større, end hvad der er beskrevet i studier af sygdommens naturhistorie.

**Tabel 5.15. Resultater for HFMSE for patienter med SMA type 2 og 3**

	Nusinersen	Ubehandlede	Forskel
<b>HFMSE 12 måneder</b>			
Alle (n=67)	1,47 (0,4)	-1,71 (0,02)	3,18*
SMA type 2 (n=34)	3,12 (1,26)	-1,45 (0,9)	4,47*
SMA type 3 (n=33)	0 (0,74)	-2,00 (0,12)	2,00*
<b>HFMSE 24 måneder</b>			
Alle (n=67)	1,60 (0,6)	-3,93 (0,55)	5,53*
SMA type 2 (n=34)	4,5 (1,91)	-3,4 (0,24)	7,8*
SMA type 3 (n=33)	-1,0 (0,58)	-4,65 (0,19)	3,65*

\*Signifikant forskel (lys turkis). Klinisk relevant forskel ift. Medicinrådets grænse (mørk turkis).

Sygdomsvarighed var den eneste prædikator, der signifikant øgede HFMSE-score efter 12 måneder. Patienter, der opnåede en forbedring på minimum 2 point, havde median 3,1 års sygdomsvarighed, mens patienter, der opnåede stabil sygdom eller forværring, havde

en median sygdomsvarighed på 6 år. Alder ved symptomdebut, antal SMN2-kopier eller fravær af svær skoliose medførte ingen forskelle i HFMSE.

#### *Konklusion*

Studiet viser en signifikant og klinisk relevant effekt af nusinersen efter hhv. 12 og 24 måneder sammenlignet med en ubehandlet kontrolgruppe for patienter med SMA type 2 eller 3, der i gennemsnit var ca. 10 år gamle ved start af behandling. Der er dog identificeret flere bias, der kan påvirke resultatet til fordel for nusinersengruppen, herunder at de to grupper ikke er sammenlignelige med hensyn til forekomsten af svær skoliose, samt at der forskelle i variansen mellem grupperne mht. alder og sygdomsvarighed.

#### *Pera 2021*

Dette registerstudie indgår også i metaanalysen af Coratti et al. Originalartiklen bidrager med yderligere oplysninger om data for aldersgrupper, undertyper og funktion.

Studiet inkluderede alle patienter med genetisk og klinisk konfirmeret SMA type 3 registreret i *the International SMA Registry* for patienter i USA, Italien og Storbritannien, og som havde været behandlet med nusinersen i minimum 12 måneder. Patienterne blev yderligere opdelt i subgrupper type 3a og -b (symptomdebut før og efter 3-årsalderen). Patienterne blev evalueret med brug af HFMSE, RULM og 6MWT udført af klinisk personale, der var trænet heri.

Studiet inkluderede 144 patienter med SMA type 3 i alderen 30 måneder til 68 år, som alle havde været behandlet med nusinersen i mindst 12 måneder. Heraf havde 104 nået at blive evalueret efter 12 måneder for mindst et effektmål. 26 patienter havde kun 6 måneders opfølgingsdata, da de havde misset kontrol ved 12 måneder pga. COVID19-restriktioner.

Metaanalysen af Coratti et al. har vurderet, at studiet er forbundet med høj risiko for bias pga. selektion af patienter, confounding og ufuldstændig datarapportering samt uklar risiko for manglende blinding ved vurdering af outcome.

Data for den samlede population samt subgruppedata for forskellige aldersgrupper blev sammenholdt med en ubehandlet kontrolgruppe, der er rapporteret i en anden artikel af Coratti et al. 2020. Disse patienter er fra det samme register, men der indgår også patienter fra Spanien og Belgien. Inklusionskriterier var de samme som anvendt i Pera et al., bortset fra at patienterne ikke måtte have modtaget behandling med nusinersen eller anden sygdomsmodificerende behandling. Tabellen nedenfor forsøger at sammenholde baselinekarakteristika for de to studier. Alder er opgjort forskelligt (hhv. median og gennemsnit), men umiddelbart tyder disse tal på, at patienterne i nusinersengruppen er ældre end kontrolgruppen, og minimum 10 % er ældre end 47 år (vurderet ud fra 3. kvartil). I den ubehandlede kontrolgruppe var alle patienter under 29 år. Sygdomsvarighed er ikke opgjort for kontrolgruppen. Det er derfor ikke muligt at konkludere, om studiepopulationerne er sammenlignelige på denne parameter. HFMSE ved baseline var lidt lavere i nusinersengruppen.

**Tabel 5.16. Baseline-karakteristika nusinersen (Pera 2021) vs. ubehandlede (Coratti 2020)**

SMA subtype	Alle nusinersen	Alle kontrol	3a nusinersen	3a kontrol	3b nusinersen	3b kontrol
Antal patienter	144	182	74	136	70	46
Alder (år)						
median (IQR)	16,42 (9,14 – 35,69)		12,60 (5,5 – 26,27)		23,22 (13,07 – 43,94)	
middelværdi (SD)	-	11,12 (6,47)	-	9,62 (5,89)	-	15,55 (6,11)
(Interval)		(2,5-28,67)		(2,5-27,06)		(3,66-28,87)
Antal < 18 år (%)	77 (53,47)	-	51 (68,92)	-	26 (37,14)	-
Alder børn < 18 år (år), median (IQR)	9,50 (5,50 – 13,43)	-	12,60 (5,5 – 26,27)	-	23,22 (13,07 – 43,94)	-
Antal ≥ 18 år (%)	67 (46,53)	-	23 (31,08)	-	44 (62,86)	-
Alder for voksne ≥ 18 år, median (IQR)	36,60 (26,27 – 47,08)	-	35,40 (27,10 – 39,00)	-	38,84 (25,51 – 49,35)	-
Sygdomsvarighed (år), median (IQR)	12,10 (4,4 – 28,89)	-	10,41 (3,51 – 25,11)	-	13,33 (4,66 – 31,43)	-
Antal med 2 SMN2-kopier (%)	11 (7,64)	9 (4,94)	4 (5,41)	4 (2,94)	7 (10,00)	5 (10,87)
Antal med 3 SMN2-kopier (%)	56 (38,88)	78 (42,86)	40 (54,05)	64 (47,06)	16 (22,85)	14 (30,43)
Antal med 4 SMN2-kopier (%)	14 (9,72)	40 (21,98)	8 (10,81)	24 (17,65)	6 (8,57)	16 (34,78)
Antal med > 4 SMN2-kopier (%)	29 (20,14)	-	6 (8,11)	-	23 (32,86)	-
Antal med ukendt antal SMN2-kopier (%)	34 (23,61)	55 (30,22)	16 (21,62)	44 (32,35)	18 (25,71)	11 (23,92)
Antal, som ikke kan sidde (%)	3 (2,08)	-	3 (4,05)	-	0 (0,00)	-



SMA subtype	Alle nusinersen	Alle kontrol	3a nusinersen	3a kontrol	3b nusinersen	3b kontrol
Antal, som kan sidde (%)	62 (43,06)	-	40 (54,05)	-	22 (31,43)	-
Antal, som kan gå (%)	79 (54,86)	-	31 (41,89)	-	48 (68,57)	-
HFMSE-score, median (IQR)	41 (23 – 54) (n=130)	-	32,50 (15 – 50) (n=66)	-	48,5 (28,0 – 58,5) (n= 64)	-
Middelværdi (SD) (Interval)	37,56 (36,98–38,13) n=104	44,02 (15,93)(1-66)	33,55 (32,49–34,61) n=49	41,46 (15,14)(3-66)	41,13 (40,56–41,69) n=55	51,61 (15,94)(1-66)
RULM score, median (IQR), n	31 (24 – 37) n = 116	-	27 (22 – 32) n = 56	-	35,5 (29,5 – 37,0) n = 60	-
6MWT meter, median (IQR), n	321,5 (166 – 425) n = 62	-	283 (107 – 397) n = 23	-	356 (236 – 434) n = 39	-
Opfølgning (år), middelværdi (SD)	1,83 (0,61)	-	1,91 (0,63)	-	1,75 (0,58)	-
Antal besøg, median (interval)	5 (2-11)	-	6 (2-11)	-	5 (3-11)	-
Alder for skoliose-behandling (år), middelværdi (SD) (Interval)	-	12 (2) (10-17)	-	11 (1) (10-12)	-	14 (2) (12-17)

IQR: Inter-kvartile-range (1.-3. kvartil). HFMSE = *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, RULM = *Revised Upper Limb Module*, 6MWT = *6-minute walk test*, SD = standardafvigelse, SMA = *Spinal Muscular atrophy*.

Ved opdeling i aldersgrupper var gennemsnitsalderen i de enkelte grupper sammenlignelig på nær aldersgruppen over 20 år, hvor patienter i nusinersengruppen i gennemsnit er ca. 14 år ældre end kontrolgruppen og har derfor muligvis mere stabil sygdom. Det er uvist, om sygdomsvarighed er sammenlignelig mellem grupperne.

#### Resultater

For den samlede patientgruppe sås en statistisk signifikant ændring i HFMSE og RULM ift. baseline på hhv. 1,18 (0,37; 1,99) og 0,58 (0,12; 1,04) point. Resultaterne varierer

mellem forskellige subgrupper, men der er generelt tale om variationer under 2 point eller 25 meter og er dermed under Medicinrådets grænse for mindste klinisk relevante forskel.

Tabellen nedenfor viser ændring i HFMSE i forskellige aldersgrupper sammenholdt med den ubehandlede kontrolgruppe fra studiet af Coratti et al. fra 2020.

For patienter i aldersgrupperne < 5 år og 5-7 år observeres en stigning i både nusinersen- og kontrolgruppen efter 12 måneder, og forskellen herimellem er ikke statistisk signifikant. I aldersgrupperne 8-14, 15-19 og > 20 år ses en stigning på 0,5-1 point efter 12 måneders behandling med nusinersen, men kontrolgrupperne falder 1,6-2,5 point. Forskellene ift. kontrolgruppen er statistisk signifikante og for de 8-14-årige (forskel 2,98 point) tæt på Medicinrådets grænse for mindste klinisk relevante forskel (3 point).

**Tablet 5.17. HFMSE-score for aldersgrupper sammenholdt med kontrolgruppe (kontrolgruppe er Coratti 2020 [46])**

Aldersinterval (År)	HFMSE			p-værdi	Cohen's d
	Behandlet	Ubehandlet (Kontrol)	Forskel		
<5 (N)	14	42			
Alder ved baseline, middelværdi (SD)	3,77 (0,89)	3,89 (0,73)		0,616	0,14
Ændring i HFMSE efter 12 måneder, middelværdi (SD)	3,50 (6,75)	1,60 (3,44)	1,90	0,387	0,35
5-7 (N)	11	79			
Alder ved baseline, middelværdi (SD)	6,27 (0,85)	6,51 (0,91)		0,411	0,27
Ændring i HFMSE efter 12 måneder, middelværdi (SD)	0,55 (3,05)	0,33 (4,19)	0,22	0,404	0,06
8-14 (N)	23	166			
Alder ved baseline, middelværdi (SD)	11,46 (1,75)	11,00 (2,02)		0,300	0,24
Ændring i HFMSE efter 12 måneder, middelværdi (SD)	0,52 (3,31)	-2,46 (4,55)	2,98	<,0001	0,75
15-19 (N)	11	39			

Aldersinterval (År)	HFMSE		Forskel	p-værdi	Cohen's d
	Behandlet	Ubehandlet (Kontrol)			
Alder ved baseline, middelværdi (SD)	16,34 (0,86)	16,94 (1,50)		0,212	0,49
Ændring i HFMSE efter 12 måneder, middelværdi (SD)	0,91 (5,19)	-1,61 (3,75)	2,52	0,024	0,56
>20 (N)	45	49			
Alder ved baseline, middelværdi (SD)	38,22 (12,53)	23,99 (2,67)		<,0001	1,57
Ændring i HFMSE efter 12 måneder, middelværdi (SD)	1,02 (3,47)	-1,65 (3,42)	2,67	<,0001	0,77

Statistisk signifikant (lys turkis).

Pera et al. fandt yderligere ingen tilfælde af alvorlige hændelser i studieperioden.

### Konklusion

Studiet viser en signifikant effekt for nusinersen på HFMSE efter 12 måneder hos børn og unge med SMA type 3 i alderen fra 8-19 år sammenholdt med det fald, der observeres i en ubehandlet kontrolgruppe. Forskellen i aldersgruppen 8-14 år tangerer også Medicinrådets grænse for klinisk relevans. I aldersgruppen over 20 år er patienterne i kontrolgruppen yngre, men det er uvist, hvad dette betyder for resultatet. Desuden bør der tages forbehold for uvished om, hvorvidt patienterne i alle aldersgrupper er sammenlignelige mht. sygdomsvarighed, SMA type og funktionstype.

### Vazquez Costa 2021 og 2022

Dette er et prospektivt spansk studie, hvor man har fulgt 79 voksne med SMA type 2 og 3 i op til 16 måneder. Heraf var 39 behandlet med nusinersen. Data er fuldt publiceret for baselinekarakteristika, og 6 måneders data for relative forskelle for 16 måneder er publiceret af Vazquez Costa et al. 2022. Et abstract fra 2021 af samme forfatter bidrager med data for absolutte forskelle efter 16-måneders behandling.

Inklusionskriterier var patienter med genetisk konfirmeret SMA over 15 år med data for mindst en motorskala per august 2020. Behandling med nusinersen blev tilbudt rutinemæssigt til patienter, der opfyldte de kriterier, som sundhedsmyndighederne har besluttet. Disse ekskluderede typisk patienter med svær sygdom (EK2<sup>1</sup> > 47), permanent

<sup>1</sup> Egen Klassifikation 2 – en funktionsskala, der måler aktiviteter i dagliglivet hos nonambulante patienter. Max score er 51. Høj score indikerer forværring.

ventilationsbehandling > 16 timer/døgn eller mild sygdom (type 3 med HFMSE > 54 eller type 4).

Patienterne i de to grupper var nogenlunde sammenlignelige mht. gennemsnitlig alder (30 og 33 år) og sygdomsvarighed (25 og 29 år), men er forskellige på flere parametre mht. funktion og respiratoriske parametre. Flere havde SMA type 3 i nusinersengruppen, og dobbelt så mange havde bevaret evnen til at sidde selv. Færre i nusinersengruppen anvendte ventilationsstøtte (8 timer daglig), og færre havde svær skoliose. HFMSE er nogenlunde sammenlignelig, men er kun målt for i alt 44 af de 79 patienter ved baseline. RULM-score målt for 72 patienter var nogenlunde sammenlignelige ved baseline (20,6 og 18,3 point). 6MWT var til gengæld lavere i den behandlede gruppe.

**Table 5.18. Baseline karakteristika, Vazquez Costa 2022**

Variable	Nusinersen (n=39)	Kontrol (n=40)
Alder (år), middelværdi (SD)	33,35 (13,35)	30,34 (14,05)
Median (1. kvartil – 3. kvartil)	31,42 (21,85 – 44,03)	26,98 (18,59 – 38,17)
Antal mænd (%)	20 (51,28)	17 (42,5)
Antal med SMA type 2a (%)	8 (20,51)	14 (35)
Antal med SMA type 2b (%)	2 (5,13)	6 (15)
Antal med SMA type 3a (%)	15 (38,46)	8 (20)
Antal med SMA type 3b (%)	14 (35,9)	9 (22,5)
Antal med SMA type 4 (%)	0 (0)	3 (7,5)
Antal med 1 SMN2-kopi (%)	0 (0)	1 (2,5)
Antal med 2 SMN2-kopier (%)	5 (12,82)	2 (5)
Antal med 3 SMN2-kopier (%)	23 (58,97)	27 (67,5)
Antal med 4 SMN2-kopier (%)	11 (28,21)	10 (25)
Sygdoms længde, middelværdi (SD)	28,84 (13,53)	24,97 (12,25)
Median (1. kvartil – 3. kvartil)	27,8 (17,94 – 38,83)	22,82 (16,85 – 34,3)
Antal, som ikke kan sidde (%)	10 (25,64)	20 (50)
Antal, som kan sidde (%)	16 (41,03)	9 (22,5)

Variable	Nusinersen (n=39)	Kontrol (n=40)
Antal, som kan gå (%)	13 (33,33)	11 (27,5)
Antal, som ikke bruger NIV (%)	30 (76,92)	24 (61,54)
Antal, som bruger NIV i 8 timer (%)	9 (23,08)	14 (35,9)
Antal, som bruger NIV i 24 timer (%)	0 (0)	1 (2,56)
Antal, som har fået gastrostomi (%)	0 (0)	1 (2,5)
Antal med Svær skoliose (%)	20 (51,28)	27 (67,5)
Antal, som bruger salbutamol (%)	19 (48,72)	22 (55)
HFMSE score (n=72)		
Middelværdi (SD)	25,9 (20,11)	29,95 (25,51)
Median (1. kvartil – 3. kvartil)	21 (7 - 47)	25 (4 - 57)
RULM (n=72)		
Middelværdi (SD)	20,64 (10,97)	18,29 (14,35)
Median (1. kvartil – 3. kvartil)	20,75 (12 – 29,38)	14,25 (5 – 35,75)
6MWT (n=17)		
Middelværdi (SD)	269,75 (123,41)	432,44 (127,61)
Median (1. kvartil – 3. kvartil)	280,5 (179,75 – 368,38)	460,5 (390,25 – 498,75)
FVC% (n=40)		
Middelværdi (SD)	72,86 (37,73)	59,58 (39,33)
Median (1. kvartil – 3. kvartil)	76,5 (39,5 – 104,75)	44,5 (28,9 – 87,75)
ALSFRRS-R (n=43)		
Middelværdi (SD)	31,38 (8,36)	26,62 (11,09)
Median (1. kvartil – 3. kvartil)	32 (25 – 38,5)	29 (20 – 31)
EK2 (n=34)		
Middelværdi (SD)	14,8 (9,17)	23,23 (9,47)
Median (1. kvartil – 3. kvartil)	9 (8,25 – 23)	22 (18 – 28,75)

NIV = *nin-invasive ventilation*, *n* = antal patienter, HFMSE = *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, RULM = *Revised Upper Limb Module*, 6MWT = *6-minute walk test*, SD = standardafvigelse, SMA = *Spinal Muscular atrophy*, FVC = *Percent-predicted Forced Vital Capacity*, ALSFRS-R = *Revised version of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Funktional Scale*, EK2 = *Egen Klassifikation 2*.

Efter behandling var forskellen i RULM mellem nusinersen og den ubehandlede gruppe 2 (0,46) point efter 6 måneder (1,67 vs. -0,58 point) og 1,5 point (0,46) efter 16 måneder, hvilket i begge tilfælde var statistisk signifikant. Forskellen i HFMSE var 2 (1,12) point efter 6 måneder (2,43 vs. 0,16) og 1 point (0,02) efter 16 måneder, hvor kun sidstnævnte var statistisk signifikant. Forskellene er dog i alle tilfælde under Medicinrådets definerede grænser for klinisk relevans. Den relative forskel i 6MWT var signifikant efter 16 måneder, men den absolutte forskel er ikke rapporteret.

Forfatterne angiver desuden, at manglende siddefunktion var associeret med ringere respons på behandlingen. To patienter (5 %) ophørte behandlingen pga. bivirkninger.

#### *Konklusion*

Studiet viser en statistisk signifikant effekt af nusinersen på hhv. 1 point på HFMSE efter 16 måneders behandling hos voksne med SMA type 2 og 3, der ikke anvender ventilationsstøtte udover 8 timer per døgn og har en HFMSE-score > 54 point ved baseline. Der er modstridende oplysninger, om de 1,5 pointforskelle i RULM også var signifikant. Ingen af forskellene overstiger Medicinrådets grænser for mindste klinisk relevante forskel. Der må tages forbehold for, at patienterne i nusinersengruppen generelt havde mindre svær sygdom end kontrolgruppen (herunder færre non-sitters, som var associeret til ringere respons, mindre ventilationsbehov, færre med svær skoliose). Det kan have påvirket resultatet til fordel for gruppen behandlet med nusinersen.

#### **Nye ukontrollerede studier nusinersen hos børn og unge med SMA type 2 og 3**

Der er fundet 7 ukontrollerede studier af nusinersens effekt hos børn og unge med SMA type 2 og 3 (se oversigt i tabel 5.5). Heraf et studie af Pane et al. fra 2022, der også indeholder data for både børn og voksne. Data for voksne bliver beskrevet i det efterfølgende afsnit.

#### *Audic 2020*

På opfølgningstidspunktet havde i alt 204 patienter i Frankrig været behandlet med nusinersen. Heraf var der data for minimum 1 års behandling for 123 patienter med SMA type 1 eller 2. Heraf var 89 patienter med SMA type 2. Data for 15 patienter med SMA type 3 indgik ikke i analysen.

Data er rapporteret samlet for SMA type 1 og 2 for aldersgrupperne < 2 år, 2-5 år og 6-17 år. I aldersgruppen 2-5 år er 37 ud af 47 patienter med SMA type 2. De sidste 10 patienter havde SMA type 1c, som er karakteriseret ved, at patienterne opnår hovedkontrol og symptomdebut efter neonatal perioden. I aldersgruppen 6-17 år havde 43 ud af 46 patienter SMA type 2. De sidste 3 patienter havde SMA type 1c. De fleste i denne aldersgruppe startede behandling med nusinersen i 6-11-årsalderen, og kun 2 patienter havde startet behandlingen i 12-17-årsalderen.

MFM er anvendt til at måle effekten hos 88 patienter. De sidste 25 er evalueret med HINE-2 eller CHOP-INTEND. Efter 1 år sås en statistisk signifikant gennemsnitlig ændring i MFM20 på 7 point i aldersgruppen 2-5 år. I aldersgruppen 6-17 år var der en gennemsnitlig ændring på 3 point, men forskellen var ikke signifikant ift. baseline.

Ingen af patienterne opnåede gangfunktion.

Der var ingen SAE rapporteret under studiet.

**Tabel 5.19. Ændring i MFM fra baseline**

	2-5 år (n=33)	6-17 år (n=35)
MFM20/MFM-32	7*	3 NS
D1: stå og forflytning	0 NS	-1 NS
D2: axial/proximal funktion	11*	3 NS
D3: distal funktion	10*	6*

\*Statistisk signifikant.

#### *Carrera 2021*

Dette er et abstract for et spansk studie, hvor man indsamlede data for 22 patienter i alderen 1,8-17 år (mean 10,3 år) 16 måneder før og 16 måneder efter behandling med nusinersen, således at patienten er sin egen historiske kontrol. Effekten er desuden opgjort for patienter over og under 6 år.

I data indgik 17 patienter med SMA type 2 eller non-ambulant type 3. Herudover havde 2 patienter type 3 (bevaret gangfunktion). Desuden indgik 3 patienter med SMA type 1 (data ikke vist her).

Hos de 17 non-ambulante patienter med SMA type 2 og 3 var HFMSE faldet fra 14 point, 16 måneder før baseline, til gennemsnitlig 9,67 point ved baseline. Efter 16 måneders behandling med nusinersen var HFMSE steget til 11,42 point.

Resultaterne for HFMSE indikerer, at effekten i den ældre aldersgruppe med SMA type 2 og nonambulant SMA type 3 skal holdes op imod et spontant fald uden behandling, mens effekten i den yngre aldersgruppe skal holdes op imod en forventet spontan stigning uden behandling.

