

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av):

Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

Oslo universitetssykehus HF, Barne- og ungdomsklinikken, Nyfødtscreeningen

Navn på kontaktperson:

Avdelingsleder Rolf D. Pettersen

Telefonnummer:

41212843

E-postadresse:

rdpetter@ous-hf.no

Dato og sted:

18. februar 2020, Oslo

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte – søknad om utvidelse av tilbudet med screening for spinal muskelatrofi (SMA).

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Søknad om utvidelse av tilbudet om genetiske masseundersøkelser av nyfødte i Norge til også å omfatte spinal muskelatrofi (SMA).

3. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode(r) brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Nyfødtscreeningen har nasjonalt mandat for genetiske masseundersøkelser av nyfødte for 25 alvorlige tilstander. Søknad om å utvide tilbudet om screening av nyfødte i Norge til å inkludere SMA, ble sendt fra OUS til HSØ 16. desember 2019. HSØ viser til at søknaden må behandles i Nye metoder før videre søknadsbehandling. Nyfødtscreening for SMA og tidlig diagnostisering er sentralt for å komme raskt i gang med behandling. Tidlig oppstart gir best nytte av tilgjengelig medisin; nå nusinersen (Spinraza®) og snart trolig genterapi. Nyfødtscreeningen i Norge ligger langt framme internasjonalt, har nødvendig kompetanse og utstyr og kan etter forskriftsendring raskt inkludere SMA i screeningpanelet.

I dag stilles diagnosen SMA etter klinisk mistanke til ulike tider etter fødsel avhengig av alvorlighetsgrad.

4. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En helt ny og innovativ metode	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En sammenligning mellom flere metoder	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Er metoden tatt i bruk?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Er metoden relevant for utfasing?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Genetisk testing av alle nyfødte for en delesjon i SMN1 genet.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

- Legemiddel
- Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket*

*Hvis metoden er CE-merket:

"Klikk her og angi hva metoden er CE-merket som og til hvilket bruksområde."

- Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke er CE-merket
- Prosedyre
- Screening

- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud
- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten
- Annet (beskriv)

"Klikk her og beskriv. Inkluder eventuelt hvem som er ansvarlig for utvikling av metoden"

6. Metodens bruksområde:

- Forebygging
- Utredning og diagnostikk
- Behandling
- Rehabilitering
- Spesialisthelsetjenesten
- Primærhelsetjenesten

Testing av alle nyfødte hvor foreldrene sier ja til tilbudet ved at denne analysen inkluderes i analyseoppsettet som gjøres på alle prøver.

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

- Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?
- Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

Finansiering av tjenesten vil kunne dekkes av dagens takster for nyfødtscreening da vi i stor grad vil kunne benytte et etablert oppsett (SCID screening).

8. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet?

Ja Nei

"Beskriv her nærmere omtalen i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer:"

9. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)?

Ja Nei

"Klikk her og gi en kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering"

10. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Omfatter nyfødtscreening for rask diagnostikk og behandling av barn med SMA.

11. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etiske

Juridiske



12. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 10). For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet»- inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.

Rask implementering av nyfødtscreening for SMA for å sikre optimal behandlingseffekt med dyre legemidler

13. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Gjelder nasjonalt tilbud til alle nyfødte. Norge bruker i dag mange millioner kroner årlig på kostbar behandling med nusinersen. Alle studier viser at denne virker bedre jo tidligere man starter. Egentlig vil alle SMA barnepasienter som er aktuelle for nusinersen-behandling allerede i dag få et tilbud om dette etter at de har fått diagnosen stilt, med en viss diagnostisk delay. Hvis de imidlertid får behandlingen tidligere er det bedre prognose, mindre grad av funksjonshemming og det vil også være samfunnsøkonomisk gunstig. Tilsvarende gjelder i kanskje enda større grad for genterapi for SMA (Zolgensma) som nå er til metodevurdering i Europa og Norge (og er godkjent i USA).

14. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Genetiske masseundersøkelser av nyfødte er et effektivt tilbud for rask identifisering barn med utvalgte alvorlige, medfødte sykdommer. Tidlig identifisering er viktig for igangsetting av behandling før barn blir skadelidende. Dette bidrar til å nå et av målene i FNs erklæring fra 2015 "[Transforming our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development](#)" som Norge var med å vedta, nemlig Delmål **3.2** «*Innen 2030 få slutt på dødsfall som kan forhindres blant nyfødte og barn under fem år.*»

SMA er en autosomal recessiv sykdom som i hovedsak skyldes bi-allelisk delesjon av survival motor neuron 1 (*SMN1*) genet. Tilstanden medfører tap av alfa-motornevroner i ryggmargen med progressiv muskelatrofi og muskelsvekkelse. Av genetiske sykdommer har SMA historisk vært den vanligste årsaken til tidlig barnedød.

Over 95 % av alle SMA pasienter er homozygote for delesjon av *SMN1*, enten hele genet eller viktige deler av genet (ekson 7-8), og dette brukes til primærdiagnostikk av SMA. Alle har i tillegg et variabelt antall kopier av *SMN2* genet, som er en paralog av *SMN1*. Pga en genvariant i *SMN2* gir dette «reservegenet» kun lave, men likevel viktige mengder av SMN proteinet ved fravær av det normale *SMN1* genet. Antallet kopier av *SMN2* korrelerer derfor med SMA alvorlighetsgrad; jo større antall kopier av *SMN2*, jo mildere fenotype. Barn med kun to eller tre kopier av *SMN2* har stor sannsynlighet til å debutere med SMA type 1 eller 2, og SMA pasienter med 4 eller flere *SMN2* kopier har lav sannsynlighet for til å debutere med SMA type 1. I tillegg indikerer nye studier at mindre enn 10 % av alle SMA pasienter vil debutere hos barn som er eldre enn 3 år, og disse vil typisk ha SMA type 3.

Dette viser at testing for *SMN1* delesjoner i kombinasjon med bestemmelse av *SMN2* kopiantall vil være en effektiv strategi for tidlig å identifisere SMA pasienter som vil ha stor nytte av tidlig oppstart av effektiv behandling.

Forventet effekt

Beslutningsforum godkjente februar 2018 å ta i bruk nusinersen (Spinraza®) ved SMA på gitte vilkår som i praksis er tilfredsstillende hos de fleste barn med SMA. Dette er antisense oligonukleotid basert genterapi som øker SMN proteinnivåene ved å endre avlesningen av *SMN2* genet. Behandlingen er svært kostbar, men har godt dokumentert effekt. All internasjonal og nasjonal erfaring tilsier at jo tidligere behandlingen kommer i gang, jo bedre er effekten av behandlingen og prognosen. SMA skyldes tap av motornevroner grunnet mangel på SMN overlevelsesproteinet, og behandlingens mål er å hindre nettopp dette. Tidlig økning av overlevelsesproteinet reduserer nevrontap.

Engangsbehandling med intravenøs AAV basert genterapi for SMA er også godkjent hos spedbarn i USA. Den innledende studien publisert i NEJM var svært lovende, og resultatene opprettholdes i oppfølgingsstudier. USA godkjente medikamentet onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®) i mai 2019, og medikamentet er til vurdering i Europa og Norge. For denne behandlingen ser det ut til å være enda viktigere med tidlig diagnose (= nyfødtscreening), da effekten er bedre jo tidligere behandlingen gis.

Sikkerhet

Selve undersøkelsen medfører ingen ekstra belastning for barnet da man benytter dagens blodprøve (man trenger ikke mer blod). En mindre andel av nyfødte med homozygot mangel på *SMN1* vil ha av 4 kopier av *SMN2* genet (langt de fleste vil ha 3 eller færre kopier). Dette kan gi en vanskelig situasjon da det uklart når behandling da bør startes. Foreløpig internasjonal erfaring og praksis tilsier at de bare skal følges med tette kliniske kontroller inntil symptomer melder seg. Dette vil være en betydelig belastning, men også disse barna vil få et bedre resultat av medisinsk behandling gjennom tidlig oppstart ved symptomdebut.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ca. 5-6 barn pr år

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Sikrer barn med SMA raskere og dermed mer effektiv behandling. Dette vil ha stor personlig og trolig også samfunnsøkonomisk betydning.