**Tabel 5.20. Ændring i HFMSE- og RULM-score**

SMA type 2 og non-ambulant type 3 (n=17)	Ændring fra 16 mdr. til baseline	Ændring fra baseline til 16 mdr.	Forskel mellem før og efter periode
HFMSE: Alle	- 4,33	+1,75	6,08
HFMSE: Alder < 6 år	+0,33	+4,0	3,67
HFMSE: Alder >= 6 år	-2,82	+0,63	3,45

SMA type 2 og non-ambulant type 3 (n=17)	Ændring fra 16 mdr. til baseline	Ændring fra baseline til 16 mdr.	Forskel mellem før og efter periode
RULM: Alder < 6 år	+1,5	+3,75	2,25
RULM: Alder >= 6 år	Ikke oplyst	Ikke oplyst	-

#### *Chiriboga 2020 og Niguidula 2021*

Dette er to kongrespræsentationer, der rapporterer samme data fra CHERISH/SHINE for 123 patienter med SMA type 2 fra det randomiserede CHERISH-studie, der fortsatte i SHINE-studiet. For de 81 patienter fra nusinersengruppen er der rapporteret data for i alt 1650 dages opfølgningstid (ca. 4,5 år). De 81 patienter var median 6,62 (interval 4,1-11,5) år, da de overgik til SHINE og havde på dette tidspunkt modtaget median 2,4 års behandling med nusinersen.

Den gennemsnitligt opnåede forbedring i HFMSE i CHERISH (4 point) var stabil i den efterfølgende periode i SHINE med en samlet gennemsnitlig ændring på 4,6 (2,18) point ift. baseline. Den samlede gennemsnitlige forbedring i RULM var 6,4 (1,47) point. Den sidste måling ved dag 1650 er dog baseret på kun 20 af de 84 patienter

De 42 patienter fra den tidligere sham-kontrolgruppe var median 6,0 år ved overgang til SHINE og havde ved dag 930 (ca. 2,5 års behandling) opnået en gennemsnitlig forbedring i HFMSE på 1,7 point og RULM på 3,4 point.

#### *Gómez-García 2021*

Dette studie fra Frankrig inkluderede konsekutivt 16 børn i alderen 9,4 (SD 2,3 interval 3,5-11,5) år, som blev behandlet med nusinersen i 14 måneder. Heraf 2 børn med SMA type 1c (har hovedkontrol) og 14 børn med SMA type 2. Eksklusionskriterier var respiratoriske hændelser indenfor de sidste 3 uger eller kirurgi indenfor 3 måneder. Til sammenligning blev der indsamlet data for en aldersmatchet historisk kontrolgruppe af ubehandlede patienter med SMA type 2, men denne blev alene anvendt i sammenligningen af respiratoriske effektmål. Ændring i funktionsniveau blev evalueret med MFM-20 hos de 3 børn i alderen 2-5 år og MFM-32 for de 13 børn i alder 6 år og opefter.

For den samlede population var der en statistisk signifikant stigning ift. baseline på 9 point (fra 34 til 43 point). Den gennemsnitlige stigning i de to alderssubgrupper ift. baseline var 5 point for MFM-20 (3 patienter, baseline 25 point) og 9 point for MFM32 (13 patienter, baseline 37 point), hvilket ikke er statistisk signifikant i de to alderssubgrupper.

#### *Johnson 2020*

Dette konferenceabstract er den eneste offentligt tilgængelige kilde til de livskvalitetsdata, der i sin tid blev indsamlet i CHERISH-studiet tilbage i 2016, men indeholder dog kun meget sparsom information. Det fremgår blot, at der var en forældrerapporteret forbedring i total PedsQL for nusinersen vs. sham-kontrol på 5,0



(0,7; 9,3) point. Der er således ingen oplysninger om ændring fra baseline eller data for de enkelte domæner.

#### *Mueller-Felber 2020*

Abstract med opfølgingsdata fra CHERISH-SHINE dag 690 (1,9 år), hvor data er opdelt i aldersgrupper efter barnets alder ved 1. nusinersendosis. Tabellen viser stigning i HFMSE og RULM i de forskellige aldersgrupper.

**Tabel 5.21. Resultater ved dag 690 vs. baseline**

	2-3,5 år (n=35)	3,5-5 år (n=41)	5-9,5 år (n=34)
HFMSE	8,9 (5,7)	3,1 (4,3)	-2,1 (4,2)
RULM	8,0 (5,1)	3,6 (3,3)	0,5 (2,9)

I den orale præsentation blev der yderligere præsenteret data for HFMSE og data cut-off efter 930 dage (ca. 2,5 år). Data for børn under 3,5 år viser en stigning indtil dag 450 og en efterfølgende stabilisering af denne effekt. Data for børn mellem 3,5 og 5 år viser en mindre stigning og efterfølgende stabilisering, mens data for børn i alderen 5-9,5 år viser et stabilt forløb de første 450 dage efterfulgt af et fald på i alt 2,5 point ift. baseline (over 930 dage).

#### *Pane 2022*

Dette publicerede italienske registerstudie inkluderer alle børn og voksne med SMA type 2 og 3, som har været behandlet med nusinersen i mindst 24 måneder. Forfatterne har endvidere sammenholdt resultaterne med en ubehandlet kontrolgruppe, som rapporteret af Coratti et al. 2020 og 2021.

I alt 111 patienter blev inkluderet. Heraf 46 med SMA type 2 (40 under 18 år) og 65 med SMA type 3 (33 under 18 år). Alle 111 patienter blev vurderet med HFMSE ved baseline, 12 og 24 måneder. 80 patienter blev vurderet med RULM. Data blev opgjort for aldersgrupper, SMA type og funktionsstatus. RULM er kun opgjort for børn ældre end 5 år

Efter 24 måneder sås en signifikant ændring i HFMSE ift. baseline for både SMA type 2 og 3. Ved opdeling i aldersgrupper var ændringen ift. baseline kun signifikant for aldersgruppen under 5 år (SMA type 2 5,1 point, SMA type 3 7,0 point). I denne aldersgruppe var der en stærk korrelation mellem sygdomsvarighed og ændring i HFMSE ( $r = -0,720$  ved type 2 og  $-0,507$  ved SMA type 3). For børn med SMA type 3 i aldersgruppen 8-14 år var der en moderat korrelation ( $r = -0,398$ ). For øvrige aldersgrupper sås lille korrelation ( $r = -0,10$ ). Endvidere var effekten signifikant hos ambulante (gående patienter), men ikke hos de non-ambulante SMA type 3-patienter.

For RULM var ændringen i RULM ift. baseline kun signifikant hos patienter med SMA type 2 (1,6 point), men ikke signifikant i de enkelte aldersgrupper (6-11 patienter i hver gruppe). Her indgik som sagt ingen børn under 5 år.

Resultaterne for SMA type 2 tyder på, at patienter, som er ældre end 5 år, opnår en stabiliserende effekt af behandlingen, sammenholdt med at der observeres et fald i den ubehandlede kontrolgruppe. Det synes især udtalt for HFMSE målt i aldersgruppen 5-13 år. Data for 24 måneder er dog kun opgjort for halvdelen af den kontrolgruppe, der indgik i sammenligningen ved 12 måneder. Tilsvarende trend ses for RULM.

For patienter med SMA type 3 ses en markant stigning i HFMSE hos patienter under 5 år (5 patienter) behandlet med nusinersen sammenlignet med en lille stigning i kontrolgruppen. I de øvrige aldersgrupper synes der at være en stabiliserende effekt sammenlignet med kontrolgruppen, hvor faldet i HFMSE er mest udtalt i aldersgruppen 8-14 år.

Dette publicerede italienske registerstudie inkluderer alle børn og voksne med SMA type 2 og 3, som har været behandlet med nusinersen i mindst 24 måneder. Forfatterne har endvidere sammenholdt resultaterne med en ubehandlet kontrolgruppe, som rapporteret af Coratti et al. 2020 og 2021.

#### *Tulinius 2021*

Denne kongrespræsentation rapporterer data for 28 børn og unge. Heraf 11 med SMA type 2 og 17 med SMA type 3, der oprindeligt blev inkluderet i CS2-fase-2-studiet, efterfølgende overgik til forlængelsesstudiet CS12 for til sidst at blive inkluderet i opfølgingsstudiet SHINE. Den samlede opfølgningstid er 5,5 år (2010 dage). Data med samme cut-off dato fra 13 patienter med SMA type 3 og gangfunktion er også rapporteret i et abstract af Montes et al. 2021, som tidligere er beskrevet og vil derfor ikke blive beskrevet her.

De 11 børn og unge med SMA type 2 var i gennemsnit 4,9 (interval 2,1-15,9) år ved 1. nusinersendosis. Alder ved symptomdebut var 11 (interval 3-15) måneder, hvilket giver en beregnet sygdomsvarighed på 4,0 år. HFMSE ved baseline var 21,3 (9,5) point. Ved dag 2010 ses en gennemsnitlig stigning ift. baseline på 9,6 (5,12) point, hvilket svarer til en årlig stigning på ca. 1,7 point. Sidste måling er baseret på 7 patienter.

De 17 børn og unge med SMA type 3 var i gennemsnit 9,6 (interval 3,7-16) år ved 1. dosis og med symptomdebut ved 22 (6-60) måneder, svarende til en gennemsnitlig sygdomsvarighed på ca. 7,8 år. HFMSE ved baseline var 48,9 (12,4) point, hvilket var stabilt dag 1770 baseret på målinger for 7 patienter. Ved dag 2010 er ændring fra baseline -1,0 (2,51) point, svarende til en ændring på -0,2 point baseret på målinger for 7 patienter.

Alvorligere hændelser blev rapporteret hos 9 af de i alt 28 patienter. Investigator vurderede, at ingen var relaterede til behandlingen. Der var ingen behandlingsophør pga. bivirkninger.

#### **SMA type 2 og 3 for voksne**

Der er fundet 9 ukontrollerede studier, der inkluderer voksne (> 18 år) med SMA type 2 og 3 (se oversigt i tabel 5.6)

#### *Bonanno 2022*

Det publicerede italienske studie inkluderede retrospektivt 78 voksne patienter med SMA i alderen 18-68 år (median 38 år). Den mediane sygdomsvarighed ved start af behandling med nusinersen var 31 år (interval 9-55). Størstedelen med SMA type 3 (n=69), hvoraf 30 havde bevaret gangfunktion. 7 patienter med SMA type 2 og 2 med SMA type 4. Patienterne besvarede spørgeskemaet *Individualized Neuromuscular Quality of Life (INQoL)*, der måler helbredsdomæner, der typisk er påvirket af neuromuskulære symptomer samt psykisk og social funktion. Ændringer over 14 måneder blev sammenholdt med ændringer i HFMSE, RULM og 6MWT.

Ved baseline, 6, 10 og 14 måneder havde hhv. 70, 48, 41 og 30 af de 78 patienter svaret på spørgeskemaet vedr. livskvalitet. Efter 14 måneder var der en samlet signifikant forbedring på 5,2 point ift. baseline. Forfatterne skriver, at resultaterne ikke ændrer sig substantielt, når de kun er gjort op for de, der gennemførte evalueringen efter 14 måneder (data ikke vist). Den samlede forbedring var stort set ens hos patienter med SMA type 3 med og uden gangfunktion, undtaget domænet 'activities', hvor ikke-gående patienter opnåede signifikant større forbedring. HFMSE og RULM var ligeledes forbedret efter 14 måneder (gennemsnit ikke angivet), men der blev ikke fundet korrelation imellem disse og livskvalitet. Der var ingen ændring i 6MWT.

#### *De Wel 2020*

Patienter fra dette studie indgår også i metaanalysen af Coratti et al. men originalartiklen bidrager yderligere med data for livskvalitet. I artiklen indgår også data for en retrospektiv kohorte, der dog adskiller sig markant fra studiekohorten (f.eks. andel med SMA type 2, andel med gangfunktion, alder for symptomdebut), og derfor ikke vil blive omtalt yderligere her.

Den prospektive del af studiet omfatter 16 voksne patienter med SMA type 3 eller 4 behandlet med nusinersen i 14 måneder. I alt 48 voksne med SMA type 2, 3 eller 4 blev inkluderet. De var i gennemsnit 37,5 år (interval 22-66). Alder ved symptomdebut var 6,5 år (1-30). Antal SMN2-kopier varierede fra 3-5. 7 havde bevaret gangfunktion. Heraf blev 20 patienter ekskluderet pga. kontraindikation for lumbalpunktur, fx pga. tidligere kirurgi for skoliose. Andre hyppige eksklusionsgrunde var, at patienten ikke ønskede at deltage, eller patienten var afgået ved døden inden studiestart.

HFMSE steg gennemsnitligt med 2,1 point ift. baseline, hvilket dog ikke var statistisk signifikant. RULM steg i gennemsnit med 1,1 point, hvilket heller ikke var statistisk signifikant. De 7 patienter med bevaret gangfunktion opnåede en gennemsnitlig ikke-signifikant ændring på + 7 meter, hvilket var en ændring fra baseline på 2 %.

Der var ingen baselinemåling for SF-36, men forfatterne skriver, at der ses en signifikant forbedring fra 6 til 14 måneder i 'role limitations due to physical health', en signifikant forværring i 'role limitations due to emotional problems' og ingen ændringer i de 6 sidste domæner (ingen tal angivet).

#### *Duong 2021*

Patienter fra dette studie indgår også i metaanalysen af Coratti et al, men originalartiklen bidrager med yderligere subgruppeanalyser vedr. SMA type og funktion. Studiet

omfatter 42 voksne med SMA type 2 og 3, der i gennemsnit blev behandlet med nusinersen i 12,5 måneder (3-24). Ændring i HFMSE, RULM og 6 MWT blev omregnet til en årlig rate og desuden opgjort for subgrupperne med SMA type 2 og 3 mv. Alder ved 1. dosis nusinersen var gennemsnitligt 34 år (interval 17-66). Sygdomsvarighed var gennemsnitligt 30,9 år (12,1-60,6). 17 kunne ikke længere sidde selv. 14 kunne sidde selv, og 11 kunne gå selv.

Den gennemsnitlige ændring per år var 0,86 point for HFMSE, 0,11 point for RULM og 3,29 meter for 6MWT og ikke statistisk signifikant. Resultater for subgrupperne er ikke væsentligt forskellige. 4 patienter ophørte behandlingen, heraf en pga. bivirkninger (*bony overgrowth at the only thecal access site*).

**Tabel 5.22. Resultater for HFMSE, RULM og 6MWT (gennemsnitlig opfølgning 12,5 mdr.)**

	Alle	Type 2	Type 3	Ikke-siddende	Siddende	Gående
HFMSE	0,86 (-0,52-2,24)	0,66	0,99	-0,24	1,09	1,09
RULM	0,11 (-0,45-0,67)	0,43	-0,12	-0,17	0,74	-0,01
6MWT	3,29 meter (-248,04-34,62)	-	-	-	-	-

#### *Elsheikh 2021a*

Dette studie inkluderede 13 voksne patienter (gennemsnitligt 37 år (interval 18-59)) med SMA type 3 og bevaret gangfunktion (minimum 30 skridt), der blev behandlet med nusinersen i 14 måneder. HFMSE og 6MWT ved baseline var hhv. median 49 point (interval 23-59) og 297 meter (interval 107-495). Data for 10 af de 13 patienter er opgjort efter 14 måneder. Den gennemsnitlige ændring efter 14 måneder var 2,6 point (0,5; 4,69) for HFMSE, hvilket var statistisk signifikant. Ændring i 6MWT var 15,88 meter (-2,16; 33,92) og således ikke statistisk signifikant. Data for alle 13 patienter indgik i 10 måneders opfølgningen, og ændringen fra baseline var her statistisk signifikant for både HFMSE og 6MWT.

#### *Elsheikh 2021b*

Dette studie inkluderer, til forskel fra det andet studie af samme forfatter, patienter med SMA type 2 og 3 uden gangfunktion og markant lavere funktionsniveau. 19 patienter med en gennemsnitsalder på 40 år (interval 21-64 år) blev fulgt i 14 måneder efter start af behandling med nusinersen. HFMSE ved baseline var kun 3,5 point og uændret efter 14 måneder. RULM-score var 12,4 ved baseline, og ændringen efter 14 måneder (0,27 point) var ikke statistisk signifikant.

#### *Hagenacker 2020*

Dette tyske studie er tidligere omtalt i fagudvalgets afrapportering fra april 2020, og data indgår også i metaanalyserne af Coratti og Gaviliaki. I det følgende uddybes data for relevante subgrupper.

Studiet inkluderede i alt 139 voksne (alder 16-65 år) patienter med SMA type 2 og 3, hvoraf der på opgørelsetidspunktet var data for 58 nusinersenbehandlede patienter med 14 måneders opfølgningstid. Der er ingen kontrolgruppe.

For patienter med SMA type 2 (n=20) var der en statistisk signifikant gennemsnitlig forbedring i HFSME på 1,1 point ([0,4; 1,7] og i RULM på 1,6 point (0,7; 2,5).

For patienter med SMA type 3 (n=37) var der en statistisk signifikant og klinisk relevant gennemsnitlig forbedring i HFSME på 4,2 point (2,7; 5,7) og i RULM (n=38) på 0,7 point (0,2; 1,3). De 25 patienter, som gennemførte 6MWT efter 14 måneder, øgede i gennemsnit deres gangdistance statistisk signifikant med 46 meter (25,4; 66,6), hvilket overstiger Medicinrådets grænse for mindste klinisk relevante forskel.

Patienter med SMA 3 opnåede således en større forbedring i HFMSE end patienter med SMA type 2. Effekten var endvidere korreleret med HFMSE-score ved baseline.

#### *Maggi 2020*

Dette italienske studie indgår også i de to metaanalyser af Coratti og Gaviliaki, det er også det studie, som NICE henviste til, da de i 2021 udvidede deres anbefaling til at omfatte non-ambulante patienter med SMA type 3. I det følgende uddybes 14 måneders data for subgrupper med SMA type 2 og 3, herunder patienter med og uden bevaret gangfunktion.

Det er et retrospektivt studie, der inkluderede 116 voksne patienter. Heraf 13 med SMA type 2 og 106 med SMA type 3, hvoraf 52 har bevaret gangfunktion.

De 13 patienter med SMA type 2 var 24 (19-41) år gamle med en sygdomsvarighed på 22,5 (7-40,5) år. HFMSE og RULM ved baseline var hhv. 0 (0-9) og 2,5 (0-22). Ved 14 måneder er der kun data for 5 patienter, og ændringen var ikke signifikant ift. baseline.

De 51 patienter med SMA type 3 som havde mistet gangfunktion (sitters) var 40 (18-72) år og havde i gennemsnit en sygdomsvarighed på 37 (14-63) år. HFMSE og RULM ved baseline var hhv. 9 (0-40) og 20 (0-34). Data for 19 patienter ved 14 måneder viser en signifikant ændring i både HFMSE og RULM på hhv. 3,5 og 1,5 point. Den signifikante ændring for HFMSE opfylder Medicinrådets grænse for MKRF på 3 point.

De sidste 52 patienter med gangfunktion var 33 (18-68 år) med en sygdomsvarighed på 26 (3-51 år). Baseline ved HFMSE, RULM og MWT var hhv. 50,5 point, 37 point og 322 meter. Resultater for mellem 24 og 27 patienter viste en signifikant forbedring i HFMSE og 6MWT på hhv. 2,4 point og 23 meter, mens der ingen signifikant ændring var i RULM.

#### *Sikkerhed og bivirkninger*

To patienter fuldedte ikke loadingfasen med nusinersen og blev derfor ikke inkluderet. Den ene patient pga. lammelse af den 6. kranienerve (abducens). Den anden patient pga. subarachnoidalblødning op til 4. ventrikel efter transforaminal lumbalpunktur. Denne patient blev udskrevet uden mén efter 10 dages indlæggelse. To inkluderede patienter ophørte med behandling efter T6 pga. fravær af subjektiv effekt og dårlig tolerans af gentagen lumbalpunktur. Bivirkninger blev rapporteret i 48 (41,4 %) patienter. Den hyppigste bivirkning var postlumbalpunktur hovedpine og blev observeret mindst en

gang hos 43 (37,1 %) af patienterne. Hos fem patienter førte det til indlæggelse. En patient blev indlagt med renal kolik dagen efter T10-behandling.

#### *Pane 2022*

Studiet er beskrevet under børn og unge. Der er tale om et ukontrolleret studie, hvor der indgik i alt 111 patienter. Heraf var 38 over 18 år. 6 patienter med SMA type 2 og 32 patienter med SMA type 3. Data er kun opgjort for de 32 patienter med SMA type 3, der alle var over 20 år. Ændring i HFMSE var 0,4 (SD 4,2) point efter 24 måneder, hvilket ikke var statistisk signifikant.

#### *Thimm 2022*

Dette publicerede studie har målt sygdomsspecifik livskvalitet hos 17 voksne patienter (4 SMA type 2, 13 SMA type 3), der blev behandlet med nusinersen i 14 måneder. Disse data blev sammenholdt med målinger af HFMSE og RULM.

Livskvalitet blev målt med den korte udgave af Neuro-Qol (*Quality of life in neurological disorders*) for *upper/lower extremity function* (Fx selv børste tænder, skrive med en blyant, selv komme ind og ud af en bil).

Ved baseline var der en stærk korrelation mellem funktionsscore (HFMSE og RULM) ( $r = 0,822-0,949$ ), men den positive ændring i HFMSE efter 14 måneder ikke var korreleret til ændring i livskvalitet.

Efter 14 måneder var der en signifikant ændring i HFMSE ift. baseline på 2,9 point (SD +/- 0,87), men ingen signifikant ændring i RULM (0,33 point) eller livskvalitet (upper extremities -1,00, lower extremities 0,20). Ændringen i HFMSE var desuden større hos de 5 gående SMA type 3 patienter (4,2 point) sammenlignet med de ikke gående type 3 patienter, men her var ændringen i livskvalitet heller ikke signifikant. Ændringen i HFMSE overstiger ikke Medicinrådets grænse for MKRF. For gruppen af gående patienter oversteg ændringen ift. baseline Medicinrådets grænse for MKRF.

#### *Yeo 2020*

Indgår også i de to metaanalyser. Originalartiklen bidrager yderligere med data for livskvalitet (PedsQL for domænet 'fatigue'). Studiet omfatter 6 voksne med SMA type 3 med en gennemsnitlig alder på ca. 30 år med symptomdebut i alder 8 (1-14 år), hvorpå det kan beregnes, at alle patienter har minimum 10 års sygdomsvarighed. 1 patient havde type 3a (symptomdebut ved alder 1 år) og 5 patienter havde type 3b. Data rapporteres efter 14 måneder. Mediane baselineværdier var 35 (21-53) point for HFMSE, 31,5 (22-37) point for RULM. For 4 patienter med bevaret gangfunktion var 6MWT 249 (74-429) meter.

Gennemsnitlig ændring i HFMSE var 2 (interval 1-5) point. RULM var 1,8 (1-3) point. Data for 6MWT for 4 patienter med bevaret gangfunktion viste ingen ændring ift. baseline (data ikke vist). Data for 'træthed' (fatigue) målt med PedsQL viste stor individuel variabilitet mellem de enkelte måletidspunkter uden nogen klar trend. Ændringerne i HFMSE og RULM var under Medicinrådets grænse for MKRF.

## Blandet population

### *Szabó 2020*

Dette retrospektive studie fra Ungarn indgår også i metaanalysen af Coratti et al. Studiet omfatter børn med SMA type 1, 2 og 3, som startede behandling med nusinersen mellem april 2018 og december 2019. Her omtales alene resultaterne for SMA type 2 og 3. Herunder er en analyse af korrelationen mellem alder og effekt.

Der indgik 21 børn med SMA type 2 og gennemsnitsalder 4,5 (interval 1,3-12) år med en median opfølgningstid på 432 dage. HFMSE var 19,4 (2-33) point ved baseline. 16 patienter blev evalueret ved dag 307, men HFMSE inden behandling er kun angivet for 15 patienter (21,2 point). Ved dag 63 indgår også kun 15 patienter. 11 patienter blev evalueret ved dag 429 og 7 patienter ved dag 551. Ændring i HFMSE var hhv. 7,2 (interval -2; 17), 7,0 og 5,7 point, hvor de to førstnævnte var statistisk signifikante. Der er ikke redegjort i artiklen, hvorfor data mangler for de sidste 5 af de i alt 21 patienter. En statistisk analyse af data for de 15 patienter, der havde gennemført evaluering ved dag 307, viste en korrelation mellem alder ved 1. dosis og stigning i HFMSE ( $R^2$  0,409, slope -0,984 CI -1,7; -0,31). Resultater er ikke opgjort i alderssubgrupper.

De 23 børn med SMA type 3 var gennemsnitlig 10,9 (2,9-17,9) år med en median opfølgningstid på 384 dage. HFMSE ved baseline var 48,6 (27-64) point. Resultat af 6MWT var 256,3 (24-426) meter. 15 patienter blev evalueret ved dag 307 og opnåede en signifikant forbedring på 5,3 (-1-13) point. Tilsvarende forbedring blev målt hos 11 patienter ved dag 429. Kun 4 patienter havde gennemført dag 551. Den gennemsnitlige ændring på grafen kan aflæses til ca. 10 point. Igen er der ikke redegjort for, hvad der er blevet af sidste 7-8 af de oprindelige 23 patienter. 12 af de 15 patienter havde bevaret gangfunktion og gennemførte 6MWT ved dag 307, hvilket i gennemsnit medførte en signifikant øget gangdistance på 33,9 (interval -16,3 til 106,5) meter. Der blev ikke fundet korrelation mellem alder og effekt på de to parametre. 6MWT ved dag 429 og 551 blev gennemført for hhv. 8 og 4 patienter og viser hhv. et fald ved dag 429 og en stigning ved dag 551. Resultater er ikke opgjort i alderssubgrupper.

### *Veerapandiyani 2020*

Artiklen indgår i begge metaanalyser og er også tidligere omtalt i fagudvalgets afrapportering af real-world data for 2020. Der er tale om en retrospektiv gennemgang af data for 10 børn og voksne med SMA type 2 og 3 med 4-26 måneders opfølgningstid. Heraf havde 8 minimum 1 års opfølgning. RULM-score for de 8 patienter, som havde gennemført loading dose, steg fra 14,7 (9,39) ved baseline til 17,6 (8,9) ved sidste opfølgning.

## Opsummering af ny evidens for nusinersen

For **præsymptomatiske børn** bekræfter det endeligt publicerede data fra NURTURE-studiet de markante resultater for nusinersen, som er set i tidligere interimanalyser.

For **børn med SMA type 1** bekræfter 7 nye ukontrollerede studier de tidligere resultater fra det randomiserede ENDEAR-studie. Herunder værdien af tidlig indsættende behandling. Opfølgningsstudier med op til 4,2 års behandling viser, at længere

behandlingstid medfører, at flere børn med SMA type 1 opnår evne til at sidde selv, men meget få kommer til at gå selv.

For **børn under 6 år med SMA type 2 og 3** er der fundet 7 nye studier (2 med kontrolgruppe og 5 uden kontrolgruppe) med en opfølgningstid på 12-24 måneder, der selvstændigt opgør effekten for nusinersen for denne aldersgruppe. Disse bekræfter samlet set en signifikant og klinisk relevant forbedring i funktionscore (HFMSE eller RULM) ift. baseline. I det ene af de 2 studier med kontrolgruppe (Coratti 2021) var forskellen i HFMSE og RULM efter 12 måneder også klinisk relevant sammenholdt med en aldersmatchet ubehandlet kontrolgruppe, hvilket ikke var tilfældet i det andet studie (Pera 2021). I de 5 ukontrollerede studier sås der generelt en klinisk relevant stigning ift. baseline.

For **større børn og unge (6-17 år) med SMA type 2 og 3** er der fundet 7 nye studier (2 med kontrolgruppe og 5 uden kontrolgruppe) med en opfølgningstid på 12-24 måneder, der selvstændigt opgør effekten for nusinersen for denne aldersgruppe. I de to studier med kontrolgruppe, ses for nogle alderssubgrupper en klinisk relevant forskel for nusinersen på effektmålene RULM eller HFMSE sammenholdt med en aldersmatchet ubehandlet kontrolgruppe. Det gælder for børn med SMA type 2 i aldersgruppen 5-13 år (Coratti 2021) og unge med SMA type 3 i aldersgruppen 8-14 år (Pera 2021).

I de 5 ukontrollerede studier af nusinersen ses som udgangspunkt ikke statistisk signifikante ændringer ift. baseline. Dette skal sammenholdes med, at der hos ubehandlede patienter vil ske et funktionstab. For ubehandlede børn og unge med SMA type 2 er funktionstabets især udtalt for patienter med SMA type 2 indenfor aldersgruppen 5-13 år, mens det for SMA type 3a (tidlig debut) er mest udtalt indenfor aldersgruppen 8-14 år og ved SMA type 3b (sen debut) mest udtalt indenfor aldersgruppen 15-19 år.

For **voksne (> 18 år)** med SMA type 2 og 3 er der fundet 11 nye studier af nusinersen (heraf 2 med kontrolgruppe) med en opfølgningstid på 12-24 måneder, der selvstændigt har opgjort resultater for voksne. I det ene studie med kontrolgruppe var forskellen i HFMSE efter 12 måneder hos voksne med SMA type 3 signifikant sammenlignet med en ubehandlet kontrolgruppe (Pera 2021), men forskellen oversteg ikke Medicinrådets grænse for kliniske relevans. I det andet studie med kontrolgruppe, hvor der indgik voksne med både SMA type 2 og 3, var forskellen i HFMSE og RULM efter 16 måneder ligeledes signifikant ift. en ubehandlet kontrolgruppe (Vazquez Costa 2021 og 2022), men forskellen oversteg heller ikke her Medicinrådets grænser for klinisk relevans.

I de 9 ukontrollerede studier af voksne var der ikke statistisk signifikante ændringer ift. baseline i den samlede studiepopulation efter 12-24 måneders behandling med nusinersen. I enkelte studier ses dog signifikante og kliniske relevante forbedringer hos patienter med SMA type 3 (Hagenacker 2020) med eller uden gangfunktion (Maggi 2020, Thimm 2022).

I de sidste 5 studier er data for patienter over 6 år ikke selvstændigt opgjort.



### **Fagudvalgets kliniske vurdering**

De nye resultater for nusinersen bekræfter effekten af behandling hos præsymptomatiske børn og børn op til 6 år med SMA.

For børn og unge i alderen 6-17 år og voksne er der tale om ukontrollerede studier eller studier, hvor data for nusinersen sammenlignes med en ubehandlet historisk kontrolgruppe, og man kan ikke forvente, at der vil komme nye randomiserede studier. Populationerne og behandlingseffekten er ujævnt beskrevet, men resultaterne peger overordnet i samme retning; nemlig at der er klinisk signifikant effekt, når data for nusinersen sammenholdes med det dokumenterede fald i en tilsvarende ubehandlet kontrolgruppe. Sygdomsstabilisering ses over en længere årrække og har afgørende betydning for denne patientgruppe med lang forventet restlevetid.

Fagudvalget vurderer, at de nye resultater viser en sygdomsstabiliserende effekt for en større gruppe end de, der er omfattet af Medicinrådets tidligere anbefalinger.

Fagudvalget vurderer derfor, at der er belæg for at udvide målpopulationen for Medicinrådets anbefaling, således at nusinersen kan tilbydes børn, unge og voksne patienter med SMA type 2 og 3.

#### **5.1.2 Onasemnogene abeparvovec (OA)**

##### **Opsummering af Medicinrådets tidligere vurdering af onasemnogene abeparvovec (OA)**

Medicinrådets vurdering fra maj 2021 er baseret på tre studier.

- START- og STRIVE-US-studierne med tilsammen 34 børn med SMA type 1 og en opfølgningstid mellem 14-24 måneder [47,48]
- SPR1NT-studiet af 29 præsymptomatiske børn med en interimanalyse efter ca. 10 måneders opfølgning (data fra ansøger og EPAR'en med data cut-off den 31. december 2019).

Der forelå på daværende tidspunkt ingen data for børn ældre end 6 måneder (bortset fra en enkelt patient på 7,9 måneder), ingen data for patienter i permanent ventilationsbehandling (non-invasiv ventilationsstøtte > end 12 timer/døgn) og ingen data for børn med SMA type 2 og 3.

På denne baggrund vurderede Medicinrådet for børn med SMA type 1 med alder under 6 måneder, der ikke er i permanent ventilationsbehandling, at OA som minimum har ligeværdig effekt med nusinersen.

For præsymptomatiske børn vurderede Medicinrådet ligeledes, at effekten var ligeværdig med nusinersen, på trods af at man pga. den meget kortere opfølgningstid for onasemnogene abeparvovec (ca. 10 måneder vs. 34 måneder for nusinersen) ikke reelt kan konkludere, om effekten på de motoriske milepæle eller bivirkninger er sammenlignelig.

Medicinrådet var dog bekymrede for den store usikkerhed om langtidseffekten af genterapien, herunder om patienterne senere kommer i kombinationsbehandling.

Medicinrådet var også bekymrede for risikoen for sjældne, men alvorlige bivirkninger, da datagrundlaget var sparsomt, og der kort før Medicinrådets vurdering fremkom nye oplysninger om fem rapporterede alvorlige tilfælde af trombotisk mikroangiopati (TMA), hvoraf et tilfælde var fatalt. På denne baggrund besluttede Medicinrådet at bede virksomheden om at fremsende data fra de igangværende opfølgingsstudier senest i maj 2023 samt anmode de behandlede læger om at opsamle information fra danske patienter, der starter behandling med OA.

#### Ny litteratur for onasemnogene abeparvovec (OA)

I den systematiske litteratursøgning blev der inkluderet 9 nye referencer for OA, der rapporterer data fra nye eller igangværende studier (se tabellen nedenfor).

**Tabel 5.23. Resultat af litteratursøgning for OA**

Reference	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Opfølgning
<b>Præsymptomatiske</b>					
Strauss 2021 og 2022 [49,50] SPR1NT <i>publiceret</i>	14 præsymptomatiske spædbørn med 2 SMN2-kopier	OA	Ingen	Overlevelse, motoriske milepæle, SAE	Alder 18 mdr.
Strauss 2022 [51,52] SPR1NT <i>publiceret</i>	15 præsymptomatiske spædbørn med 3 SMN2-kopier	OA	Ingen	Overlevelse, motoriske milepæle, SAE	Alder 24-26 mdr.
<b>SMA type 1 (og enkelte type 2)</b>					
D'Silva 2022 [53] <i>publiceret</i>	21 børn med SMA type 1 og 2	OA (tidligere eller i kombination med nusinersen)	Ingen	Overlevelse, eventfree survival, motoriske milepæle, SAE	Alder 0,65-24 mdr.
Mercuri 2021 [54] STRIVE-EU <i>publiceret</i>	33 børn (< 6 mdr.) med SMA type 1	OA	Ingen		Alder 18 mdr.
Matesanz 2021 [55] <i>publiceret</i>	7 børn med SMA type 1 og 2 og alder > 7 mdr.	OA (evt. tidligere nusinersen)	Ingen	CHOP-INTEND, HFMSE	Alder 3-12 mdr.
Mendell 2021 [56] START-opfølgning <i>publiceret</i>	10 børn med SMA type 1	OA (evt. tidligere nusinersen)	Ingen	Overlevelse, eventfree survival, motoriske milepæle, SAE	Alder 5 år

Reference	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Opfølgning
Servais 2021 [57] RESTORE <i>abstract</i>	144 børn med SMA	OA	Ingen	SAE	Data cut-off dec 2020
Servais 2022 [58] <i>abstract</i>	248 børn med SMA	OA (evt. tidligere eller i kombination med nusinersen)	Ingen	SAE	Data cut-off maj 2021
Weiss 2022 [59] <i>publiceret</i>	76 børn med SMA type 1 og 2 og alder < 24 mdr.	OA (evt. tidligere nusinersen)	Ingen	CHOP-INTEND, HFMSE	6 mdr.

OA: Onasemnogene abeparvovec.

### Præsymptomatiske spædbørn

Der blev fundet to studier (konferenceabstracts), som efterfølgende er blevet publiceret (juni 2022). De to artikler rapporterer de endelige data fra SPR1NT-studiet for præsymptomatiske børn med hhv. 2 og 3 SMN2-kopier.

#### *Strauss 2022a*

Den publicerede artikel rapporterer de endelige data fra SPR1NT-studiet for de 14 børn, som har 2 SMN2-kopier. Ubehandlet vil langt de fleste børn med 2 SMN2-kopier udvikle SMA type 1. 9 børn blev identificeret ved screening og 5 via prænatal diagnostik. Gennemsnitsalder ved diagnose var 7,2 dage (interval 1-14) og ved behandlingsstart med OA 21 dage (interval 8-34).

Alle 14 børn blev fulgt, til de var minimum 18 måneder gamle. Alle var i live, og ingen havde behov for nogen form for ventilationsbehandling. Alle børn kunne sidde selv i minimum 30 sekunder, og de 11 opnåede denne milepæl indenfor 9,2 måneder, hvilket er indenfor normalområdet. Alle børn kunne stå uden støtte ( $\geq 3$  sekunder), og 11 opnåede denne milepæl inden for normalområdet (16,9 måneder). 9 af 14 børn kunne gå uden støtte, heraf opnåede 5 dette indenfor normalområdet (17,6 måneder), men 4 var ældre end 18 måneder.

5 børn oplevede en SAE, som investigator vurderede ikke var relateret til behandlingen.

#### *Strauss 2022b*

Den publicerede artikel rapporterer de endelige data fra SPR1NT-studiet for de 15 børn, som har 3 SMN2-kopier. Ubehandlet vil nogle børn med 3 SMN2-kopier udvikle SMA type 1 og andre SMA type 2. 13 børn blev identificeret ved screening og 1 via prænatal diagnostik. Gennemsnitsalder ved diagnose var 9,9 dage (interval 2-26) og ved behandlingsstart med OA 29 dage (interval 9-43).

Alle 15 børn blev fulgt, til de var minimum 24 måneder gamle. Alle var i live, og ingen havde behov for nogen form for ventilationsbehandling. 14 børn kunne sidde selv i minimum 30 sekunder, og de 11 opnåede denne milepæl indenfor 9,2 måneder, hvilket er indenfor normalområdet. Alle børn kunne stå uden støtte og 14 opnåede denne milepæl inden for normalområdet (16,9 måneder). 14 børn kunne gå uden støtte, heraf 11 indenfor normalområdet (17,6 måneder), og 3 opnåede dette mellem 18 og 19 måneder. Det sidste barn kunne stå uden støtte, men havde i en alder af 25 måneder ikke opnået selvstændig gangfunktion.

Tre børn oplevede en SAE, som investigator vurderede ikke var relateret til behandlingen. Der var ingen tilfælde af trombotisk mikroangiopati.

### SMA type 1

Medicinerådets tidligere vurdering fra maj 2021 var, som tidligere nævnt, baseret på fase 2-studiet START og det amerikanske fase 3-studie STR1VE-US. Det europæiske fase 3-studie STR1VE-EU er efterfølgende publiceret i oktober 2021.

#### *Mercuri 2021 (STR1VE-EU)*

STR1VE-EU inkluderede 33 børn under 6 måneder med SMA type 1 med to SMN2-kopier. Eksklusionskriterier var bl.a. behov for non-invasiv ventilationsstøtte i mere end 12 timer/døgn, hvilket adskiller sig fra STR1VE-US, hvor patienterne ikke måtte modtage ventilationsstøtte i mere end 6 timer/døgn. Endvidere måtte patienterne gerne få hjælp til ernæring (fx sonde), hvilket var et eksklusionskriterium i STRIVE-US. Det primære effektmål var evnen til at sidde uden støtte i 10 sekunder ved alder 18 måneder

Forfatterne har endvidere foretaget en post-hoc-analyse for den andel af patienter, der ville opfylde de samme inklusionskriterier, som de tidligere studier.

Nedenstående tabel sammenligner baselinekarakteristika for patienter i STR1VE-EU med patienter i de tidligere studier. Patienterne i STR1VE-EU er i gennemsnit 0,5 måneder ældre med tilsvarende længere sygdomsvarighed og ca. 3 point lavere CHOP-INTEND-score. Herudover modtog flere ventilationsstøtte (< 12 timer/døgn) ved baseline. Den yngste patient var 1,8 måneder, da behandlingen med OA blev gennemført. Til sammenligning var de yngste patienter i START og STR1VE-US under 1 måned gamle, da de modtog behandlingen

**Tabel 5.24. Baselinekarakteristika for patienter i STR1VE-EU sammenlignet med tidligere studier**

	STR1VE-US [48]	START (kohorte 2) [47]	STR1VE-EU [54]
Opfølgning	Alder 18 mdr. (ca. 14 mdrs. opfølgning)	24 mdrs. opfølgning	Alder 18 mdr. (ca. 14 mdrs. opfølgning)
N	22	12	33
SMN2-kopi antal	2	2	Ikke oplyst

	STRIVE-US [48]	START (kohorte 2) [47]	STRIVE-EU [54]
Sygdomsvarighed ved behandling, mdr. mean (range)	1,9 (1,1-3,7) <sup>1</sup>	ca. 2 (0,6-5,9) <sup>1</sup>	2,5 (beregnet)
Alder ved symptomdebut, mdr. mean (range)	1,9 (IQR 1,0-3,0) (2,1 (0,5-4)) <sup>1</sup>	1,4 (range 0-3)	1,6 (range 0,0-4,0)
Alder ved behandling middelværdi (interval)	3,7 (0,5-5,9) (4,0 (1,9-5,9)) <sup>1</sup>	3,4 (0,9-7,9)	4,1 (1,8-6,0)
Vægt i kg, middelværdi (interval)	5,8 (3,9-7,5)	5,7 (3,6-8,4)	5,8 (4,2-8,4)
CHOP-INTEND, middelværdi (interval)	32,0 (17-52)	28,2 (12-50)	27,9 (14,0-55,0)
Ventilationsstøtte n (%)	0 (0)	2 (17)	9 (27)

1. Beregnet ud fra data fra FDA på baggrund af oplysninger for 32 patienter.

En patient, der blev behandlet på dag 181, blev ekskluderet fra analysen af ITT-populationen, men opnåede både *eventfree survival* og at kunne sidde uden støtte i 10 sekunder. En patient døde i en alder af 6 måneder og indgår i ITT-populationen.

**Table 5.25. Sammenligning af resultater for OA fra de to fase-3 studier**

	START/STRIVE-US (n=34)	STRIVE-EU (n=33)
Overlevelsesrate ved 14 mdrs. opfølgning	97,1 %	31/32 (97 %) 32/33 (97 %)
Overlevelse uden behov for permanent ventilationsstøtte	94,1 %	97 %
CHOP-INTEND	24.6/Ca. 25 <sup>3</sup> point	Ca. 20 <sup>3</sup> point
Sidde uden støtte 10 sek <sup>1</sup>	Ikke opgjort	14/32 (44 %) 15/33 (45 %)
Sidde uden støtte 30 sek <sup>2</sup>	17/34 (50 %)	16/33 (48 %)
Gik uden støtte	1/34 (3 %)	1/33 (3 %)
SAE	20/34 (59 %)	19 (58 %)

1. WHO's definition (barnet sidder op med hovedet oprejst  $\geq 10$  sekunder og bruger ikke hænder eller arme til at holde balancen eller støtte).
2. Bayley Scales Gross Motor subset #26 (barnet sidder uden støtte  $\geq 30$  sekunder).
3. Aflæst på graf (supplementary appendix).

Tabellen viser, at resultaterne fra STRIVE-EU er sammenlignelige med de tidligere studier af OA. Der var ingen tilfælde af trombotisk mikroangiopati.

Data for subgrupper er ikke opgjort i artiklen. I supplementary appendix fremgår det, at den ene patient, der opnåede gangfunktion, modtog behandlingen i en alder på 4,5 måneder, og forinden havde barnet opnået hovedkontrol (svarende til SMA type 3c) og havde en CHOP-INTEND score 55 point (max score 64 point). 2 af de 9 patienter, som modtog ventilationsstøtte (< 12 timer/døgn) ved baseline, var blevet uafhængige heraf efter behandling. Kun 1 af de 9 patienter opnåede evnen til at sidde uden støtte og i dette i en alder af 18,3 måneder.

### **SMA type 1 og 2 med alder over 6 måneder**

#### *D'Silva 2022*

Dette er et publiceret australsk studie med 21 patienter, hvoraf de 19 tidligere har været i behandling med nusinersen (3-7 doser). 5 patienter fortsatte behandlingen med nusinersen i kombination med OA. Medianalder ved behandling med OA var 11 måneder (0,65-24). 3 børn var under 6 måneder. Gennemsnitsvægt var 8,8 kg, og ingen vejede over 13 kg.

16 patienter opnåede yderligere motoriske milepæle efter skift til OA, heraf kunne 5 nu gå uden støtte, men det er uvist, om tilsvarende udvikling ville være sket, hvis patienten i stedet havde fortsat behandlingen med nusinersen (i monoterapi). Blandt de 4 patienter, der fik kombinationsbehandling, opnåede 3 patienter flere motoriske milepæle. Heraf kunne 1 patient gå uden støtte. Denne var 9 måneder gammel ved behandling med OA og havde tidligere modtaget 4 doser af nusinersen. CHOP-INTEND og HFMSE steg med hhv. 7 og 10 point over 6 måneder.

TMA opstod hos 2 patienter 1 uge efter behandling med OA. Begge patienter har tidligere været i behandling med nusinersen.

#### *Matesanz 2021*

Dette er et publiceret amerikansk retrospektivt studie, som inkluderer alle børn, som var over 7 måneder gamle, da de blev behandlet med OA på Children's hospital i Philadelphia. I alt 7 børn blev inkluderet (3 SMA type 1 og 4 SMA type 2). Den ældste patient var 19,2 måneder. Alle vejede under 13 kg. 5 ud af 7 havde været behandlet med nusinersen (4-6 doser), inden de overgik til behandling med OA.

Effekten af OA blev vurderet med enten CHOP-INTEND eller HFMSE efter vurdering fra den behandlede fysioterapeut. 6 ud af 7 opnåede en klinisk relevant stigning ift. baseline.

CHOP-INTEND er kun vurderet med baseline og 3 måneder hos 4 patienter og viser forbedringer mellem 1-18 point. Den ene patient med SMA type 1, som steg 18 point, var 7,5 måneder ved behandling med OA og havde inden fået 6 doser af nusinersen, hvilket er mere end anbefalet. Den anden patient med SMA type 1c steg 12 point, var 9 måneder ved behandling med OA og havde ikke tidligere været i behandling med nusinersen. De 2 sidste havde begge SMA type 2. Det første barn var 12,2 måneder og nydiagnosticeret og havde ikke tidligere været behandlet med nusinersen. Der var en stigning på 5 point i CHOP-INTEND (ceiling-effekt pga. høj baseline). Hos denne patient blev effekten dog også vurderet med HFMSE efter både 3 og 12 måneder, hvilket medførte en stigning på 1 point efter 3 måneder og 13 point efter 12 måneder. Det sidste barn, som blev vurderet med CHOP-INTEND, steg 1 point og havde desuden en baseline HFMSE på 6 point. Barnet var 19 måneder ved behandling med OA, diagnosticeret med SMA type 2 i en alder af 10 måneder og havde inden modtaget 5 doser af nusinersen.

De 3 patienter, der kun blev vurderet med HFMSE, opnåede forbedringer mellem 9-11 point efter 3 måneder og 12-16 point efter 12 måneder. Alle havde tidligere været behandlet med nusinersen.