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

Behov for endret forskrift for genetiske masseundersøkelser.

15. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

1. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: A systematic literature review. Lin CW et al. *Pediatr Neurol.* 2015;53:293-300.
2. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. Glascock J et al. *J Neuromuscul Dis.* 2018; 5(2):145-158.
3. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. Mendell JR et al. *N Engl J Med* 2017; 377:1713-1722.
4. The frequency of SMN gene variants lacking exon 7 and 8 is highly population dependent. Vijzelaar R et al. *PLoS ONE.* 2019; 14(7): e0220211.
5. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. De Vivo DC et al. *Neuromuscul Disord* 2019; 29:842-856.
6. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy Finkel RS et al. *N Engl J Med* 2017; 377:1723-1732.
7. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. Mercuri E et al. *N Engl J Med* 2018; 378:625-635.
8. Newborn blood spot screening test using multiplexed real-time PCR to simultaneously screen for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency. Taylor JL et al. [Clin Chem.](#) 2015;61(2):412-9.
9. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. Boemer F et al. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(5):343-349.
10. High-throughput genetic newborn screening for spinal muscular atrophy by rapid nucleic acid extraction from dried blood spots and 384-well qPCR. Czibere L et al. *Eur J Hum Genet.* 2019 Jul 30. doi: 10.1038/s41431-019-0476-4. Epub ahead of print]

16. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

"Klikk her og skriv"

17. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.

"Klikk her og skriv"

18. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

<http://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/index.html>.

SMA har vært anbefalt inkludert i nyfødtscreeningen i USA siden juli 2018, se vedlegg for deres vurderingsrapport fra mars 2018. Erfaringene fra USA er positive. Flere land i Europa har igangsatt pilotprogrammer (f. eks. Belgia og Tyskland) eller planlegger innføring, da det er en bred oppfatning om SMA egner seg spesielt godt for nyfødtscreening nå som effektive behandlinger finnes og fordi jo tidligere behandling igangsettes, jo bedre effekt.

Norge har som første land i Europa implementert screening for SCID. Testen baseres på DNA analyse med kvantitering av antall TREC kopier i screeningprøven. Dette gir et unikt grunnlag for å innføre SMA testing ved å multiplere den etablerte TREC metoden med kvantitering av *SMN1* ekson 7 og påvisning av delesjoner. Ved positivt funn brukes digital droplet PCR til bestemmelse av antall *SMN2* kopier. SMA screening gjøres således i samme oppsett som dagens SCID screeningen. Metodene er vel kjente og etablert i mange laboratorier i USA og Europa. Vi er godt kjent med de aktuelle teknikkene.

Vi har fått skriftlig samtykke fra foreldre til 16 barn med kjent SMA til å bruke lagrede nyfødtscreeningprøver for å verifisere at metodene fungerer. Digital droplet PCR instrument er nettopp levert, og arbeid med validering og implementering av metoder vil være ferdig innen sommeren 2020.

Nyfødtscreeningen flyttet januar 2020 til et nytt og større laboratorium hvor alt er lagt til rette for denne og senere utvidelser av nyfødtscreeningprogrammet. Fra vår side er det mulig og ønskelig med oppstart med SMA screening høsten 2020.

Kostnadene ved innføring av SMA screening vil primært være relatert til ca 0,2 mill til reagenser. Bruk av kommersielle kit vil erfaringsmessig ha en høyere kostnad som først vil være endelig avklart i 2020.

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Forslagstiller er avdelingsleder ved nasjonal behandlingstjeneste for nyfødtscreening. Søknaden støttes av klinikkleder for Barne- og ungdomsklinikken Terje Rootwelt som har behandlingsansvaret for de aktuelle barna.