#### *Weiss 2022*

Dette publicerede tysk/østrigske studie inkluderer alle børn behandlet med OA i Tyskland og Østrig i perioden september 2019 til april 2021. Studiet er interessant, fordi der indgår børn op til en alder på 5 år og vægt på 15 kg, som er udover inklusionskriterierne i de kliniske studier (SMA type 1, ældre end 6 måneder og SMA type 2). Opfølgningstiden på behandlingseffekten er dog kun 6 måneder.

I alt 76 børn blev inkluderet. De fleste med SMA type 1 (n=52). 19 børn havde SMA type 2, og 6 var præsymptomatiske spædbørn med 2 eller 3 SMN2-kopier. Alle børn var under 5 år og vejede højst 15 kg. Alder på tidspunkt for behandling med OA var i gennemsnit 16,8 måneder (0,8-59). Vægt var i gennemsnit 9,1 kg (4,0-15,0). 58 børn havde tidligere været i behandling med nusinersen (ca. 1 år i gennemsnit). Årsagen til start af genterapi var primært stagnation eller forværring i patientens funktioner. 12 børn skiftede fra nusinersen til OA pga. behandlingsbyrde ved administration af nusinersen.

På opfølgningstidspunktet var der data for 60 af de 76 børn, som var blevet fulgt i minimum 6 måneder. De sidste 16 børn var endnu ikke fulgt i 6 måneder, eller man var skiftet fra at anvende CHOP-INTEND ved baseline og HFMSE ved 6 måneders evaluering.

49 af de 60 patienter (82 %) opnåede en klinisk relevant forbedring (minimum 4 point på CHOP-INTEND eller minimum 3 point på HFMSE). 10 patienter forblev stabile og 1 patient (med lungebetændelse) fik et fald på CHOP-INTEND.

Opgjort på aldersgrupper sås en signifikant stigning i CHOP-INTEND hos børn under 8 mdr. (13,8 point, svarer til resultatet i STRIVE-EU på 13,6 point) og børn i alderen 8-24 mdr. (7,7 point), men ikke ved alder over 24 mdr. (2,5 point NS). Stigningen var signifikant hos præsymptomatiske børn (15,2 point) og gruppen af børn med SMA type 1 (8,6 point, gennemsnit for alle aldre), men ikke SMA type 2 (4,0 point), der dog kun

omfattede 5 patienter. Statistisk analyse for 4 patienter evalueret med HFMSE blev ikke udført, men den gennemsnitlige stigning var 10,0 point (SD 4,5, interval 5-16).

De 45 patienter, som var skiftet fra behandling med nusinersen til OA og fulgt i minimum 6 måneder herefter, opnåede en gennemsnitlig stigning i CHOP-INTEND på 8,8 point. Det er uvist, hvordan deres udvikling havde været, hvis de havde fortsat nusinersen-behandlingen i stedet, og der kan derfor ikke konkluderes, om effekten er bedre, ringere eller uændret.

Ved sidste opfølgning (gennemsnit 39 uger, interval 23-82, IQR 30-49) kunne 12 af de 76 patienter (16 %) sidde selv, og en kunne gå selv. Disse data kan dog ikke sammenlignes med andre studier pga. forskelle i både alder og opfølgningstid.

SAE opstod hos 11 % af patienterne (hyppigst subakut hepatopati). Der var ingen tilfælde af trombotisk mikroangiopati. Det er uvist, om det skyldes alder eller tidligere nusinersenbehandling.

### **Langtidsopfølgning**

#### *Mendell 2021*

Dette publicerede studie rapporterer 5 års opfølgingsdata (data cut-off, juni 2020) for de SMA type 1 patienter, der indgik i det 2-årige fase 2-studie START. Disse data er allerede kort nævnt i Medicinrådets vurdering, da de fremgik af EPAR'en, men den nu publicerede artikel kan bidrage med yderligere oplysninger vedr. bl.a. årsager til frafald af patienter, påbegyndt behandling med nusinersen mv.

Kort repeteret blev 10 af de 12 patienter fra fase 2-studiet START (kohorte 2, *therapeutic dose group*) inkluderet i opfølgningsstudiet START LTFU. Årsagen til, at de sidste 2 patienter ikke blev inkluderet, var, at deres familier afslog at deltage. Efter afslutning af START-studiet påbegyndte 4 af de 10 patienter behandling med nusinersen. 2 patienter var startet inden overgang til opfølgningsstudiet. Det fremgår eksplicit af artiklen, at det skete i et forsøg på at maksimere effekten og ikke pga. funktionstab eller oplevet forværring af behandlingen med OA.

Ved en median opfølgningstid på 5,0 år (interval 4,6-5,6) var alle 10 patienter fortsat i live, og ingen havde behov for permanent ventilationsbehandling. 4 patienter havde uændret behov for non-invasiv ventilationsstøtte. Yderligere 2 patienter opnåede i opfølgningsstudiet den motoriske milepæl 'stå med støtte'. Ingen af de 2 modtog behandling med nusinersen. De 8 andre patienter bevarede de motoriske milepæle, som var opnået under det 2-årige START-studie.

SAE blev rapporteret for 7 af de 10 patienter. Der var hyppigst tale om respiratoriske hændelser (respiratory failure, pneumoni), som investigator vurderede som ikke relateret til behandlingen med OA. Der var ingen tilfælde af TMA.

### **Sikkerhed**

I det senest opdaterede produktresumé fra den 6. september 2022 fremgår det fortsat, at sikkerhed og virkning ikke er klarlagt hos patienter over 2 år eller hos patienter, der



vejer over 13,5 kg, samt at der er 'begrænset erfaring'. Hyppigheden af TMA fremgår som 'Ikke kendt'. I august 2022 er der blevet rapporteret to dødsfald i Asien pga. leversvigt. Markedsføringsindehaveren har den 22. august 2022 oplyst sekretariatet, at EMA's produktresumé vil blive opdateret med denne information.

#### *Servais 2021*

Dette abstract indeholder, om end kun sparsomme, oplysninger om de 148 patienter, der indgår i RESTORE (et register, der prospektivt registrerer patienter med SMA). Per december 2020 er der rapporteret bivirkningsdata for 144 af 148 patienter med kendte behandlingsregimer. For 12 (8,3 %) patienter blev der registreret mindst en SAE relateret til behandlingen. Det fremgår også, at der ikke blev identificeret nye sikkerhedssignaler. Eventuel forekomst af TMA er ikke oplyst.

#### *Servais 2022*

Dette abstract omtaler data fra RESTORE frem til maj 2021. På dette tidspunkt er der data for 248 patienter (primært fra USA). 61 havde tidligere været behandlet med nusinersen, og 41 fik nusinersen i kombination med OA. 53 patienter (21,7 %) rapporterede mindst en alvorlig hændelse, der for 22 (9,0 %) var relateret til behandlingen med OA. Det fremgår også, at der ikke blev identificeret nye sikkerhedssignaler.

#### **Opsummering af ny evidens for onasemnogene abeparvovec**

De endelige data for et studie af præsymptomatiske børn viser, at alle børn fortsat er i live, og flere opnår motoriske milepæle, herunder gangfunktion. Det styrker således resultaterne fra den tidligere interimanalyse.

Data fra det europæiske fase 3-studie af børn med SMA type 1 med alder under 6 måneder stemmer overens med resultaterne fra det tidligere amerikanske fase 3-studie.

Et publiceret studie af real world data, hvor der indgår større børn med SMA type 1 og 2 (alder op til 5 år og vægt op til 15 kg), viser signifikant og klinisk relevant effekt hos børn med SMA type 1 alder op til 24 måneder. De fleste har forinden været behandlet med nusinersen. Studiet kunne ikke selvstændigt vise effekt hos børn ældre end 24 måneder eller børn med SMA type 2, hvor kun få patienter indgik i studiet. Resultaterne understøttes af resultater fra et lille studie, der viste fortsat effekt ved skift fra nusinersen til OA hos patienter med SMA type 1 og 2 i alder op til 19 måneder og vægt under 13 kg.

Der er ikke tilkommet oplysninger om nye tilfælde af den alvorlige bivirkning TMA, men i august 2022 er der blevet rapporteret to dødsfald i Asien pga. leversvigt.

#### **Fagudvalgets kliniske vurdering**

Fagudvalget vurderer, at den kliniske vurdering af OA er uændret ift. den tidligere vurdering fra maj 2021.

### 5.1.3 Risdiplam

#### Opsummering af Medicinrådets tidligere vurdering af risdiplam

Medicinrådets vurdering fra oktober 2021 er baseret på publicerede 1 års data fra FIREFISH for børn med SMA type 1 [60,61] og upublicerede abstractdata fra SUNFISH for patienter med SMA type 2 og 3 med op til 2 års opfølgning [62,63], samt fortrolige data fra ansøger.

På denne baggrund blev risdiplam anbefalet til patienter med SMA type 1, som ikke er i permanent ventilationsbehandling, samt børn med SMA type 2 og 3 under 6 år.

I RCT-data for patienter i alderen 6-25 år adskilte risdiplam sig derimod ikke fra placebo efter 1 år, og den samlede opfølgningstid for de patienter, der fortsatte i den ukontrollerede opfølgning (i alt 2 år), er for kort til at vise, om risdiplam kan stabilisere sygdommen. Der er derfor behov for data med længere opfølgningstid.

Risdiplam havde på dette tidspunkt kun indikation til patienter ældre end 2 måneder, og Medicinrådet har derfor ikke tidligere vurderet data for præsymptomatiske spædbørn.

#### Ny litteratur for risdiplam

I den systematiske litteratursøgning blev der inkluderet 6 nye artikler med data for risdiplam. Herunder supplerende data fra det randomiserede studie SUNFISH del 2, som først blev endeligt publiceret i februar 2022 (Mercuri m.fl., 2022a).

**Tablet 5.26. Nye studiedata for risdiplam efter Medicinrådets seneste vurdering**

Reference	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Opfølgning
<b>Præsymptomatiske</b>					
Servais 2021 [65] RAINBOWFISH <i>abstract</i>	5 præsymptomatiske spædbørn	Risdiplam	Ingen	CHOP-INTEND, motoriske milepæle	12 mdr. (for 5 af 12)
Finkel 2022 [66] RAINBOWFISH <i>abstract</i>	7 præsymptomatiske spædbørn	Risdiplam	Ingen	CHOP-INTEND, motoriske milepæle	12 mdr. (for 7 af 18)
<b>SMA type 1</b>					
Servais 2022 [67] <i>abstract</i>	58 børn med SMA type 1	Risdiplam	Ingen	OS, eventfree survival, CHOP-INTEND, motoriske milepæle, SAE	24-36 mdr.
<b>SMA type 2 og 3</b>					
Mercuri 2022 SUNFISH del 2 [64] <i>publiceret</i>	180 patienter med SMA type 2 og non- ambulant type 3 i alder 2-25 år	Risdiplam	Placebo	MFM, HFMSE, RULM, bivirkninger	12 mdr.

Reference	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Opfølgning
Servais 2022 [68] <i>abstract</i>	Patienter med SMA type 2 og non-ambulant type 3 i alder 2-25 år	Risdiplam	Ubehandlede	MFM	24 mdr.
Day 2022 [69] <i>abstract</i>	Patienter med SMA type 2 og non-ambulant type 3 i alder 2-25 år	Risdiplam	Ingen	MFM, HFMSE, RULM	36 mdr.

### Præsymptomatiske spædbørn

Data for præsymptomatiske spædbørn er ikke tidligere vurderet. I litteratursøgningen blev der fundet to abstracts.

#### *Servais 2021*

En kongrespræsentation af foreløbige data fra RAINBOWFISH med data cut-off den 20. februar 2021. På dette tidspunkt er der inkluderet 12 børn. Alder ved 1. dosis var 28,5 (16-40) dage. 5 børn har været behandlet i mindst 12 måneder. Heraf havde 2 børn 2 SMN2-kopier, og 3 børn havde 3 SMN2-kopier.

Efter minimum 12 måneder kunne alle 5 patienter sidde uden støtte (pivots), 4 kunne gå uden støtte, og den sidste gik med støtte (bouncing). 4 ud af 5 nåede CHOP-INTEND maks. score på 64. Den sidste havde opnået 63 point. En patient oplevede en alvorlig hændelse (viral maveinfektion), som blev vurderet som ikke-relateret til behandlingen.

#### *Finkel 2022*

En poster, der rapporterer data fra RAINBOWFISH med data cut-off den 1. juli 2021. På dette tidspunkt er der inkluderet 18 børn. Alder ved 1. dosis for alle 18 var 26,5 (16-40) dage. 7 børn har været behandlet i mindst 12 måneder. Heraf har 3 børn 2 SMN2-kopier, og 4 børn har 3 SMN2-kopier.

Efter minimum 12 måneder kunne alle 7 patienter sidde uden støtte (pivots), og 4 kunne gå uden støtte. Af de 3, der ikke gik uden støtte, var 2 børn 12-13 måneder, og den sidste ca. 19 måneder gammel). 5 ud af 7 nåede CHOP-INTEND maks. score på 64. De 2 sidste opnået ca. 54 point (aflæst). Det fremgår, at der ikke var alvorlige hændelser (SAE).

### SMA type 1

De to 1-årige studier af risdiplam hos patienter med SMA type 1 (FIREFISH del 1 og 2), der indgik i Medicinrådets tidligere vurdering af risdiplam, er begge blevet fuldt publiceret [60,61]. Roche har den 6. maj 2022 fremsendt en poster med 3 års data (data cut-off den 23. november 2021) af Servais et al 2022 fra de to studier.

Blandt de 58 patienter, der indgik i de oprindelige to studier (og Medicinrådets tidligere vurdering), var 52 (90 %) fortsat i live efter 36 måneder, og 84 % var i live uden behov for permanent ventilationsbehov.

Efter 24 måneder kunne 23/58 (40 %) sidde uden støtte i minimum 30 sekunder. Data for 36 måneder er kun opgjort for 48 patienter, men blandt disse havde yderligere 15 børn opnået denne milepæle (min. 66 %), og 20 havde bevaret den (73 %). Ved 24 måneder kunne 31/58 (53 %) sidde uden støtte (stabile sit eller pivot). Efter 36 måneder havde yderligere 4 ud af 49 opnået denne milepæl, 19 bevaret den, og 2 tabt funktionen (61 %).

Forekomsten af SAE per 100 patientår blev reduceret fra 104,9 i år 1 til 23,6 i år 3. SAE var forekommet hos 43 (74 %) af patienterne. Der var ingen tilfælde af behandlingsophør pga. bivirkninger.

### SMA type 2 og 3

I Medicinrådets vurdering blev data for risdiplam rapporteret for aldersgrupperne 2-5 år, 6-11 år og 12-25 år med henblik på at kunne sammenligne med effekten for nusinersen. Disse data blev dog angivet som fortrolige i ansøgningen og er derfor blændet i den offentliggjorte vurderingsrapport. Data for alderssubgrupper er nu tilgængelige via den publicerede artikel af Mercuri et al. fra februar 2022 [64]. Artiklen bidrager herudover med subgruppedata for SMA type og sværhedsgrad af sygdom (defineret ud fra MFM32 baseline-score). Se tabel nedenfor.

#### Mercuri 2022

Følgende tabel er baseret fra data fra Figur S3 i artiklens supplementary appendix.

**Tabel 5.27. Resultater for risdiplam fra SUNFISH del 2 studiet**

	MFM32	HFMSE	RULM
<b>Aldersgrupper</b>			
Alle (2-25 år)	1,55 (0,30;2,81)*	0,58 (-0,53; 1,69)	1,59 (0,55; 2,62)*
2-5 år	3,14 (0,81; 5,46)*	0,23 (-1,78; 2,24)	3,41 (1,55; 5,26)*
6-11 år	1,58 (-0,58; 3,74)	1,25 (-0,71; 3,20)	1,07 (-0,81; 2,94)
12-17 år	1,04 (-1,31; 3,39)	0,74 (-1,42; 2,91)	0,06 (-1,93; 2,04)
18-25 år	-0,65 (-4,03; 2,74)	-0,73 (-3,78; 2,32)	1,74 (-1,06; 4,53)
<b>SMA type</b>			
SMA type 2	1,54 (0,06; 3,02)*	0,33 (-0,98; 1,64)	1,19 (-0,03; 2,42)
SMA type 3 (non-ambulant)	1,49 (-0,94; 3,93)	1,22 (-0,90; 3,33)	2,36 (0,42; 4,29)*
<b>Sværhedsgrad (inddelt i kvartiler for MFM32-score ved baseline)</b>			
≤ Q1 (37,50)	3,86 (1,28; 6,44)*	0,90 (-1,22; 3,03)	0,61 (-1,63; 2,85)
Q1-Q3	0,81 (-0,92; 2,53)	0,10 (-1,34; 1,54)	1,27 (-0,15; 2,69)

	MFM32	HFMSE	RULM
>Q3 (54,17)	1,00 (-1,58; 3,59)	1,79 (-0,39; 3,96)	3,11 (0,98; 5,24)

\*Grå: statistisk signifikant. Blå: klinisk relevant.

Data for de enkelte aldersgrupper understøtter Medicinrådets tidligere konklusion. I aldersgrupperne over 6 år er forandringerne i HFMSE og RULM ikke statistisk signifikante, og de overstiger ikke Medicinrådets grænse for MKRF. Ved opdeling i typer ses en signifikant og klinisk relevant effekt på RULM-score hos patienter med non-ambulant SMA type 3 (n=52) samt patienter med MFM32 baselinescore over 54,17 point (n=41). Endelig ses også signifikant og klinisk relevant effekt i MFM32 hos patienter, der lå i den laveste kvartil ( $\leq 37,5$  point) ved baseline (n=42).

#### Servais 2022

En kongresposter fremsendt af Roche med data med 2 års opfølgning fra SUNFISH, der allerede indgår i Medicinrådets tidligere vurdering. Det nye i denne præsentation er, at data er sammenlignet med en matchet historisk ubehandlet kontrolgruppe, som er kreeret ud fra fire andre studier. Som tidligere vist, stiger MFM i den randomiserede del af studiet (1 år) og er herefter uændret fra år 1 til år 2. I den historiske kontrolgruppe falder MFM lidt det første år, efterfulgt af et mere markant fald i år 2. Efter 2 års opfølgning ses således en statistisk signifikant og klinisk relevant forskel mellem de to grupper på 3,12 point. Resultater ved 1 år er konsistente med resultaterne i SUNFISH (forskul 1,93 point mellem risdiplam og historisk kontrol vs. 1,55 point forskel mellem risdiplam og placebo i SUNFISH). Data er ikke opgjort på alderssubgrupper.

#### Day 2022

En kongrespræsentation, hvor man har rapporteret 3 års data for de patienter fra SUNFISH-studiet, som har været behandlet i op til 36 måneder. Data for MFM32, RULM og HFMSE ved 36 måneder er baseret på hhv. 93, 101 og 98 af de i alt 120 patienter, der blev inkluderet i SUNFISH. 8 patienter er udgået af studiet (overgået til anden behandling, COVID19, andet). Ingen er ophørt pga. bivirkninger. De grafiske illustrationer viser en stabil effekt fra 12-36 måneder for alle tre effektmål. Ændring fra baseline (0-36 måneder) kan aflæses til MFM32: ca. 1,5 point. RULM ca. 2,1 point. HFMSE ca. 1,2 point, hvilket skal sammenholdes med et forventet fald i den ubehandlede kontrolgruppe. Data er ikke opgjort på subgrupper.

#### Opsummering af ny evidens for risdiplam

Der foreligger på nuværende tidspunkt data for præsymptomatiske børn med 1 års opfølgning for 7 patienter. Alle er fortsat i live uden permanent ventilationsbehov, og alle kan sidde uden støtte. 4 børn kan på dette tidspunkt gå uden støtte, men der er endnu mulighed for, at flere vil opnå denne milepæl indenfor normalområdet.

For børn med SMA type 1 foreligger der nu data med 2-3 års opfølgning. Efter 3 år er 90 % af børnene fortsat i live, og 84 % var i live uden behov for permanent ventilationsstøtte. Og minimum 66 % kunne sidde uden støtte (minimum 30 sek.).

For børn og voksne med SMA type 2 og 3 foreligger der nu data med 3 års opfølgning for de patienter, der indgik i det randomiserede studie. Resultaterne viser et stabilt forløb i den samlede population (2-25 år) efter 3 års behandling med risdiplam. Der er ikke opfølgingsdata for forskellige aldersgrupper.

#### **Fagudvalgets kliniske vurdering**

Fagudvalget vurderer, at de nye data for risdiplam med længere opfølgningstid viser en sygdomsstabiliserende effekt hos børn og unge i alderen 6-17 år og hos voksne, der ligesom for nusinersen skal sammenholdes med det dokumenterede fald i en tilsvarende ubehandlet kontrolgruppe. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at risdiplam fortsat kan sidestilles med nusinersen. Der er derfor belæg for at udvide Medicinrådets anbefaling for risdiplam til den samme målpopulation, som fagudvalget foreslår for nusinersen.

Der er betydelig gavn af at kunne vælge mellem nusinersen og risdiplam i et samråd med patienten/familien for at finde den rigtige behandling til hver enkelt patient afhængig af eventuelle kontraindikationer og mulighed for compliance.

#### **5.1.4 Samlet konklusion på det klinisk spørgsmål**

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

##### **Opsummering af ny evidens for nusinersen**

For **præsymptomatiske børn** bekræfter det endeligt publicerede data fra NURTURE-studiet de markante resultater for nusinersen, som er set i tidligere interimanalyser.

For **børn med SMA type 1** bekræfter 7 nye ukontrollerede studier de tidligere resultater fra det randomiserede ENDEAR-studie. Herunder værdien af tidlig indsættende behandling. Opfølgingsstudier med op til 4,2 års behandling viser, at længere behandlingstid medfører, at flere børn med SMA type 1 opnår evne til at sidde selv, men meget få kommer til at gå selv.

For **børn under 6 år med SMA type 2 og 3** er der fundet 7 nye studier (2 med kontrolgruppe og 5 uden kontrolgruppe) med en opfølgningstid på 12-24 måneder, der selvstændigt opgør effekten for nusinersen for denne aldersgruppe. Disse bekræfter samlet set en signifikant og klinisk relevant forbedring i funktionsscore (HFMSE eller RULM) ift. baseline. I det ene af de 2 studier med kontrolgruppe (Coratti 2021) var forskellen i HFMSE og RULM efter 12 måneder også klinisk relevant sammenholdt med en aldersmatchet ubehandlet kontrolgruppe, hvilket ikke var tilfældet i det andet studie (Pera 2021). I de 5 ukontrollerede studier sås der generelt en klinisk relevant stigning ift. baseline.

For **større børn og unge (6-17 år) med SMA type 2 og 3** er der fundet 7 nye studier (2 med kontrolgruppe og 5 uden kontrolgruppe) med en opfølgningstid på 12-24 måneder, der selvstændigt opgør effekten for nusinersen for denne aldersgruppe. I de to studier med kontrolgruppe, ses for nogle alderssubgrupper en klinisk relevant forskel for nusinersen på effektmålene RULM eller HFMSE sammenholdt med en aldersmatchet

ubehandlet kontrolgruppe. Det gælder for børn med SMA type 2 i aldersgruppen 5-13 år (Coratti 2021) og unge med SMA type 3 i aldersgruppen 8-14 år (Pera 2021).

I de 5 ukontrollerede studier af nusinersen ses som udgangspunkt ikke statistisk signifikante ændringer ift. baseline. Dette skal sammenholdes med, at der hos ubehandlede patienter vil ske et funktionstab. For ubehandlede børn og unge med SMA type 2 er funktionstabet især udtalt for patienter med SMA type 2 indenfor aldersgruppen 5-13 år, mens det for SMA type 3a (tidlig debut) er mest udtalt indenfor aldersgruppen 8-14 år og ved SMA type 3b (sen debut) mest udtalt indenfor aldersgruppen 15-19 år.

For **voksne (> 18 år)** med SMA type 2 og 3 er der fundet 11 nye studier af nusinersen (heraf 2 med kontrolgruppe) med en opfølgningstid på 12-24 måneder, der selvstændigt har opgjort resultater for voksne. I det ene studie med kontrolgruppe var forskellen i HFMSE efter 12 måneder hos voksne med SMA type 3 signifikant sammenlignet med en ubehandlet kontrolgruppe (Pera 2021), men forskellen oversteg ikke Medicinrådets grænse for kliniske relevans. I det andet studie med kontrolgruppe, hvor der indgik voksne med både SMA type 2 og 3, var forskellen i HFMSE og RULM efter 16 måneder ligeledes signifikant ift. en ubehandlet kontrolgruppe (Vazquez Costa 2021 og 2022), men forskellen oversteg heller ikke her Medicinrådets grænser for klinisk relevans.

I de 9 ukontrollerede studier af voksne var der ikke statistisk signifikante ændringer ift. baseline i den samlede studiepopulation efter 12-24 måneders behandling med nusinersen. I enkelte studier ses dog signifikante og kliniske relevante forbedringer hos patienter med SMA type 3 (Hagenacker 2020) med eller uden gangfunktion (Maggi 2020, Thimm 2022).

I de sidste 5 studier er data for patienter over 6 år ikke selvstændigt opgjort.

#### **Opsummering af ny evidens for onasemnogene abeparvovec**

De endelige data for et studie af præsymptomatiske børn viser, at alle børn fortsat er i live, og flere opnår motoriske milepæle, herunder gangfunktion. Det styrker således resultaterne fra den tidligere interimanalyse.

Data fra det europæiske fase 3-studie af børn med SMA type 1 med alder under 6 måneder stemmer overens med resultaterne fra det tidligere amerikanske fase 3-studie.

Et publiceret studie af real world data, hvor der indgår større børn med SMA type 1 og 2 (alder op til 5 år og vægt op til 15 kg), viser signifikant og klinisk relevant effekt hos børn med SMA type 1 med alder op til 24 måneder. De fleste har forinden været behandlet med nusinersen. Studiet kunne ikke selvstændigt vise effekt hos børn ældre end 24 måneder eller hos børn med SMA type 2, hvor kun få patienter indgik i studiet. Resultaterne understøttes af resultater fra et lille studie, der viste fortsat effekt ved skift fra nusinersen til OA hos patienter med SMA type 1 og 2 i alder op til 19 måneder og vægt under 13 kg.

Der er ikke tilkommet oplysninger om nye tilfælde af den alvorlige bivirkning TMA, men i august 2022 er der blevet rapporteret to dødsfald i Asien pga. leversvigt.

### **Opsummering af ny evidens for risdiplam**

Der foreligger på nuværende tidspunkt data for præsymptomatiske børn med 1 års opfølgning for 7 patienter. Alle er fortsat i live uden permanent ventilationsbehov, og alle kan sidde uden støtte. 4 børn kan på dette tidspunkt gå uden støtte, men der er endnu mulighed for, at flere vil opnå denne milepæl indenfor normalområdet.

For børn med SMA type 1 foreligger der nu data med 2-3 års opfølgning. Efter 3 år er 90 % af børnene fortsat i live, og 84 % var i live uden behov for permanent ventilationsstøtte. Og minimum 66 % kunne sidde uden støtte (minimum 30 sek.)

For børn og voksne med SMA type 2 og 3 foreligger der nu data med 3 års opfølgning for de patienter, der indgik i det randomiserede studie. Resultaterne viser et stabilt forløb i den samlede population (2-25 år) efter 3 års behandling med risdiplam. Der er ikke opfølgingsdata for forskellige aldersgrupper.

### **Fagudvalgets kliniske vurdering**

De nye resultater for nusinersen bekræfter effekten af behandling hos præsymptomatiske børn og børn op til 6 år med SMA.

For børn og unge i alderen 6-17 år og voksne er der tale om ukontrollerede studier eller studier, hvor data for nusinersen sammenlignes med en ubehandlet historisk kontrolgruppe, og man kan ikke forvente, at der vil komme nye randomiserede studier. Populationerne og behandlingseffekten er ujævnt beskrevet, men resultaterne peger overordnet i samme retning; nemlig at der er klinisk signifikant effekt, når data for nusinersen sammenholdes med det dokumenterede fald i en tilsvarende ubehandlet kontrolgruppe. Sygdomsstabilisering ses over en længere årrække og har afgørende betydning for denne patientgruppe med lang forventet restlevetid.

Fagudvalget vurderer, at de nye resultater viser en sygdomsstabiliserende effekt for en større gruppe end de, der er omfattet af Medicinrådets tidligere anbefalinger.

Fagudvalget vurderer derfor, at der er belæg for at udvide målpopulationen for Medicinrådets anbefaling, således at nusinersen kan tilbydes børn, unge og voksne patienter med SMA type 2 og 3.

For OA vurderer fagudvalget, at den kliniske vurdering er uændret ift. den tidligere vurdering fra maj 2021.

For risdiplam vurderer fagudvalget, at de nye data med længere opfølgningstid viser en sygdomsstabiliserende effekt hos børn og unge i alderen 6-17 år og hos voksne, der ligesom for nusinersen skal sammenholdes med det dokumenterede fald i en tilsvarende ubehandlet kontrolgruppe. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at risdiplam fortsat kan sidestilles med nusinersen. Der er derfor belæg for at udvide Medicinrådets anbefaling for risdiplam til den samme målpopulation, som foreslås for nusinersen.

Der er betydelig gavn af at kunne vælge mellem nusinersen og risdiplam i et samråd med patienten/familien for at finde den rigtige behandling til hver enkelt patient afhængig af eventuelle kontraindikationer og mulighed for compliance.



## 5.2 Forskelle mellem lægemidlerne

### Er der klinisk betydnende 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 og dernæst overvejelser vedr. forskelle i administration mv.).

#### 5.2.1 Forskelle i effekt og bivirkninger

##### Opsummering af Medicinrådets tidligere vurderinger

Medicinrådet har tidligere foretaget indirekte sammenligninger af OA og nusinersen samt risdiplam og nusinersen. OA og risdiplam er ikke sammenlignet indbyrdes.

På baggrund af data med ca. 1 års opfølgningstid konkluderede Medicinrådet, at OA og risdiplam er ligeværdige med nusinersen med hensyn til effekt og bivirkninger inden for deres respektive indikationsområder.

**Tabel 5.28. Medicinrådets tidligere vurderinger**

	Præsymptomatiske	SMA type 1	SMA type 2	SMA type 3
<b>OA</b>	Ligeværdig med nusinersen	Ligeværdig med nusinersen	Ikke-vurderet	Ikke-vurderet
<b>Nusinersen</b>	Ligeværdig med OA	Ligeværdig med OA og risdiplam	Ikke-vurderet	Ligeværdig med OA
<b>Risdiplam</b>	Ikke vurderet	Ligeværdig med nusinersen	Ligeværdig med nusinersen	Ligeværdig med nusinersen

Kvaliteten af evidensen er dog lav eller meget lav, da der er væsentlige forskelle i baselinekarakteristika og opfølgningstid. Det betyder, at nye studier med høj eller meget høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

##### Nye studier

For OA er der siden Medicinrådets sidste vurdering publiceret det europæiske fase 3-studie STRIVE-EU (se omtale i afsnit 5.1.2). For risdiplam er der nu interimdata fra RAINBOWFISH-studiet af præsymptomatiske spædbørn (se omtale i afsnit 5.1.3).

Herudover er der publiceret en del realworld-studier med opfølgningsdata fra de kliniske studier (omtalt i afsnit 5.1), som ikke umiddelbart er egnede til at indgå i en kvantitativ sammenligning mellem lægemidlerne grundet store forskelle i studiedesign, patientpopulationer og opfølgningstid, mangelfulde oplysninger om baselinekarakteristika mv.

### Præsymptomatiske spædbørn

Siden seneste vurdering i Medicinrådet er der kommet data for risdiplam (se 5.1.3) samt data med længere opfølgningstid for nusinersen (se 5.1.1) og OA (se 5.1.2).

Tabellen sammenholder data for de tre lægemidler. Effekten er sammenlignelig for næsten alle effektmål. Andel patienter, der går uden støtte, er forventeligt lavere i studiet af risdiplam pga. kortere opfølgningstid (12 mdr.). Flere patienter vil fortsat kunne opnå gangfunktion inden for normalområdet (99 percentilen er 17,6 mdr. ifølge WHO). Forekomsten af SAE (primært infektioner) var umiddelbart højere ved nusinersen ift. OA og for OA ift. risdiplam. Andelen af patienter med 2 SMN2-kopier (udvikler ubehandlet SMA type 1) var dog også markant højere, og ingen SAE var relateret til behandlingen ifølge investigators vurdering.

**Tablet 5.29. Sammenligning af studier af præsymptomatiske børn**

	Nusinersen NURTURE (n=25)	OA SPR1NT (n=29)	Risdiplam RAINBOWFISH (n=7)#
<b>Relevante karakteristika</b>			
Pt. med 2/3 SMN2-kopier (forhold %)	15/10 (150 %)	14/15 (93 %)	3/4 (75 %)
Alder ved 1. dosis (dage range)	3-42	8-43	16-40
Alder ved opfølgning	Min. 25 mdr.	Min. 18/24 mdr.	Min. 12 mdr.
<b>Effektmål (MKRF)</b>			
Overlevelse (5 %-point)	25 (100 %)	29 (100 %)	7 (100 %)
Kombineret mortalitet eller permanent ventilationsbehandling (15 %-point)	0	0	0
Permanent ventilationsbehandling (10 %-point)	0	0	0
Andel pt., der sidder uden støtte (10 %-point)	25 (100 %)	28 (97 %)	7 (100 %)
Andel pt., der går uden støtte (10 %-point)	22 (88 %)	25 (86 %)	4 (57 %) NB! målt ved 1 år
Alvorlige uønskede hændelser (10 %-point)	12 (48 %)*	8 (28 %)*	0

	Nusinersen NURTURE (n=25)	OA SPR1NT (n=29)	Risdiplam RAINBOWFISH (n=7)#
Ophør pga. bivirkninger (10 %-point)	0	0	0

#Data cut-off den 1. juli 2021 inkluderer 18 børn, hvoraf 7 børn er behandlet i mindst 12 måneder.

\*Ikke relateret til behandlingen ifølge investigators vurdering.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er påvist klinisk relevante forskelle på effekt og bivirkninger af de tre lægemidler ved behandling af præsymptomatiske spædbørn.

### SMA type 1

Siden seneste vurdering i Medicinrådet er der kommet yderligere data for OA fra det europæiske fase 3-studie (STR1VE-EU). Endvidere er data for risdiplam, som var fortrolige i ansøgningen til Medicinrådet, blevet publiceret. Tabellen nedenfor viser de samlede data fra de kliniske studier.

**Tablet 5.30. Sammenligning af resultater ved SMA type 1**

Effektmål (MKRF)	Nusinersen ENDEAR (n= 80)	Nusinersen ENDEAR subgruppe (n=34)	OA poolet START, STR1VE- US og -EU (n=67)	Risdiplam poolet FIREFISH I og II (n=58)
OS-rate (5 %-point)	84 %	91 %	97 %	91 %
OS uden permanent ventilationsstøtte (15 %-point)	61 %	77 %	96 %	86 %
Permanent ventilationsstøtte (10 %-point)	23 %	16 %	3 %	5 %
CHOP-INTEND (20 %-point)	71%	94 %	Ca. 22,5 point	90 %
Sidde uden støtte 30 sek. (10 %-point)	(8 %) <sup>1</sup>	(19 %) <sup>1</sup>	49 % <sup>2</sup>	28 % <sup>3</sup>
Gå uden støtte (5 %-point)	0 %	0 %	3 %	0 %
SAE (10 %-point)	76 %	NA	58 %	57 %
Ophør pga. bivirkninger (10 %-point)	16 %	NA	NA	9 %

1.HINE stable sit or pivots efter min. 6 måneders behandling.

Data fra STRIVE-EU ændrer, som tidligere nævnt (afsnit 5.1.2), ikke på størrelsen af effektestimaterne for OA. Tallene i tabellen tyder således fortsat på en tendens til større effekt af OA sammenholdt med data for nusinersen fra ENDEAR-subgruppen, da forskellene i OS, permanent ventilationsstøtte og andel patienter, der sidder uden støtte, overstiger grænsen for mindste klinisk relevante forskel. Der ses dog stadig afgørende forskelle i vigtige baselinekarakteristika som sygdomsvarighed og respiratorisk status, selvom STRIVE-EU har mindre restriktive inklusionskriterier end START og STRIVE-US. Data for motoriske milepæle er desuden overestimeret sammenlignet med nusinersen, da ENDEAR-studiet blev stoppet tidligere, og data for nogle patienter kun er opgjort ved 6 måneders opfølgningstid, mens data for OA er opgjort ved alder 18 måneder (14-15 mdr. opfølgning). I opfølgningsstudiet SHINE havde 37/60 (62 %) opnået evnen til at sidde uden støtte efter 4,2 år (WHO 10 sek.), hvilket bekræfter, at forskellen i opfølgningstiden har stor betydning. Desuden kunne en patient (2 %) på dette tidspunkt gå uden støtte.

Baselinekarakteristika for risdiplam er nogenlunde sammenlignelige med den fulde nusinersen ENDEAR-population, men ligesom for nusinersen er der afgørende forskelle i de inkluderede populationer for risdiplam og OA, hvilket kan medføre en underestimering af effekten af risdiplam ift. OA. Desuden er opfølgningstiden for OA lidt længere (14-15 mdr.) end for risdiplam (12 mdr.).

Fagudvalget vurderer, at der ikke er påvist klinisk relevante forskelle på effekt og bivirkninger af de tre lægemidler ved behandling af børn med SMA type 1.

### **SMA type 2 og 3**

Data for patienter med SMA type 2 og 3 foreligger kun for nusinersen og risdiplam. Medicinrådet har tidligere sammenlignet data for de to randomiserede studier (CHERISH og SUNFISH del 2, aldersgruppen 2-11 år). Fagudvalget vurderede på denne baggrund, at de to lægemidler er ligeværdige mht. effekt og bivirkninger, men kvaliteten af evidensen er lav, da det i den indirekte sammenligning ikke har været muligt at tage tilstrækkelig højde for alle relevante forskelle mellem de to studier. Ansøgers MAIC-analyse ændrede dog ikke konklusionen. Denne tager dog ikke højde for, at SUNFISH inkluderer både SMA type 2 og non-ambulant type 3, mens CHERISH kun inkluderer patienter med SMA type 2.

Data fra den nu publicerede artikel af SUNFISH indeholder subgruppedata for patienter med hhv. type 2 og 3 opgjort for den samlede aldersgruppe (2-25 år).

For SMA type 2 var forskellen i MFM32 signifikant, men ikke klinisk relevant ift. Medicinrådets grænse. Disse data er som sagt for aldersgruppen 2-25 år og kan derfor ikke sammenlignes med data for nusinersen fra CHERISH (HFMSE 4,9 point, RULM 3,7 point), hvor den ældste patient var 9 år.

For non-ambulante patienter med SMA type 3 var effekten af risdiplam på RULM signifikant og klinisk relevant forskellig fra placebo (2,36 point). Ændring i HFMSE og MFM32 adskilte sig ikke fra placebo.

For nusinersen er der identificeret flere real-worldstudier af patienter med SMA type 3, som viser varierende effekt HFMSE eller RULM i forskellige subgrupper, men patientpopulationerne er ikke umiddelbart sammenlignelige med populationen i SUNFISH. Det eneste studie, som rapporterer data for non-ambulante patienter med SMA type 3 var et studie af voksne, hvor ændringen i HFMSE og RULM på hhv. 3,5 og 1,5 point var signifikant ift. baseline [Maggi 2020].

**Tabel 5.31. Risdiplam forskel ift. placebo**

	MFM32	HFMSE	RULM
Alle (2-25 år)	1,55 (0,30;2,81)*	0,58 (-0,53; 1,69)	1,59 (0,55; 2,62)*
SMA type 2	1,54 (0,06; 3,02)*	0,33 (-0,98; 1,64)	1,19 (-0,03; 2,42)
SMA type 3 (non-ambulant)	1,49 (-0,94; 3,93)	1,22 (-0,90; 3,33)	2,36 (0,42; 4,29)*

\*Statistisk signifikant (lys turkis). Klinisk relevant ift. Medicinrådets grænse (mørk turkis).

Fagudvalget vurderer, at der på baggrund af de foreliggende data formentlig ikke er klinisk relevante forskelle i effekt og bivirkninger hos patienter med SMA type 2 og 3.

## 5.2.2 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidlerne

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. Herunder fordele og ulemper ved lægemidlernes administrationsform og patienternes værdier og præferencer.

De tre lægemidler har vidt forskellig administrationsform og også meget forskellige bivirkningsprofiler, som kan have klinisk betydning for valget mellem lægemidlerne for nogle patienter og/eller være præferencefølsomme.

Tabel 5.32 opsummerer de mulige praktiske fordele og ulemper ved de tre lægemidler.

**Tabel 5.32. Mulige praktiske fordele og ulemper ved de forskellige lægemidler**

	Nusinersen (SPC 2.2.22)	OA (SPC 6.12.21)	Risdiplam (SPC 19.1.22)
Fordele	Mulighed for at stoppe eller skifte til oral behandling med risdiplam.  Mindre risiko for systemisk påvirkning.	Éngangsbehandling.	Oral hjemmebehandling.  Mulighed for at stoppe eller skifte til intratekal behandling med nusinersen.
Ulemper	Intratekal administration på sygehus.  Risiko for komplikationer til lumbalpunktur eller evt. anæstesi.	Større uvished om langtidseffekt og langtidsbivirkninger, da det er genterapi (ny behandlingsmodalitet).	Systemisk påvirkning.  Udfordring ved complianceproblemer.

Nusinersen (SPC 2.2.22)	OA (SPC 6.12.21)	Risdiplam (SPC 19.1.22)
	Behandlingen kan ikke stoppes igen.	Krav om opbevaring på køl (rejser, lejrskole mv.).
	Uvist, hvordan behandlingen påvirker fertilitet mv.	Frarådes under graviditet og amning. Frarådes hos mænd 4 måneder før planlagt befrugtning.

Risikoen for systemisk påvirkning er generelt mindre ved lokal (intratekal) behandling med nusinersen. Dyreforsøg tyder ikke på teratogen toksicitet af nusinersen, men produktresuméet fraråder for en sikkerheds skyld graviditet under behandlingen.

Risdiplam frarådes hos kvinder under graviditet og amning (dyreforsøg viser lavere fødselsvægt og forsinket udvikling) samt hos mænd 4 måneder før planlagt befrugtning (nedsætter sædcelleproduktionen i dyreforsøg).

#### Forskelle i bivirkningsprofilerne

Tabel 5.33 viser almindelige og meget almindelige bivirkninger af begge lægemidler, som angivet i de godkendte produktresuméer fra EMA. Efter markedsføringen af nusinersen i 2017 er der rapporteret flere sjældne bivirkninger (se tabellen). Sjældne bivirkninger for risdiplam fremgår ikke af EMA's produktresumé (og ej heller FDA's), som endnu ikke er opdateret med ny sikkerhedsinformation efter markedsføring.

**Tabel 5.33. Bivirkninger ved risdiplam vs. Nusinersen vs. OA**

	OA (SPC 6.12.21)	Nusinersen (SPC 2.2.22)	Risdiplam (SPC 19.1.22)
Almindelige, meget almindelige	Opkastning, feber, trombocytopeni, levertoksicitet (forhøjede levertransaminaser, leversteanose), forhøjet troponin (I og T)	Hovedpine, opkastning og rygsmerter i relation til lumbalpunkturen	Diarré, kvalme, feber, hovedpine, udslæt, urinvejsinfektion, mundsår og ledsmerter
Sjældne, meget sjældne, hyppighed ikke kendt*	Trombotisk mikroangiopati	Meningitis eller anden alvorlig infektion, aseptisk meningitis, kommunikerende hydrocephalus, overfølsomhedsreaktion	Kutan vaskulitis

Kilde: SPC (EMA's produktresuméer for lægemidlerne). \*Bivirkninger indberettet efter markedsføring.

### 5.2.3 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedr. effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen samt andre overvejelser er omsat til en samlet klinisk rækkefølge af lægemidler for det kliniske spørgsmål.

Fagudvalget vurderer, på baggrund af effekt og bivirkninger, at nusinersen, OA og risdiplam som udgangspunkt er at betragte som ligestillede til initial behandling 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 OA kun godkendt af EMA til patienter med op til 3 SMN2-kopier, og risdiplam er i øjeblikket ikke godkendt til behandling af børn under 2 måneder.

Fagudvalget vurderer, at nogle familier til præsymptomatiske spædbørn eller små børn med SMA 1 vil foretrække éngangsbehandling med OA 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 adhærens til behandlingen være af betydning for valget af behandling. Fagudvalget vurderer dog, at minimum 70 % vil kunne starte med det af de tre lægemidler, der bliver 1. valg i en lægemiddelrekommandation.

For børn og voksne med SMA type 2 og 3 vurderer fagudvalget, at minimum 80 % af patienterne, forudsat at de bliver tilbudt behandling, kan opstartes i behandling med enten risdiplam eller nusinersen afhængig af, hvilket af dem der bliver 1. valg i en lægemiddelrekommandation. 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 eller patienter med svær skoliose. Risdiplam kan fx være uhensigtsmæssigt, hvis patienter i forvejen har kendte complianceproblemer.

**Tabel 5.34. Klinisk rækkefølge af lægemidlerne: Præsymptomatiske spædbørn**

<b>Anvend som ligestillede 1. valg til min. 70 % af nye patienter.</b>	<b>Nusinersen</b> <b>Onasemnogene abeparvovec</b> <b>Risdiplam</b>
--	--

**Tabel 5.35. Klinisk rækkefølge af lægemidlerne: Børn med SMA type 1**

<b>Anvend som ligestillede 1. valg til min. 70 % af nye patienter.</b>	<b>Onasemnogene abeparvovec</b> <b>Nusinersen</b> <b>Risdiplam</b>
--	--

**Tabel 5.36. Klinisk rækkefølge af lægemidlerne: Børn med SMA type 2 og 3 < 6 år**

<b>Anvend som ligestillede 1. valg til min 80 % af nye (tidligere ubehandlede) patienter</b>	<b>Nusinersen</b> <b>Risdiplam</b>
--	---------------------------------------

**Tabel 5.37. Klinisk rækkefølge af lægemidlerne: Børn og unge med SMA type 2 og 3 (6-17 år)**

<b>Anvend som ligestillede 1. valg til min 80 % af tidligere ubehandlede patienter, forudsat at lægemidlerne anbefales til denne patientgruppe i en lægemiddelrekommandation.</b>	<b>Nusinersen</b> <b>Risdiplam</b>
---	---------------------------------------

**Tabel 5.38. Klinisk rækkefølge af lægemidlerne: SMA type 2 og 3: voksne ( $\geq$  18 år)**

<b>Anvend som ligestillede 1. valg til min 80 % af tidligere ubehandlede patienter, forudsat at lægemidlerne anbefales til denne patientgruppe i en lægemiddelrekommandation.</b>	<b>Nusinersen</b> <b>Risdiplam</b>
---	---------------------------------------



## 6. Øvrige forhold

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive kriterier for opstart, skift og seponering for de udvalgte lægemidler. Da der ved 'skift' fra 'engangsbehandling med OA i praksis er tale om kombinationsbehandling, vil dette blive omtalt i et særskilt afsnit. Medicinrådet vil inddrage data fra den identificerede litteratur og fagudvalgets kliniske erfaring.

### 6.1 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.

#### **Præsymptomatiske spædbørn**

Der er fortsat evidens for effekt af alle tre lægemidler (nusinersen, OA og risdiplam) ved tidlig behandling hos præsymptomatiske spædbørn med genetisk verificeret SMA, der har op til 3 SMN2-kopier, jf. Medicinrådets tidligere anbefalinger. Ubehandlede børn med 3 kopier kan udvikle klinisk SMA type 1 eller 2. I praksis anbefaler vi i Danmark også at behandle børn med 4 SMN2-kopier. Bl.a. da der er en vis analytisk usikkerhed i at skelne, om patienten har 3 eller 4 kopier. I praksis vil man forvente at finde en patient med 4. kopier ca. hvert 2. år. Ubehandlet vil børn med 4 kopier udvikle klinisk SMA type 2 eller 3, hvormed en del alligevel vil modtage behandling. Bare på et senere tidspunkt.

Muligheden for reelt at behandle børnene, inden de udvikler klinisk sygdom, forudsætter, at der er indført et nationalt screeningsprogram, da man i dag kun udfører prænatal diagnostik hos søskende til børn med SMA.

Fagudvalget vurderer, at der er evidens for, at præsymptomatiske spædbørn opstarter behandling så tidligt som muligt efter følgende kriterier:

- 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).

Patienten tilbydes som udgangspunkt dét af de tre lægemidler, der bliver førstevalg i Medicinrådets lægemiddelrekommandation.

#### **SMA type 1**

Der er fortsat evidens for effekt alle tre lægemidler (nusinersen, OA og risdiplam) ved behandling hos patienter med SMA type 1, som ikke er i permanent ventilationsbehandling, jf. Medicinrådets tidligere anbefalinger. Effekt og sikkerhed af OA er meget sparsomt undersøgt hos børn med vægt over 13,5 kg.

Fagudvalget vurderer, at der er evidens for, at børn med SMA type 1 opstarter behandling snarest muligt, efter diagnosen er stillet efter følgende kriterier:

- 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).

Patienten tilbydes som udgangspunkt dét af de tre lægemidler, der bliver førstevalg i Medicinrådets lægemiddelrekommandation. For OA dog forudsat, at patienten ikke vejer over 13,5 kg.

### **SMA type 2 og 3**

#### *Børn under 6 år*

Der er fortsat evidens for effekt af nusinersen og risdiplam ved behandling hos børn med SMA type 2 og 3 under 6 år, jf. Medicinrådets tidligere anbefalinger.

Fagudvalget vurderer, at der er evidens for, at børn med SMA type 2 og børn med SMA type 3 under 6 år opstarter behandling snarest muligt, efter diagnosen er stillet efter følgende kriterier:

- 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).

Patienten tilbydes som udgangspunkt dét af de to lægemidler, der bliver førstevalg i Medicinrådets lægemiddelrekommandation. For nusinersen dog forudsat, at den intratekale injektion er sikker og teknisk mulig og ikke kontraindiceret.

#### *Børn og unge 6-17 år*

Denne gruppe er ikke omfattet af Medicinrådets tidligere anbefalinger. Fagudvalget vurderer, at der er kommet tiltagende evidens for, at nusinersen og risdiplam medfører en forbedring eller stabiliserende effekt hos børn og unge med SMA type 2 og 3 sammenlignet med det betydelig fald, der observeres hos en sammenlignelig ubehandlet kontrolgruppe.

Fagudvalget vurderer derfor, at der er evidens for, at børn og unge med SMA type 2 og 3 tilbydes behandling efter følgende kriterier:

- 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).

Patienten tilbydes som udgangspunkt dét af de to lægemidler, der bliver førstevalg i Medicinrådets lægemiddelrekommandation. For nusinersen dog forudsat, at den intratekale injektion er sikker og teknisk mulig og ikke kontraindiceret.

#### *Voksne (> 18 år)*

Denne gruppe er ikke omfattet af Medicinrådets tidligere anbefalinger. Fagudvalget vurderer, at der er kommet tiltagende evidens for, at nusinersen og risdiplam har en

stabiliserende effekt hos voksne med SMA type 2 og 3 sammenlignet med det fald, der over en årrække må forventes hos en sammenlignelig ubehandlet kontrolgruppe. Der ses også nogle voksne i studierne, der opnår en betydelig forbedring efter behandling.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at voksne med SMA type 2 og 3 bør tilbydes behandling efter følgende kriterier:

- Klinisk diagnosticeret og genetisk verificeret SMA type 2 eller 3
- HFMSE-score < 63 point
- RULM-score > 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 eller 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.

Patienten tilbydes som udgangspunkt dét af de to lægemidler, der bliver førstevalg i Medicinrådets lægemiddelrekommandation. For nusinersen dog forudsat, at den intratekale injektion er sikker og teknisk mulig og ikke kontraindiceret.

## 6.2 Skift mellem lægemidlerne

Der er ikke umiddelbart rationale for at opnå bedre effekt ved at skifte lægemiddel, da effekten af de tre lægemidler er ligeværdig. Der er da heller ikke fundet nye studier, der dokumenterer, at patienterne opnår bedre effekt ved at skifte til et andet lægemiddel.

### Studier af skift fra nusinersen til risdiplam

Der er endnu kun meget sparsomme data, som belyser, hvordan det går patienter, der skifter fra nusinersen til risdiplam. JEWELFISH-studiet inkluderer 174 patienter, der skiftede fra nusinersen, OA eller olesoxime (ikke markedsført). I et abstract fra 2022 fremgår det, at data for 12 måneders safety og eksplorative effektdata har været præsenteret på et årsmøde i the British Paediatric Neurology Association, men der er ingen data i det tilgængelige abstract [70]. Et abstract fra Italien fundet i den systematiske litteratursøgning beskriver, at 44 ud af i alt 576 italienske SMA-patienter er i behandling med risdiplam. Heraf skiftede 20 % af patienterne fra nusinersen pga. vanskeligheder med den intratekale administration. Tre ophørte efterfølgende behandlingen pga. hhv. bivirkninger, subjektivt oplevet ineffektivitet og skift til genterapi (Albamonte E m.fl., 2021).

### Studier af skift fra risdiplam til nusinersen

Der er ikke fundet studier af patienter, der skifter fra risdiplam til nusinersen, men fagudvalget vurderer, at det i praksis vil være muligt og klinisk forsvarligt.

### Fagudvalgets kliniske vurdering

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.

**Table 6.1. Muligheder for skift**

Skift fra:	Skift til:	OA	Nusinersen	Risdiplam
OA		-	Kombinationsbehandling er ikke indiceret (se afsnit 6.3).	Kombinationsbehandling er ikke indiceret (se afsnit 6.3).
Nusinersen		Ikke klinisk aktuelt	-	Ved uacceptable bivirkninger (se afsnit 5.2.2) eller komplikationer til lumbalpunktur eller anæstesi.
Risdiplam		Ikke klinisk aktuelt	Ved uacceptable bivirkninger.  Problemer med at følge hjemmebehandling, anvende eller opbevare	-

Skift fra:	Skift til:	OA	Nusinersen	Risdiplam
			lægemidlet korrekt (køleskab 2-8 grader C).  Evt. planer om børn i nær fremtid.	

### 6.3 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

### 6.4 Monitorering af effekt og bivirkninger

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

**Tabel 6.2. Monitorering af effekt og bivirkninger for patienter i sygdomsmodificerende behandling for spinal muskeltrofi (SMA)**

Monitorering effekt	Monitorering bivirkninger/opfølgning
<p><b>Motorisk funktion</b></p> <p>Test inden behandling og hver 6. mdr. herefter. Voksne en gang om året.</p> <p>Testredskab er afhængig af alder. Da fænotypen varierer, skal der foretages en 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><b>Klinisk vurdering</b></p> <p>Kontrol med kontaktlæge hver 6. mdr. (voksne en gang om året) med angivelse af:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ almen status</li> <li>◦ respirationsstøtte</li> <li>◦ ernæringsstatus og evt. sonde</li> <li>◦ compliance til behandling ved nusinersen el. risdiplam</li> <li>◦ ved nusinersen hovedomfang hver 6. mdr. indtil barnet er 2 år</li> <li>◦ blodprøvekontrol (almene bp, lever/nyretal).</li> </ul> <p><b>Tilknytning ortopædkirurg</b></p> <p>Årlig kontrol.</p>

Monitorering effekt	Monitorering bivirkninger/opfølgning
<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><b>Tilknytning øvrige specialer</b> Efter behov kan tilknyttes lungespecialist, diætist, rygkirurg, kardiolog, mm.</p> <p><b>Respirationsstatus</b> Tilknytning til respirationscenter, der vurderer behov for polysomnografi.</p> <p>Effekt mål: brug af NIV.</p> <p><b>Konferering i netværk</b> Kontaktlæge bør sikre, at patientens effekt og bivirkninger konfereres årligt i nationalt SMA-netværk.</p>

### 6.5 Seponering

Fagudvalget har tidligere udarbejdet STOP-kriterier for børn med SMA type 1 og 2, der aktuelt bliver tilbudt behandling med [nusinersen](#) eller [risdiplam](#) i Danmark. De blev udgangspunkt i de STOP-kriterier, der foreligger for nusinersen for patienter med SMA type 1 (fra det danske SMA-netværk) og SMA type 2 (fra [Medicinrådet](#)).

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

Tabel 6.3 nedenfor viser fagudvalgets forslag til STOP-kriterier ved tegn på manglende effekt af behandlingen.

**Tabel 6.3. STOP-kriterier ved tegn på manglede effekt af behandlingen**

Population	STOP-kriterier
<b>SMA type 1</b>	Forværring af symptomer uden tegn på stabilisering vurderet efter 6 måneder og efterfølgende hver 6. måned. Fx fald i CHOP-INTEND > 4 point.
<b>SMA type 2 og 3</b> 2-5 år og 6-17 år (ved start af behandling)	<p>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.</p> <p>Forværring i respirationsstatus er baseret på tid med ventilator/døgn eller forværring i SaO2 målt uden ekstra tilførsel af ilt, vurderet over 3 uger.</p> <p>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.</p>
Voksne (> 18 år)	Forværring af respirationsstatus eller grovmotorisk funktion vurderet efter 12 måneder og efterfølgende hver 12. måned.

Population	STOP-kriterier
ved start af behandling)	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 6.4, der viser det ubehandlede forløb i forskellige alders- og funktionsgrupper. Endelig er der også patienter, der falder i HFMSE-score på trods af behandling (Mueller-Felber m.fl., 2020b).

Hos den enkelte patient kan det derfor være vanskeligt at afgøre, om et fald i funktionsniveau skyldes, at medicinen ikke længere virker, eller om funktionstabet 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 opholder stabil effekt på den ene, men falder på den anden, skal fortsat behandling diskuteres i det kliniske ekspertpanel.

**Tabel 6.4. Årlig ændring i HFMSE i forskellige aldersgrupper og SMA typer (ubehandlede)**

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

## 7. Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de ligestillede lægemidler med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode for hver population i de kliniske spørgsmål.

Det kliniske sammenligningsgrundlag gælder for patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med nogen af de tre lægemidler, og som opfylder Medicinrådets kriterier for at opstarte behandling (jf. afsnit 6.1).

Medicinrådet kan på baggrund af lægemiddelomkostningerne (herunder den tilbudte pris) vurdere, at et lægemiddel, som er indplaceret i behandlingsvejledningen, ikke skal anbefales til alle populationer i en lægemiddelrekommandation, hvis der ikke er et rimeligt forhold mellem effekt og omkostninger.

### **Præsymptomatiske spædbørn og børn med SMA type 1**

Fagudvalget vurderer, at der fødes ca. 2 nye patienter om året med 2 eller 3 SMN2-kopier, som ubehandlet vil udvikle kliniske symptomer på SMA type 1. Fra årsskiftet 2023 vil disse børn findes ved screening af nyfødte og sættes i behandling, mens de endnu er præsymptomatiske. Det første år kan der dog være 1-2 børn, der debuterer med symptomer på SMA type 1, fordi de er født før screeningsprogrammet blev indført.

Herudover forventes det, at det nationale screeningsprogram vil identificere yderligere 4 patienter per år med 3 eller 4 SMN2-kopier, som ubehandlet vil udvikle SMA type 2 eller 3. Disse børn vil også fremadrettet blive behandlet præsymptomatisk, før de udvikler klinisk SMA type 2 eller 3.

Fagudvalget vurderer, at de tre lægemidler er ligestillede til minimum 70 % af de præsymptomatiske spædbørn og børn med SMA type 1, der ikke tidligere har modtaget behandling med et af de tre lægemidler, og som opfylder Medicinrådets kriterier for at opstarte behandling (jf. afsnit 6.1).

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af tabellen nedenfor. Perioden for sammenligningen er fastlagt til 10 års behandling med det formål, at tidsperioden tager tilstrækkelig højde for forskelle i dosering (engangs-dosis, opstartsdosis, vægtjusteret dosis ved alder under 2 år mv.). Selvom der er tale om en potentiel livslang behandling, er der en række usikkerheder vedr. langtidseffekten. Særligt da OA er en engangsbehandling. Herudover forventer fagudvalget, at markedet vil ændre sig, og priserne falde, når de første patenter udløber, hvilket sker indenfor de næste 10 år.

Forudsat at risdiplam har fået positiv opinion fra EMA til børn under 2 måneder vil det være det antal pakninger, der er angivet for risdiplam i tabel 7.1, som vil blive anvendt i sammenligningen af lægemiddelomkostningerne. Det vil således også gælde for de evt. få børn, som udvikler klinisk SMA type 1 indenfor det første år.



**Table 7.1. Clinical comparison basis for presymptomatic newborns**

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Mængde
Nusinersen	6 hætteglas år 1 og 3 hætteglas hvert år efterfølgende	10 år	33 hætteglas
OA (onasemnogene abeparovect)	Éngangsdosis efter vægt	10 år	Éngangsbehandling*
Risdiplam	Alder < 2 mdr: 0,15 mg/kg# Alder < 2 år: 0,20 mg/kg dgl. Alder > 2 år: 5 mg dgl. (Vægt under 20 kg 0,25 mg/kg.)	10 år	14.100,88 mg 236 pakninger

\*Pris for behandling af én patient med OA er den samme uanset patientens vægt/antal anvendte vials.

#Forudsat at risdiplam har fået positiv opinion fra EMA til børn under 2 måneder, og den anbefalede dosis i produktresuméet for denne aldersgruppe er 0,15 mg/kg, som forventet.

**Table 7.2. Clinical comparison basis for children with SMA type 1**

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Mængde
Nusinersen	6 hætteglas år 1 og 3 hætteglas hvert år efterfølgende	10 år	33 hætteglas
OA (onasemnogene abeparovect)	Éngangsdosis efter vægt	10 år	Éngangsbehandling*
Risdiplam	Alder < 2 mdr: 0,15 mg/kg# Alder < 2 år: 0,20 mg/kg dgl. Alder > 2 år: 5 mg dgl. (Vægt under 20 kg 0,25 mg/kg.)	10 år	14.362,00 mg 240 pakninger

\*Pris for behandling af én patient med OA er den samme uanset patientens vægt/antal anvendte vials.

#Forudsat at risdiplam har fået positiv opinion fra EMA til børn under 2 måneder, og den anbefalede dosis i produktresuméet for denne aldersgruppe er 0,15 mg/kg, som forventet.

### **Børn med SMA type 2 og 3 < 6 år, der ikke tidligere har modtaget behandling**

Fagudvalget vurderer, at der i 2023-24 vil tilkomme ca. 2 nye patienter per år, som debuterer med symptomer på SMA type 2 (alder 6-18 måneder) og dermed vil være kandidater til behandling. Herudover forventer fagudvalget ca. 2 nye patienter om året, der debuterer med SMA type 3 (alder 18 måneder til 17 år). Hvis børnene debuterer, inden de fylder 6 år, vil de aktuelt blive tilbudt behandling med nusinersen eller risdiplam iht. Medicinrådets anbefalinger.

Fra 2023 når det nationale screeningsprogram bliver indført, vil alle nyfødte børn med op til 4 SMN2-kopier kunne blive behandlet præsymptomatisk fra fødslen.

Fagudvalget vurderer, at nusinersen og risdiplam er ligestillede til minimum 80 % af børn under 6 år med klinisk SMA type 2, der ikke tidligere har modtaget behandling, og som opfylder Medicinrådets kriterier for at opstarte behandling (jf. afsnit 6.1).

Perioden for sammenligningen er fastlagt til 10 års behandling med det formål at tidsperioden tager tilstrækkelig højde for forskelle i opstartsdosis og vægtjusteret dosis ved alder under 2 år).

**Table 7.3. Clinical comparison basis for children with SMA type 2 and 3 < 6 years**

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Mængde
Nusinersen	6 hætteglas år 1 og 3 hætteglas hvert år efterfølgende	10 år	33 hætteglas
Risdiplam	Alder < 2 år: 0,20 mg/kg dgl. Alder > 2 år: 5 mg dgl. (Vægt under 20 kg 0,25 mg/kg.)	10 år	15433,4 mg 258 pakninger

**Children and young people with SMA type 2 and 3 (6-17 years), who have not previously received treatment**

This group includes ca. 28 existing patients (ca. 20 with SMA type 2 and ca. 8 with SMA type 3), who are not currently being treated with one of the drugs, as they are not covered by the Medicines Board's recommendations for nusinersen and risdiplam. If the target population is expanded, the expert group assesses that all who meet the Medicines Board's criteria for starting treatment (cf. section 6.1), will be candidates for treatment, and that nusinersen and risdiplam are considered equivalent to a minimum of 80% of the patients.

**Table 7.4. Clinical comparison basis for children and young people (6-17 years) with SMA type 2 and 3**

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Mængde
Nusinersen	6 hætteglas år 1 og 3 hætteglas hvert år efterfølgende	10 år	33 hætteglas
Risdiplam	5 mg dgl.	10 år	305 pakninger

**Adults with SMA type 2 and 3, who have not previously received treatment**

The expert group estimates that this group includes ca. 130 patients, some of whom are equally divided between SMA type 2 and 3. Of these ca. 20 patients have preserved motor function. None of these are being treated, as they are not covered by the Medicines Board's recommendations for nusinersen and risdiplam. If the target population is expanded, the expert group assesses that all who meet the Medicines Board's criteria for starting treatment (cf. section 6.1), will be candidates for treatment, and that nusinersen and risdiplam are considered equivalent to a minimum of 80% of the patients.

**Table 7.5. Clinical comparison basis for adults with SMA type 2 and 3**

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Mængde
Nusinersen	6 hætteglas år 1 og 3 hætteglas hvert år efterfølgende	10 år	33 hætteglas
Risdiplam	5 mg dgl.	10 år	305 pakninger

## 8. Referencer

1. Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA) SMA Europe, TREAT-NMD and European Medicines Agency meeting [internet]. 2016. Tilgængelig fra: [http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/meetings/2016/SMA\\_stakeholder\\_workshop\\_briefing\\_document\\_11.11.2016.pdf](http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/meetings/2016/SMA_stakeholder_workshop_briefing_document_11.11.2016.pdf)
2. Burr P, Reddivari AKR. Spinal Muscle Atrophy. I Treasure Island (FL); 2020.
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. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology.* 2019;92(21):e2492–506.
5. Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(11):1166–74.
6. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(18):1723–32.
7. 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.
8. de Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu W-L, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscular Disorders.* 2019;29(11):842–56.
9. Albrechtsen SS, Born AP, Boesen MS. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy - a systematic review. *Dan Med J.* 2020;67(9):A02200100.
10. Coratti G, Cutrona C, Pera MC, Bovis F, Ponzano M, Chieppa F, et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):430.
11. Gavriilaki M, Moschou M, Papaliagkas V, Notas K, Chatzikyriakou E, Papagiannopoulos S, et al. Nusinersen in Adults with 5q Spinal Muscular Atrophy: a Systematic Review and Meta-analysis. *Neurotherapeutics.* 2022;19(2):464–75.
12. Castro D, al et. Nusinersen in Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: Results From Longer-term Treatment From the Open-label SHINE Extension Study. I: 2020 American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting *Neurology* 94 (15

Supplement) [internet]. 2020. Tilgængelig fra:  
[http://n.neurology.org/content/94/15\\_Supplement/1640.abstract](http://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1640.abstract)

13. Finkel R, Kirschner J, Mercuri E, D DV, Bertini E, Foster R, et al. SMA - THERAPY: P.264 Longer-term effects of nusinersen on motor function outcomes based on age at treatment initiation. 25th International Congress of the World Muscle Society Virtual, Online Neuromuscular Disorders;30(suppl 1) [internet]. 2020;30(Supplement 1):S123–4. Tilgængelig fra:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed21&NEWS=N&AN=2007942291>
14. de Holanda Mendonça R, Jorge Polido G, Ciro M, Jorge Fontoura Solla D, Conti Reed U, Zanoteli E. Clinical Outcomes in Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 Treated with Nusinersen. *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(2):217–24.
15. de Lucia S ; Phelep A ; Seferian A ; SMA - CLINICAL: P.85 Evolution at 18 months of SMA type 1 patients treated with nusinersen. I: 25th International Congress of the World Muscle Society Virtual, Online Neuromuscular Disorders;30(suppl 1). 2020. s. S72.
16. Lavie M, Diamant N, Cahal M, Sadot E, Be'er M, Fattal-Valevski A, et al. Nusinersen for spinal muscular atrophy type 1: Real-world respiratory experience. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(1):291–8.
17. Lavie M, Rochman M, Sagi L, Yerushalmy Feler A, Ovadia D, Cahal M, et al. Nonrespiratory complications of nusinersen-treated spinal muscular atrophy type 1 patients. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(3):686–94.
18. Modrzejewska S, Kotulska K, Kopyta I, Grędowska E, Emich-Widera E, Tomaszek K, et al. Nusinersen treatment of Spinal Muscular Atrophy Type 1 - results of expanded access programme in Poland. *Neurol Neurochir Pol.* 2021;55(3):289–94.
19. Pane M, Coratti G, Sansone VA, Messina S, Catteruccia M, Bruno C, et al. Type I SMA “new natural history”: long-term data in nusinersen-treated patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(3):548–57.
20. AlRuthia Y, Almuaythir GS, H Alrasheed H, Alsharif WR, Temsah M-H, Alsohime F, et al. Proxy-Reported Quality of Life and Access to Nusinersen Among Patients with Spinal Muscular Atrophy in Saudi Arabia. *Patient Prefer Adherence.* 2021;Volume 15:729–39.
21. Coratti G, Pane M, Lucibello S, Pera MC, Pasternak A, Montes J, et al. Age related treatment effect in type II Spinal Muscular Atrophy pediatric patients treated with nusinersen. *Neuromuscular Disorders.* 2021;31(7):596–602.
22. Mendonça RH, Polido GJ, Matsui C, Silva AMS, Solla DJF, Reed UC, et al. Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal

- Muscular Atrophy: A Single Center Experience. *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(1):101–8.
23. 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.
  24. Vázquez Costa J, Monica P, Nascimento A, Kapetanovic S, Moreno A, Hervas D, et al. EPO-630 Nusinersen treatment in adult patients with 5q spinal muscular atrophy. Abstracts of the 7th Congress of the European Academy of Neurology, Virtual 2021 European Journal of Neurology . 2021;28(S1):832–832.
  25. Vázquez-Costa JF, Povedano M, Nascimiento-Osorio AE, Moreno Escribano A, Kapetanovic Garcia S, Dominguez R, et al. Nusinersen in adult patients with 5q spinal muscular atrophy: A multicenter observational cohorts' study. *Eur J Neurol.* 2022;29(11):3337–46.
  26. Audic F, G de la BMG, Bernoux D, Ramirez-Garcia P, Durigneux J, Barnerias C, et al. Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: a French real-life observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):148.
  27. Carrera L ; Exposito J ; Natera D ; et al. Usefulness of natural history trajectories in the interpretation of nusinersen treatment effect in SMA patients. I: 16th International Congress on Neuromuscular Diseases, 2021 Virtual Journal of Neuromuscular Diseases;8(s1). 2021. s. S68–9.
  28. Chiriboga CA ; et al ; Longer-term Treatment With Nusinersen: Results in Later-onset Spinal Muscular Atrophy From the SHINE Study (poster). I: American Academy of Neurology Annual Meeting 2020 *Neurology* 94(15 suppl) [internet]. 2020. s. American Academy of Neurology Annual Meeting, 2020. Tilgængelig fra: [http://n.neurology.org/content/94/15\\_Supplement/1661.abstract](http://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1661.abstract)
  29. Niguidula N, Darras B, Chiriboga C, Montes J, Farrar M, Kirschner J, et al. Longer-term treatment with nusinersen: Results in later-onset spinal muscular atrophy from the SHINE study. 16th International Congress on Neuromuscular Diseases, ICNMD 2021 Virtual [internet]. 2021;8(SUPPL 1):S67. Tilgængelig fra: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexa&NEWS=N&AN=635747894>
  30. Gómez-García de la Banda M, Amaddeo A, Khirani S, Pruvost S, Barnerias C, Dabaj I, et al. Assessment of respiratory muscles and motor function in children with SMA treated by nusinersen. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(1):299–306.
  31. Johnson Nicole B; Paradis Angela D; Naoshy Sarah ; Wong Janice ; Montes Jacqueline ; Krasinski Debra C; Evaluation of nusinersen on impact of caregiver experience and hrqol in later-onset spinal muscular atrophy (SMA): Results from the phase 3 cherish trial. I: 72nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN 2020 Toronto, ON Canada *Neurology*94(15 Supplement) . 2020.

32. Mueller-Felber W, Darras BT, Chiriboga CA, Farrar MA, Mercuri E, Kirschner J, et al. Longer-term nusinersen treatment according to age at first dose: Results from the shine study in later-onset spinal muscular atrophy. I: 6th Congress of the European Academy of Neurology Paris France Neurology 27(suppl1) [internet]. Netherlands: Blackwell Publishing Ltd; 2020. s. 221. Tilgængelig fra: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed21&NEWS=N&AN=632535345>
33. Pane M, Coratti G, Pera MC, Sansone VA, Messina S, d'Amico A, et al. Nusinersen efficacy data for 24-month in type 2 and 3 spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022;9(3):404–9.
34. Tulinius M, al et. Longer-term Improved/Maintained Motor Function in Nusinersen-Treated Children With Later-onset SMA in CS2/CS12 and SHINE. I: European Academy of Neurology - 7 th Congress | 19-22 June 2021 Abstract/Poster number EPR-279. 2021.
35. Bonanno S, Zanin R, Bello L, Tramacere I, Bozzoni V, Caumo L, et al. Quality of life assessment in adult spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen. *J Neurol.* 2022;269(6):3264–75.
36. de Wel B, Goosens V, Sobota A, van Camp E, Geukens E, van Kerschaver G, et al. Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4. *J Neurol* [internet]. 2021;268(3):923–35. Tilgængelig fra: <https://link.springer.com/10.1007/s00415-020-10223-9>
37. Duong T, Wolford C, McDermott MP, Macpherson CE, Pasternak A, Glanzman AM, et al. Nusinersen Treatment in Adults With Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin Pract.* 2021;11(3):e317–27.
38. Elsheikh B, Severyn S, Zhao S, Kline D, Linsenmayer M, Kelly K, et al. Safety, Tolerability, and Effect of Nusinersen Treatment in Ambulatory Adults With 5q-SMA. *Front Neurol.* 2021;12:650535.
39. Elsheikh B, Severyn S, Zhao S, Kline D, Linsenmayer M, Kelly K, et al. Safety, Tolerability, and Effect of Nusinersen in Non-ambulatory Adults With Spinal Muscular Atrophy. *Front Neurol.* 2021;12:650532.
40. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):317–25.
41. Thimm A, Brakemeier S, Kizina K, Munoz Rosales J, Stolte B, Totzeck A, et al. Assessment of Health-Related Quality of Life in Adult Spinal Muscular Atrophy Under Nusinersen Treatment—A Pilot Study. *Front Neurol.* 2022;12.

42. Yeo CJJ, Simeone SD, Townsend EL, Zhang RZ, Swoboda KJ. Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(3):257–68.
43. Szabó L, Gergely A, Jakus R, Fogarasi A, Grosz Z, Molnár MJ, et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2020;27:37–42.
44. Veerapandiyan A, Eichinger K, Guntrum D, Kwon J, Baker L, Collins E, et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle Nerve.* 2020;61(2):222–6.
45. Montes J, McDermott MP, Mirek E, Mazzone ES, Main M, Glanzman AM, et al. Ambulatory function in spinal muscular atrophy: Age-related patterns of progression. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199657.
46. Coratti G, Messina S, Lucibello S, Pera MC, Montes J, Pasternak A, et al. Clinical Variability in Spinal Muscular Atrophy Type III. *Ann Neurol* [internet]. 2020;88(6):1109–17. Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.25900>
47. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(18):1713–22.
48. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* [internet]. 2021;20(4):284–93. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442221000016>
49. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, al SL et. Onasemnogene abeparvovec gene therapy in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): SPR1NT study update in children with 2 copies of SMN2 [internet]. *MDA Clinical & Scientific Conference 2021.* 2021. s. MDA Clinical & Scientific Conference 15-18 March. Tilgængelig fra: <https://www.mdaconference.org/abstract-library/onasemnogene-abeparvovec-gene-therapy-in-presymptomatic-spinal-muscular-atrophy-sma-spr1nt-study-update-in-children-with-2-copies-of-smn2/>
50. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med* [internet]. 2022;28(7):1381–9. Tilgængelig fra: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01866-4>
51. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med*



[internet]. 2022;28(7):1390–7. Tilgængelig fra:  
<https://www.nature.com/articles/s41591-022-01867-3>

52. Strauss KA, Muntoni F, Farrar MA, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene Abeparvovec in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy : Final Results of SPR1NT Study for Children with Three Copies of SMN2. Poster presented at the 2022 Muscular Dystrophy Association Clinical & Scientific Congress, March 13–16, 2022, Nashville, TN. 2022;30.
53. D’Silva AM, Holland S, Kariyawasam D, Herbert K, Barclay P, Cairns A, et al. Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: an Australian experience of safety and efficacy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9(3):339–50.
54. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* [internet]. 2021;20(10):832–41. Tilgængelig fra:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442221002519>
55. Matesanz SE, Battista V, Flickinger J, Jones JN, Kichula EA. Clinical Experience With Gene Therapy in Older Patients With Spinal Muscular Atrophy. *Pediatr Neurol* [internet]. 2021;118(1):1–5. Tilgængelig fra:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887899421000205>
56. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McColly M, Lowes LP, Alfano LN, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol* [internet]. 2021;78(7):834. Tilgængelig fra:  
<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2780250>
57. Servais L, Day JW, C DVD, Mercuri E, Muntoni F. Real-world treatment patterns and outcomes in patients with spinal muscular atrophy collected from the RESTORE registry. I: Annual Meeting of the British Paediatric Neurology Association Virtual Developmental Medicine & Child Neurology;63(suppl 1). 2021. s. 26.
58. Servais L, de Vivo DC, Kirschner J, Mercuri E, Muntoni F, Tizzano EF, et al. Effectiveness and safety of Onasemnogene Abeparvovec in older patients with spinal muscular atrophy (SMA): Real-world outcomes from the RESTORE registry. *Developmental Medicine & Child Neurology* . 2022;64(Suppl 1):69.
59. Weiß C, Ziegler A, Becker L-L, Johannsen J, Brennenstuhl H, Schreiber G, et al. Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(1):17–27.

60. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(10):915–23.
61. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Będzzińska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, et al. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med* [internet]. 2021;385(5):427–35. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34320287>
62. Mercuri E, Barisic N, Boespflug-tanguy O, Day JW, Deconinck N, Pruszczyk AK, et al. EPO2169. SUNFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA). *European Journal of Neurology Conference: 6th Congress of the European Academy of Neurology Paris France 27(Supplement 1)*. 2020;869.
63. Oskoui M; Day JW; Deconinck N ; et al. SUNFISH Part 2: 24-month Efficacy and Safety of Risdiplam in Patients with Type 2 or Non-ambulant Type 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) (2240). I: 73rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN 2021 Virtual Neurology 2021; 96 (15 Supplement). 2021.
64. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [internet]. 2022;21(1):42–52. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442221003677>
65. Servais L, Al-Muhaizea M, Farrar M, Nelson L, Prufer A, Finkel R, et al. O.4 RAINBOWFISH: A study of risdiplam in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular Disorders* [internet]. 2021;31(Suppl 1):S48. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S096089662100208X>
66. Finkel RS; Al-Muhaizea M; Farrar MA; et al. RAINBOWFISH: A study of risdiplam in newborns with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). I: 73rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN 2021 Virtual Neurology 2021; 96 (15 Supplement). 2021.
67. Servais L, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, et. al. FIREFISH Parts 1 and 2: Safety and efficacy of risdiplam in Type 1 spinal muscular atrophy (3-year data). I: 14th European Paediatric Neurology Society Congress, April 28–May 2, 2022. 2022.
68. Servais L, Day J, Deconinck N, et. al. SUNFISH Part 2: 24-month efficacy of risdiplam compared with external control comparators. I: MDA Clinical and Scientific Conference, March 13–16th 2022 [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://www.mdaconference.org/abstract-library/sunfish-part-2-24-month-efficacy-of-risdiplam-compared-with-external-control-comparators/>

69. Day JW, Deconinck N, Kirschner J, et al. SUNFISH Parts 1 and 2: 3-year efficacy and safety of risdiplam in Types 2 and 3 SMA. I: MDA Clinical and Scientific Conference, March 13-16 [internet]. 2022. s. 73. Tilgængelig fra: <https://www.mdaconference.org/abstract-library/sunfish-parts-1-and-2-3-year-efficacy-and-safety-of-risdiplam-in-types-2-and-3-sma/>
70. Bruno C ; Chiriboga C ; Duong T ; et al. JEWELFISH: Safety and pharmacodynamic data in non-naïve patients with SMA receiving treatment with risdiplam. I: 16th International Congress on Neuromuscular Diseases, ICNMD 2021 Virtual Journal of Neuromuscular Diseases 8(s1). 2021. s. S46–7.
71. Albamonte E, Coratti G, Salmin F, et al. Clinical and demographic features of patients with SMA on treatment with risdiplam: The iSMAC experience. *Acta Myologica*. 2021;40(4 Suppl 1):29.
72. Annoussamy M, Seferian AM, Daron A, Péréon Y, Cances C, Vuillerot C, et al. Natural history of Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: 2-year NatHis-SMA study. *Ann Clin Transl Neurol* [internet]. 2021;8(2):359–73. Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acn3.51281>
73. Coratti G, Carmela Pera M, Montes J, Scoto M, Pasternak A, Bovis F, et al. Revised upper limb module in type II and III spinal muscular atrophy: 24-month changes. *Neuromuscular Disorders* [internet]. 2022;32(1):36–42. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896621006908>
74. 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.

## 9. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinerådets fagudvalg vedrørende spinal muskelatrofi

#### Formand

Kirsten Svenstrup  
*Overlæge*

#### Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk  
Neurologisk Selskab

#### Medlemmer

Lise Lotte Bjerregaard  
*Overlæge*

Charlotte Olesen  
*Overlæge*

Niels Ove Illum  
*Specialeansvarlig overlæge*

Hans Ulrik Jørgensen  
*Overlæge*

Christina Engel Høi-Hansen  
*Professor, overlæge, dr.med.*

Søren Bisgård Johansen  
*Farmaceut*

Ulla Werlauff  
*Fysioterapeut, ph.d., leder af UC*

Jón Trærup Andersen  
*Professor, ledende overlæge*

Helle Cecilie Viekilde Pfeiffer  
*Overlæge*

*Deltager ikke*

Lisbeth Koed Doktor  
*Patient/patientrepræsentant*

Thomas Koed Doktor  
*Patient/patientrepræsentant*

Region Nordjylland

Region Midtjylland

Region Syddanmark

Region Sjælland

Region Hovedstaden

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

RehabiliteringsCenter for Muskelsvind

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Dansk Pædiatrisk Selskab

Dansk Sygepleje Selskab

Danske Patienter

Danske Patienter

#### Medicinerådets sekretariat

Medicinerådet  
Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

# 10. Versionslog

## Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	14. december 2022	Godkendt af Medicinrådet

# 11. Bilag

## Bilag 1: NICE og IQWiG's vurderinger

Fokus for gennemgangen er kliniske data for de populationer, hvor anbefalingerne fra de to institutter adskiller sig fra Medicinrådet. For nusinersen og risdiplam gælder det særligt større børn og voksne (alder over 5-6 år) med SMA type 2 og 3, hvor de to lægemidler ikke er anbefalet af Medicinrådet. For onasemnogene abeparvovec (OA) er det især interessant at se på, hvorfor anbefalingerne for børn over 6 måneder adskiller sig mellem de tre lande.

### NICE's vurdering af nusinersen

NICE anvender QALY i sin vurdering af nye lægemidler, hvor omkostningerne for et kvalitetsjusteret leveår holdes op imod den tærskelværdi, som det engelske sundhedsvæsen har vurderet er acceptabelt at betale for lægemidlet. Der opereres med et interval, der betyder, at der er en større betalingsvillighed for nusinersen til SMA, fordi det er en alvorlig sygdom, hvor der ikke i forvejen fandtes en behandling. Den kliniske gevinst over et helt liv bliver ekstrapoleret på baggrund af den effekt, der opnås i korttidsstudier og patienternes forventede livskvalitet ved forskellig grad af funktionsniveau.

NICE vurderede nusinersen første gang i 2018. Her sagde NICE nej til at anbefale nusinersen begrundet med, at evidensen var mangelfuld, og prisen for høj. Efter en betydelig prisreduktion blev der i juli 2019 indgået en unik aftale, såkaldt *Managed access agreement*, der betyder, at patienterne i en 5-årig periode kan blive behandlet med nusinersen, mens der samtidig indsamles mere evidens for effekt.

Aftalen fra juli 2019 omfatter patienter med SMA type 1, 2 og 3, som ikke er i permanent ventilationsbehandling. Voksne patienter med SMA type 3 var dog i første omgang udelukket, hvis de havde mistet gangfunktionen. Dog kunne børn få behandling, hvis de havde mistet gangfunktionen for mindre end 12 måneder siden. I juni 2021 blev dette kriterium ændret i en variation til aftalen. Det betyder, at alle patienter med SMA type 3 nu bliver tilbudt behandling

I januar 2022 blev aftalen justeret, på baggrund af at NICE senere har anbefalet både onasemnogene abeparvovec og risdiplam. Det fremgår nu, at patienten ikke samtidig må modtage anden sygdomsmodificerende behandling mod SMA eller have modtaget succesfuld behandling med onasemnogene abeparvovec.

Aftalen omfatter også stop-kriterier for, hvornår en behandling skal ophøre. Det gælder f.eks. ved fald  $> 3$  point på funktionsskalaen RHS (svarende til HFMSE), eller hvis patienten får behov for permanent ventilationsbehandling ( $> 16$  timer/døgn  $> 21$  dage), der ikke er forårsaget af en akut reversibel infektion.

### **Baggrund for den kliniske vurdering i NICE**

NICE har ligesom Danmark baseret sin [første kliniske vurdering](#) fra juli 2019 på de to randomiserede fase 3-studier af SMA type 1 og 2 (ENDEAR og CHERISH), og det igangværende studie af præsymptomatiske børn (NURTURE). I vurderingen af SMA type 2 og 3 indgår endvidere opfølgingsdata fra fase 1- og 2-studierne (SHINE).

På baggrund af CHERISH, der viste en gennemsnitlig forbedring på 5 point i HFMSE hos børn med SMA type 2 i alderen 2-9 år, konkluderede NICE, at nusinersen tilførte *important health benefits for people with later onset SMA*. Det fremgår også, at subgruppeanalyser fra ENDEAR og CHERISH tyder på længere overlevelse og bedre effekt på motoriske milepæle hos patienter med mindre end 12-ugers sygdomsvarighed (s. 11-12). Subgruppeanalyser af +-12-ugers sygdomsvarighed angår dog kun ENDEAR-studiet af patienter med SMA type 1. Det fremgår ikke om og i givet fald hvordan, NICE har forholdt sig til de publicerede subgruppedata fra CHERISH-studiet fra februar 2018, som var afgørende for, at Medicinrådet udvidede sin anbefaling i maj 2018 [7]

I den foreløbige anbefaling fra april 2019, indgik som sagt ikke patienter med SMA type 3, som havde mistet gangfunktionen. Man besluttede dog i den endelige anbefaling fra juli 2019 at inkludere børn med SMA type 3, hvis de havde mistet gangfunktionen indenfor de sidste 12 måneder. Det skete på baggrund af et netop offentliggjort studie af Darras et al. 2019, der rapporterede 3 års opfølgingsdata for 24 børn (2-15 år) fra fase ½-studierne. Studiet viste bl.a., at 2 ud af de 4 børn med SMA type 3, som tidligere havde mistet gangfunktionen, genvandt denne efter behandling med nusinersen [4]. Medicinrådet vurderede det samme studie i september 2019, i forbindelse med en genansøgning fra Biogen, men konkluderede, at datagrundlaget var for spinkelt til at udvide anbefalingen – særligt i lyset af, at der på daværende tidspunkt burde være flere data fra de 8.400 behandlede patienter på verdensplan, hvorpå Medicinrådet igangsatte sin egen dataindsamling i stedet.

I juni 2021 blev anbefalingen fra NICE yderligere udvidet til også at omfatte voksne med SMA type 3 og mistet gangfunktion (*non-ambulant SMA type 3*). Det skete med henvisning til et nyt studie publiceret af Maggi et al. i september 2020, som vil blive diskuteret yderligere i resultatafsnittet under nye studier (klinisk spørgsmål 1), da studiet er inkluderet i Medicinrådets litteratursøgning.

### **NICE's vurdering af risdiplam**

NICE sagde i juni 2021 i første omgang nej til at anbefale risdiplam, fordi cost-effectiveness-estimatet var substantielt højere end det interval, som normalt bliver anset for at være omkostningseffektivt i England.

Efterfølgende blev risdiplam i december 2021 anbefalet til hele indikationsområdet (patienter ældre end 2 måneder med klinisk SMA type 1, 2 og 3 samt præsymptomatiske med 1-4 SMN2-kopier). Anbefalingen er betinget af en [managed access agreement](#). Ifølge aftalen skal virksomheden indsamle og fremsende yderligere data inden marts 2024, der kan adressere usikkerheder i evidensgrundlaget og den sundhedsøkonomiske model. Herunder usikkerheder om langtidseffekt.

Start- og stopkriterier er de samme som for nusinersen (se tidligere).

### **Baggrund for den kliniske vurdering i NICE**

NICE har ligesom Danmark baseret sin vurdering af risdiplam på FIREFISH (SMA type 1) og SUNFISH-studierne (SMA type 2 og 3). Vurderingen af SUNFISH er baseret på endnu upublicerede data.

Selvom nusinersen allerede var anbefalet og i anvendelse, valgte NICE at sammenligne risdiplam med best supportive care. Dette blev begrundet med *many people with SMA have spinal fusion (that is, spinal surgery to treat scoliosis) so cannot have nusinersen because it is delivered by intrathecal injection and requires access to the lower spine.* Endvidere fremgik det, at *Nusinersen is recommended through a managed access agreement. This makes nusinersen available while more data is collected. However, nusinersen is not routinely commissioned in the NHS in England. So, for many people, current treatment is best supportive care.*

På baggrund af de endnu upublicerede data fra SUNFISH, der omfattede patienter med SMA type 2 og non-ambulant SMA type 3 i alderen 2-25 år, konkluderede NICE, at de forbedringer eller stabiliseringer, der blev set efter 12-24-måneders behandling i den fulde population, var *clinically important*. Effekten i de forskellige aldersgrupper diskuteres ikke i anbefalingsdokumentet, men i et ikke offentliggjort appendix til evidensrapporten, som Medicinrådet specifikt har bedt om, fremgår det, at resultaterne af de undersøgte subgrupper viste trends i overensstemmelse med den overordnede primære analyse, med undtagelse af [REDACTED]. Således stopper sætningen, og den efterfølgende tekst og evt. tabeller er blændede som fortrolige data. Det er således ikke transparent, hvilke data NICE har lagt til grund for vurderingen.

Endelig fremgår det på deres hjemmeside den 16. december 2021, at NICE vil revurdere evidensen af risdiplam, når resultatet af SUNFISH-studiet er publiceret. Studiet er publiceret i februar 2022, men det er den 7. oktober 2022 fortsat ikke oplyst, hvornår NICE's vurdering heraf vil gå i gang [64]. Medicinrådet gennemgår nye oplysninger fra studiepublikationen i afsnit 5.1.3.

### **NICE's vurdering af onasemnogene abeparvovec**

NICE har i juli 2021 anbefalet OA til behandling af spædbørn med SMA type 1. Der er aktuelt en vurdering i gang for anvendelsen af OA hos præsymptomatiske spædbørn. Disse kan dog indtil videre modtage behandling efter en managed access agreement, såfremt de har op til tre SMN2-kopier og ikke tidligere har modtaget behandling med nusinersen eller risdiplam. Patienter med SMA type 2 eller 3 er ikke vurderet.

Anbefalingen for SMA type 1 gælder ligesom i Danmark børn under 6 måneder, som ikke er i permanent ventilationsbehandling mere end 16 timer/døgn eller har tracheostomi. Herudover anbefaler NICE OA til børn med SMA type 1 mellem 7-12 måneder, hvor et multidisciplinært team har besluttet, at barnet skal tilbydes behandling. Det skyldes, at der er begrænsede data for denne aldersgruppe. Desuden skal det multidisciplinære team udvikle auditerbare kriterier, som gør, at det gives til børn, som har mindst 70 % chance for at opnå evne til at sidde uden støtte med behandling. Det fremgår ikke, om disse patienter forinden har måtte være i behandling med nusinersen eller risdiplam.



### **IQWiG's vurdering af nusinersen**

Den tidligere vurdering fra 2017 er blevet opdateret i april 2021 på baggrund af de endelige data fra NURTURE-studiet af præsymptomatiske patienter, som data fra opfølgingsstudiet CHERISH-SHINE af børn med SMA type 2. [IQWiG's konklusion](#) for SMA type 1 var, at der er holdepunkter for en stor merværdi (*anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen*). For SMA type 2, 3 og 4 fremgår, at der ikke er påvist en merværdi (*ein Zusatznutzen nicht belegt*) og for præsymptomatiske patienter er der tegn på en ikke kvantificerbar merværdi (*hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen*). I [beslutningsdokumentet fra Gemeinsamer Bundesausschuss](#), fremgår det derimod, at der for patienter med SMA type 2 er en betragtelig merværdi (*anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen*). Dette er baseret på de oprindelige data fra CHERISH. De konstaterer, at dette studie indeholder en præspecificeret subgruppeanalyse af patienter med hhv. sygdomsvarighed < 25, 25-44 og > 44 mdr., samt at varigheden af sygdommen spiller en afgørende rolle for degenerationen af motorneuroner. De konkluderer dog, at begrundelsen for at inddele sygdomsvarigheden i de nævnte tertiler er uklar, og tager derfor ikke højde for denne analyse i vurderingen af patienter med SMA type 2. Til gengæld bliver denne analyse anvendt til at understøtte en anbefaling hos præsymptomatiske patienter med tre SMN2-kopier, fordi CHERISH-studiet, til forskel fra NURTURE-studiet af præsymptomatiske børn, indeholder en ubehandlet kontrolgruppe.

### **IQWiG's vurdering af risdiplam**

IQWiG har vurderet risdiplam i [oktober 2021](#) i sammenligning med nusinersen. For SMA type 1 og præsymptomatiske med op til 4 SMN2-kopier har de konkluderet, at der er tegn på en ikke-kvantificerbar merværdi (*hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen*) i sammenligning med nusinersen, mens der ved SMA type 2 ikke er påvist merværdi ift. nusinersen (*ein Zusatznutzen nicht belegt*). Vurderingerne for SMA type 3 og præsymptomatiske spædbørn med 4 SMN2-kopier er i sammenligning med nusinersen eller BSC efter klinikerens valg. Her er vurderingen også *ein Zusatznutzen nicht belegt*.

For SMA type 1 har IQWiG ligesom Danmark valgt at se bort fra virksomhedens MAIC-analyse. Konklusionen om tegn på ikke-kvantificerbar merværdi synes at være baseret på den orale formulering, sammenholdt med at der var en statistisk signifikant forskel i det kombinerede effektmål (død eller permanent ventilationsbehandling), som er drevet af en forskel i sidstnævnte, men det fremgår også, at patienterne i studiet af nusinersen havde en ringere respiratorisk prognose.

Til forskel fra Danmark har IQWiG opdelt data for type 2 og 3 fra det randomiserede placebokontrollerede SUNFISH-studie. Data for SMA type 2 vurderes udelukkende ift. nusinersen (ingen merværdi), mens data for type 3 (uden gangfunktion) vurderes ift. placebo. For SMA type 3 finder IQWiG, at risdiplam ikke er forskellig fra placebo på det primære effektmål MFM-32, HFMSE eller helbredsstatus (EQ-5D). Til gengæld var der signifikant forskel i RULM på 2,19 (0,71; 3,67), der omregnet til det såkaldte Hedge's g 0,91 (0,28; 1,53) oversteg grænsen for relevans<sup>2</sup>. Baseline RULM-score var 25,6 (SD 6,6).

---

<sup>2</sup> Hedge g udtrykker effektsize, hvor 0,2 defineres som lille effekt, 0,5 som medium effekt og 0,8 som stor effekt.

Data for SMAIS blev ikke anvendt, da det efter IQWIG's vurdering ikke målte livskvalitet, og den anvendte version ikke er valideret.

Data fra subgruppeanalysen af aldersgrupper blev ikke vurderet egnet, da der i nogle aldersgrupper var mindre end 10 patienter, som følge af at populationen yderligere blev opdelt i SMA type 2 og 3.

#### **IQWIG's vurdering af onasemnogene abeparvovec (OA)**

OA blev i 2020 optaget direkte på listen over Orphan-drugs, som bliver fuldt refunderet i Tyskland uden forudgående vurdering i IQWIG, men da salget de første 6 måneder oversteg grænsen for Orphan-drugs, har IQWIG efterfølgende gennemført en vurdering af lægemidlet. Det er endvidere en betingelse for at udskrive OA, at lægerne deltager i et studie, hvor OA sammenlignes med nusinersen. Studiet forventes at inkludere op til 500 børn.

Den nyeste vurdering fra [oktober 2021](#) indeholder yderligere oplysninger om patienter med SMA type 1 i ENDEAR-subgruppen, fremsendt af Biogen (producenten af nusinersen). Det skyldes, at ENDEAR inkluderede patienter, som var i ikke-permanent ventilationsbehandling, hvilket ikke var tilfældet i START- og STRIVE-US-studierne. Resultaterne viste, at 2 af de 3 børn, der kom i permanent ventilationsbehandling under behandling med nusinersen, var i ventilationsbehandling inden studiet, hvilket bekræfter, at resultaterne fra de studier ikke er sammenlignelige. På denne baggrund fastholdes konklusionen om ingen påvist merværdi (*ein Zusatznutzen nicht belegt*) af OA sammenlignet med nusinersen.

IQWIG har ikke vurderet effekten af OA ved SMA type 2 og 3, da der ikke er data. De har heller ikke vurderet de data, der foreligger for præsymptomatiske spædbørn, da der ikke foreligger en sammenligning med data for nusinersen. For disse patientgrupper er konklusionen også ingen påvist merværdi (*ein Zusatznutzen nicht belegt*).

## Bilag 2: Søgestreng

Søgningerne er foretaget den 27. april 2022.

Embase <1974 to 2022 April 26, MEDLINE(R) ALL <1946 to April 26, 2022> multifile search, OVID platform

#	Search	Hits
1	Spinal Muscular Atrophies of Childhood/ or Muscular Atrophy, Spinal/	13141
2	(spinal adj musc* adj atroph*).ti,ab,kf.	14820
3	(SMA1 or SMA2 or SMA3 or SMA4).ti,ab,kf.	557
4	(SMA adj5 type).ti,ab,kf.	4464
5	or/1-4	21157
6	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti.	3407286
7	exp Animals/ not Humans/	17062477
8	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline).pt.	6271293
9	case report.ti.	620726
10	or/6-9	23653839
11	5 not 10	13412
12	limit 11 to yr="2020-current"	2880
13	nusinersen.nm. or (nusinersen or Spinraza*).ti,ab,kf.	1592
14	zolgensma.nm. or (onasemnogene abeparvovec or zolgensma*).ti,ab,kf.	450
15	(avxs-101 or avxs101).ti,ab,kf.	205
16	risdiplam.nm. or (risdiplam or Evrysdi*).ti,ab,kf.	238
17	(ro7034067 or ro 7034067).ti,ab,kf.	42
18	or/13-17	1987
19	12 and 18	773

20	review.pt. not ((systematic review or meta-analysis).pt. or (systematic review or meta-analysis).ti. or systematic review.ab.)	5575137
21	19 not 20	667
22	(natural adj3 (history or course)).ti,ab,kf.	149038
23	(untreated or no treatment).ti,ab,kf.	522085
24	historic control*.ti,ab,kf.	2580
25	or/22-24	667919
26	12 and 25	252
27	21 or 26	801
28	spinal muscular atrophy/ or exp hereditary spinal muscular atrophy/	16451
29	(spinal adj musc* adj atroph*).ti,ab,kw.	14496
30	(SMA1 or SMA2 or SMA3 or SMA4).ti,ab,kw.	557
31	(SMA adj5 type).ti,ab,kw.	4455
32	or/28-31	22655
33	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti.	3407286
34	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	11888255
35	(books or chapter or conference paper or conference review or editorial or note or letter).pt,st.	5439841
36	practice guideline/ or case report/ or case report.ti.	5576174
37	or/33-36	22517383
38	32 not 37	15043
39	limit 38 to yr="2020-current"	2991
40	nusinersen/ or (nusinersen or Spinraza*).ti,ab,kw.	1859

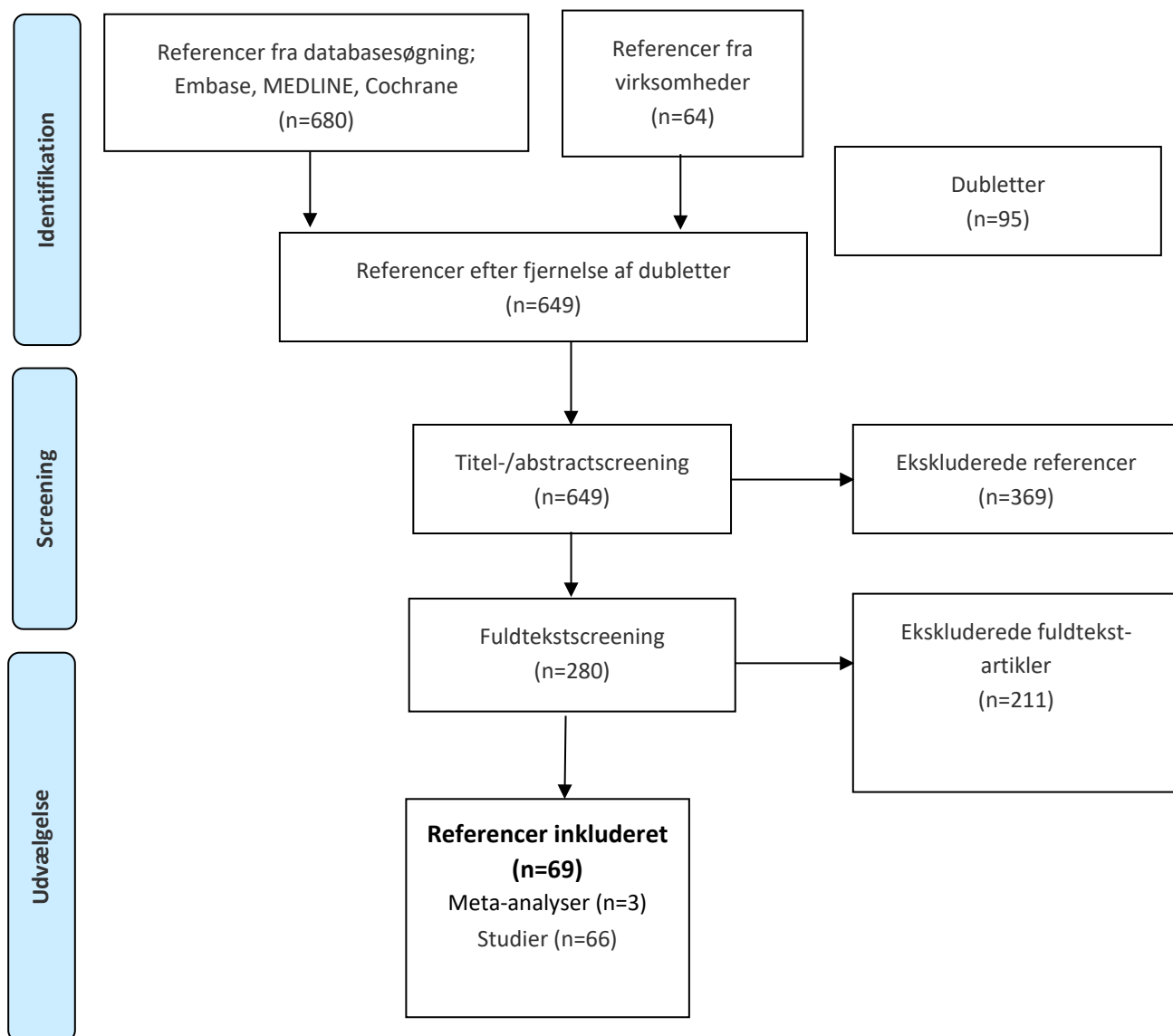
41	onasemnogene abeparvovec/ or (onasemnogene abeparvovec or zolgensma*).ti,ab,kw.	668
42	(avxs-101 or avxs101).ti,ab,kw.	205
43	risdiplam/ or (risdiplam or Evrysdi*).ti,ab,kw.	326
44	(ro7034067 or ro 7034067).ti,ab,kw.	42
45	or/40-44	2360
46	39 and 45	905
47	(review.pt. or review/) not (systematic review/ or meta-analysis/ or (systematic review or meta-analysis).ti. or systematic review.ab.)	5603127
48	46 not 47	754
49	(natural adj3 (history or course)).ti,ab,kw.	146684
50	(untreated or no treatment).ti,ab,kw.	521914
51	historic control*.ti,ab,kw.	2579
52	or/49-51	665549
53	39 and 52	280
54	48 or 53	893
55	27 use medall	293
56	54 use oomezd	602
57	55 or 56	895
58	remove duplicates from 57	649
59	limit 58 to (english or danish or swedish or norwegian)	627
60	("20220113" or "20220114" or "20220115" or "20220116" or "202201137" or "20220118" or "20220119" or 2022012* or 2022013* or 202202* or 202203* or 202204* or 202205* or 202206*).dc,dt.	1299984
<b>61</b>	<b>59 and 60</b>	<b>122</b>

Kørselsdato: 27. april 2022

ID	Search	Hits
#1	(spinal near/1 muscular next atroph* or Kugelberg next Welander or Werdnig next Hoffmann):kw	200
#2	(spinal next musc* next atroph*):ti,ab	245
#3	(SMA1 or SMA2 or SMA3 or SMA4):ti,ab	9
#4	(SMA near/4 type):ti,ab	98
#5	{or #1-#4}	290
<b>#6</b>	<b>#5 in Cochrane Reviews</b>	<b>3</b>
#7	(nusinersen or spinraza*):ti,ab,kw	68
#8	(onasemnogene next abeparovec or zolgensma*):ti,ab,kw	2
#9	(avxs-101 or avxs101):ti,ab	6
#10	(risdiplam or evrysdi*):ti,ab,kw	26
#11	(ro7034067 or ro 7034067):ti,ab	18
#12	(natural near/2 (history or course)):ti,ab	2949
#13	(untreated or no next treatment):ti,ab	31609
#14	(historic next control*):ti,ab	201
#15	{or #7-#14}	34581
#16	#5 and #15	108
#17	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	396822
#18	NCT*:au	223680
#19	#17 or #18	397008
<b>#20</b>	<b>#16 not #19 with Publication Year from 2022 to 2022, with Cochrane Library publication date Between Jan 2022 and May 2022, in Trials</b>	<b>3</b>

## Bilag 3: Prismadiagrammer

Flowdiagram for litteraturudvælgelse, systematiske reviews og RCT's



## Bilag 4: Risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Study	Risk of bias					
	D1	D2	D3	D4	D5	D6
Audic 2020	⊗	⊗	⊕	⊕	⊕	⊕
Coratti 2021	⊗	⊗	⊕	⊖	⊕	⊕
De wel 2020	⊗	⊖	⊕	⊖	⊕	⊕
Duong 2021	⊕	⊕	⊕	⊖	⊗	⊕
Gomez-Garcia 2021	⊗	⊗	⊕	⊖	⊕	⊕
Hagenacker 2020	⊕	⊖	⊕	⊖	⊗	⊕
Jochmann 2020	⊖	⊗	⊕	⊖	⊕	⊕
Kessler 2019	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕	⊕
Kizina 2020	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕	⊕
Konersman 2020	⊗	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕
Maggi 2020	⊗	⊖	⊕	⊕	⊗	⊕
Mendonca 2020	⊗	⊗	⊕	⊖	⊗	⊕
Moshe-lilie 2020	⊗	⊖	⊕	⊕	⊗	⊕
Osmanovic 2020	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊖
Pera 2021	⊕	⊗	⊕	⊖	⊗	⊕
Szabò 2020	⊗	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕
Veerapandiyan 2020	⊗	⊖	⊕	⊕	⊕	⊗
Walter 2019	⊕	⊖	⊕	⊖	⊗	⊕
Yeo 2020	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕

D1: selection of participants  
 D2: Confounding variables  
 D3: Measurement of exposure  
 D4: Blinding of outcome assessments  
 D5: Incomplete outcome data  
 D6: Selective outcome reporting

Judgement  
 ⊗ High  
 ⊖ Unclear  
 ⊕ Low  
 ○ Not applicable





## Bilag 5: Ubhandlede patienter

I den systematiske litteratursøgning blev der fundet yderligere fire studier, der kan belyse forløbet hos ubhandlede patienter i forskellige aldre, SMA typer og funktioner. Disse studier anvendes til at belyse forløbet i forskellige aldersgrupper, SMA typer (2, 3a, 3b) og funktionsniveau (non-ambulant/sitters, ambulant/walkers).

Studie	Population	Effekt mål	opfølgningstid	Resultat	Kommentar
Anoussamy 2021 [72]	81 børn og voksne med SMA type 2 og 3 (2-30 år)	MFM	12 og 24 mdr.	Ændring i MFM efter 12 mdr. ikke signifikant. Signifikant fald efter 24 mdr. på - 2,4 point	Resultater ved 12 og 24 mdr. baseret på hhv. kun 40 og 27 patienter, da mange patienter startede behandling med nusinersen
Coratti 2022 [73]	107 med børn og voksne med SMA type 2 og 3 (5-56 år)	RULM	24 mdr.	Signifikant fald i RULM på -0,8 point. SMA type 2: Signifikant fald på -1,5 point SMA type 3: Ingen ændring	Ændring var signifikant associeret med RULM-score ved baseline, men ikke alder, funktion eller subtype.
Coratti 2020 [46]	375 patienter med SMA type 3 (2-50 år)	HFMSE	12 mdr.	For gruppen af børn 5-7 år med type 3a og gangfunktion ses en stigning i HFMSE på 0,5 point). I alle subgrupper ses et fald i HFMSE, der er mest udtalt for børn med type 3a 8-14 år.	Ikke opgjort om forskelle er statistisk signifikante mellem grupperne
Pera 2019 [74]	114 med børn og voksne med SMA type 2 og 3 (5-56 år)	RULM	12 mdr.	Fald i RULM på 0,4 point. Ingen forskel mellem subgrupper	SMA type 2 størst fald fra 5-14 år. SMA type 3 størst fald fra 10-14 og > 15 år.

### *Anoussamy 2021*

Dette prospektive studie omfatter 81 patienter med SMA type 2 og 3 i alderen 2-30 år, der blev inkluderet fra behandlingscentre i Belgien, Frankrig og Tyskland i perioden maj 2015 til maj 2018 og fulgt i 2 år. Patienterne måtte ikke have modtaget sygdomsmodificerende behandling indenfor de seneste 6 måneder. Patienterne blev



inddelt i fire prædefinerede subgrupper SMA type 2: non-sitter og sitter. SMA type 3: mistet gangfunktion og bevaret gangfunktion. Ændring i funktionsniveau blev evalueret med MFM20 ved alder 2-5 år og MFM32 ved alder over 5 år.

Der var forventeligt store forskelle alder mellem subgrupperne ved baseline. Patienterne i subgruppen SMA type 2, *sitters* var i gennemsnit 4,6 år og den ældste patient var 7,1 år. Gennemsnitsalderen i de øvrige subgrupper var: SMA type 2, *non-sitters*: 14,9 år (6,3-17,2) år. SMA type 3 uden gangfunktion: 19,6 (15,3-25,6) år. SMA type 3 med gangfunktion 10,4 (4,5-19,2) år.

Data for MFM ved 12 og 24 måneder er baseret på hhv. 40 og 27 patienter. Ifølge consortdiagrammet gennemførte hhv. 72 og 40 patienter 12 og 24 måneder, så det er uklart hvorfor MFM ikke er evalueret hos de sidste patienter. Det store frafald af patienter mellem 12 og 24 måneder, der er redegjort for, skyldtes især start af nusinersenbehandling eller inklusion i andre kliniske studier.

Data for 12 måneder (n=40) viser ingen statistisk signifikante ændringer ift. baseline i hverken den fulde population eller de fire subgrupper. Den gennemsnitlige ændring synes dog større i den yngste subgruppe *sitters* SMA type 2, (n=11. -2,39 point, interval -14,58-3,13) og mindre i den ældste subgruppe SMA type 3 uden gangfunktion (n=7. 0,35 point, interval -3,12-5,21).

Data for 24 måneder for 27 patienter viste til gengæld et statistisk signifikant fald ift. baseline på -2,39 (interval -17,71-4,17) point. Der var ligeledes en signifikant ændring i subgruppen *non-sitters* med SMA type 2 (n=11. -3,03 point, interval -8,33-4,17). De største numeriske fald sås også her hos de yngste *sitters* med SMA type 2 (n=4. -4,95 point, interval -17,71-1,04), og det mindste fald så hos de ældste SMA 3 patienter uden gangfunktion (n=7. -0,83 point, interval -4,17-1,05), men dette er baseret på data for få patienter.

#### *Coratti 2021*

Dette studie omfatter 24 måneders data for 107 ubehandlede patienter i alderen 5-56 år, fra centre i USA, Italien og Storbritanien. Heraf 54 med SMA type 2 og 53 med SMA type 3, hvoraf 35 havde SMA type 3a og 18 SMA type 3b. Data for RULM er opgjort for nævnte subgrupper, samt funktionsstatus (sidde, gå) og aldersgrupperne 5-9 år, 10-14 år og +15 år.

Den gennemsnitlige ændring i RULM i den samlede population var -0,79 (-1,30; -0,28) point ift. baseline. Endvidere sås et statistisk signifikant fald for SMA type 2 på -1,52 (-2,29; -0,74) point, herunder de 17 *non-sitters* (-1,29 point), men ikke for de 37 *sitters* trods flere patienter og større numerisk forskel (-1,62 point). Blandt patienter med SMA type 3 var ændring ved 24 måneder uændret ift. baseline i både subgrupperne og den samlede population.

En multivariate analyse fandt, at ændringen fra baseline var signifikant associeret med RULM-score ved baseline, men ikke alder, funktion eller subtype.



### Coratti 2020

Dette studie beskriver 375 ubehandlede patienter med SMA type 3 i forskellige aldersgrupper. Herunder subgrupperne SMA type 3a og b, samt patienter med og uden gangfunktion. Disse tal kan derfor give en indikation om størrelsen af den årlige ændring i HFMSE i forskellige subgrupper uden behandling. Det fremgår ikke om ændringerne er statistisk signifikante.

**Tabel 11.1. Ændring i HFMSE over 12 måneder hos ubehandlede SMA type 3 patienter**

Alder, interval	Non-ambulant (sidder)			Ambulant (går)		
	SMA type 3	3a	3b	SMA type 3	3a	3b
< 5 år, middelværdi (SD)	-0,40 (2,40)	-0,40 (2,40)	NA*	1,86 (3,49)	1,86 (3,49)	NA*
5-7 år, middelværdi (SD)	-1,67 (5,00)	-1,67 (5,50)	NA*	0,49 (4,7)	0,50 (4,10)	0,00 (NA)#
8-14 år, middelværdi (SD)	-3,77 (4,80)	-3,77 (4,80)	NA*	-1,96 (4,36)	-2,58 (5,05)	-0,40 (2,20)
15-19 år, middelværdi (SD)	-0,30 (2,75)	-0,30 (2,75)	NA*	-2,06 (3,98)	-0,71 (2,14)	-2,50 (4,36)
> 20 år, middelværdi (SD)	-1,70 (3,14)	-1,74 (2,84)	-1,67 (3,70)	-1,56 (3,96)	-3,25 (4,89)	-0,20 (2,53)

NA. Ikke angivet. \*Der var ingen patienter i denne kategori. #kun 1 patient i denne kategori

### Pera 2019

Dette studie beskriver 114 patienter (60 type 2 og 54 type 3, hvoraf 32 har bevaret gangfunktion) og alder gennemsnit 13,3 år (interval 2,7-49,7 år). Patienterne blev fulgt i 12 måneder. Ændring i RULM fra baseline var i gennemsnit - 0,41 point (SD: 2.93) og med en variation mellem patienterne fra -7 and 9 point. De gennemsnitlige ændringer var ikke signifikant forskellige mellem de tre subgrupper (type 2: -0,45, ikke gående type 3: - 0.23 og gående type 3: -0,34 point): Sammenhængen mellem ændring ved 12 måneder og aldersklasser var heller ikke signifikant forskellige mellem de tre grupper af SMA-patienter.

**Tabel 11.2. Ændring i RULM over 12 måneder hos ubehandlede SMA type 2 og 3 patienter**

Alder	SMA 2			SMA 3 non-ambulant			SMA 3 ambulant		
	mean	SD	n	mean	SD	n	mean	SD	n



<b>&lt; 5 år</b>	0,9	4,2	10	NA	NA	0	1,8	5,8	6
<b>5-9 år</b>	-0,9	2,9	19	1	2,4	7	-0,2	1	12
<b>10-14 år</b>	-1,5	2,9	17	-0,2	2,9	9	-1,4	2,5	7
<b>&gt; 15 år</b>	0,2	1,8	14	-1,7	2,4	6	-1,4	2,7	7

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)